

TC SAĞLIK BAKANLIĞI
SÜREYYAPAŞA GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ
EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
İMMÜNOLOJİ VE ALERJİ KLİNİĞİ
Doc. Dr. Zeynep Ferhan Özşeker

ALERJİK RİNİTLİ HASTALARDA MEVSİM ÖNCESİ İMMÜNOTERAPİ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

UZM. DR. FATMA MERVE TEPETAM

TEZ SORUMLUSU

DOC. DR. ZEYNEP FERHAN ÖZŞEKER

İSTANBUL - 2012

TEŞEKKÜR

Yan dal uzmanlık eğitimim süresince eğitimime büyük katkısı olan, her konuda bilgi deneyim ve tecrübelerinden yararlandığım ve her zaman bana destek olan hocam Sayın Doc. Dr. Zeynep Ferhan Özşeker'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Sarfettiği gayret, çaba ve emeklerle hastanemize akademik ve idari anlamda büyük katkısı olan İmmunoloji ve Alerji Kliniğimizin gelişmesini sağlayan Sayın Başhekimimiz Doc. Dr. İrfan Yalçinkaya'ya teşekkür eder, başarılarının devamını dilerim.

Göğüs hastalıkları asistanlık yıllarımdan itibaren tanıştığım duygu ve düşüncelerine önem verdiğim her türlü problemleri zaman beklemeden çözüme kavuşturan Başhekim yardımcımız Uzm. Dr. Özlem Oruç'a teşekkür ederim.

İmmunoloji ve Alerji Kliniğimize büyük emekleri geçen başta hemşirelerimiz olmak üzere tüm sağlık personelimize teşekkür ederim.

Çocukluk çağlarından itibaren verdikleri ilgi güven ve disiplin ile eğitim ve öğrenimimize katkıları olan her türlü fedakarlıklarla yetişmemizi sağlayan maddi manevi fedakarlıklardan kaçınmayan anne ve babama,

Her konuda anlayış gösterip bu çalışma dönemimde de Enesim ve Emirimin eğitimleri, öğretimleri ve her türlü ihtiyaçlarıyla ilgilenip çalışmalarına destek olan, bana güvenip beni rahatlatan hayat arkadaşım eşime, aileme sonsuz teşekkürler.....

İÇİNDEKİLER

I.	GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
II.	GENEL BİLGİLER.....	6
	1. Alerjik Rinit	6
	1.a. Tanım	6
	1.b. Epidemiyoloji.....	7
	1.c. Etiyoloji.....	9
	1.d. Alerji Etiyolojisinde Rol Oynayan Ajanlar.....	11
	1.d.1. Ev Tozu ve Akarları.....	11
	1.d.2. Polenler	12
	1.d.3. Mantarlar.....	15
	1.d.4. Hayvansal Alerjenler	16
	1.d.5. Bakteriler	16
	1.d.6. Besin ve Besin Katkı Maddeleri	16
	1.d.7. Hava Kirliliği	17
	1.e. Patofizyoloji.ve immunopatogenez	18
	1.e.1. Sensitizasyon.....	18
	1.e.2. Geç faz reaksiyon.....	22
	1.e.3. Nörojenik İnflamasyon.....	23
	1.f. Alerjik rinit klinik tipleri.....	24
	1.f.1. Mevsimsel alerjik rinit.....	24
	1.f.2. Pereniyal alerjik rinit.....	24
	1.f.3. Mix tip alerjik rinit.....	25
	1.g. Alerjik rinitte tanı.....	26
	1.g.1. Anamnez.....	26
	1.g.2. Fizik muayene.....	26
	1.g.3. İn vitro testler.....	28
	1.g.4. İn vivo testler.....	30

1.h. Alerjik rinitte tedavi.....	33
1.h.1. Kaçınma.....	33
1.h.2. Medikal tedavi.....	38
1.h.3. İmmunoterapi.....	41
1.h.3.1. Etki mekanizması.....	43
1.h.3.2. İmmunterapiye Uygun Hastaların Belirlenmesinde Prensipler....	49
1.h.3.3. Kısa Süreli İmmunoterapi.....	52
1.h.3.4. İmmunoterapide Antijen Kalitesi.....	53
1.h.3.5. İmmunoterapide Mono-Multi Duyarlılık	53
1.h.3.6. İmmunoterapi Etki Süresi	53
1.h.3.7. İmmunoterapi – Astım İlişkisi.....	54
1.h.3.8. İmmünoterapi Uygulama Yolları.....	54
1.h.3.9. İmmünoterapi’de Hasta Seçimi Ve Endikasyonlar.....	55
1.h.3.10. Tedavinin Sonlandırılması	57
1.h.3.11. İmmünoterapi Yan Etkileri Ve Kontraendikasyonlar	57
1.h.3.12. İmmünoterapide Alınması Gereken Tedbirler.....	59
1.h.4. Cerrahi tedavi.....	60
III-GEREÇ VE YÖNTEM.....	62
IV- BULGULAR.....	68
V- TARTIŞMA.....	93
VI- SONUÇ.....	97
VII- ÖZET.....	98
VIII- KAYNAKLAR.....	100

II. GİRİŞ VE AMAÇ

Alerjik rinit (AR), allerjen maruziyetine bağı olarak gelişen, IgE bağımlı, Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde ortaya çıkan, nöbetler halinde hapşırık, bol ve sulu burun akıntısı, burun tıkanıklığı (konjesyon) ve kaşıntı ile karakterize bir enflamatuvar nazal mukoza hastalığıdır. AR, immunolojik ve diğer kronik hastalıklar arasında en sık görülen hastalık olup, gelişmiş toplumlarda, nüfusun % 10-30'unu etkilemekte ve insidansı giderek artmaktadır (1). Alerjik rinit hayatı tehdit etmemekle birlikte, semptomları nedeni ile kişilerin fiziksel, sosyal ve emosyonel aktivitelerini dolayısı ile yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkilemektedir (2). Prevalansının yüksek olması ve hayat kalitesi üzerindeki etkilerinden dolayı AR major respiratuvar hastalık olarak sınıflandırılmaktadır. AR'li hastaların çoğunda artmış nonspesifik bronş duyarlılığı vardır ve astım için risk oluşturur.

Alerjik rinit tedavisinde alerjiden korunma ve çevre kontrolü, medikal tedavi, immunoterapi ve yardımcı cerrahi girişimler olmak üzere 4 yaklaşım vardır (1). Korunma ilk şart olmakla birlikte her zaman mümkün olmamaktadır. İlaç tedavisinin ise sadece semptomatik kontrolü sağlamada etkili olduğu ve hastalığın seyrini etkilemediği akılda tutulmalıdır. Diğer seçenek ise hastalığın doğal seyrini etkileyebilen ve özellikle çocuklarda astım gelişimini önleyebilen tek tedavi şekli olan spesifik immunoterapidir.

Allerjen spesifik immünoterapi (SİT) ile mevsimsel ya da yıl boyu süren alerjik rinit (AR) ve duyarlı olunan allerjenle tetiklenen astıma sahip olan olgularda allerjenin giderek artan dozlarda verilerek immun cevabın değiştirilmesi sağlanır. Böylece allerjene bağı semptomların ve ilaç kullanımının azaltılması ya da tamamen ortadan kaldırılması sağlandığı gibi, deri testi yanıtında ve bronş hiperreaktivitesinde azalma, laboratuvar ve immünolojik parametrelerde olumlu etkiler meydana gelir (3,4). Son yıllarda SİT konusunda yapılmış tüm randomize, plasebo

kontrollü araştırmaların sonuçlarını inceleyerek elde edilen bilimsel verilerin eşliğinde yenilenen klavuzlarda SİT için bildirilen ortak görüş; uygun hasta gruplarına, uygun endikasyon ve teknikle uygulandığında etkinliği kanıt A düzeyinde doğrulanmış bir tedavi yöntemi olduğudur (5,6).

SİT ile beklenen ve amaçlanan en önemli etkinlik, allerjene olan istenmeyen yanıtın mümkün olduğunca hızlı ve kısa süre içinde ortadan kaldırılmasıdır. SİT'nin kısa dönem etkinliğini gösteren bilimsel araştırmalar mevcuttur. Çayır polenleriyle yapılan bir çalışmada tedavi başlandıktan hemen sonra polen sezonunda belirgin etki gözlenmiştir (7). Bu çıkarımla moleküler standart alerjenlerle yapılan kısa süreli mevsim öncesi immonoterapinin bir sonraki polen mevsiminde hastaların semptomlarını azaltabileceği dşnlmştir. Ayrıca konvansiyonel immunoterapi tedavisinin uzun zaman alması nedeniyle her hasta için düşünülememektedir. Bu tür hastalar için uygulanan kısa süreli immunoterapinin, yeterli doz verilmesine bağlı olarak belirgin klinik etkinin gözlenmesine ilave olarak cilt testi duyarlılığında ve nazal sekresyonda inflamasyon belirteci olan eozinofil katyonik protein ve triptaz düzeylerinde azalma, serum spesifik IgG4 düzeyinde ise artışa neden olduğu çalışmalarca gösterilmiştir (8,9).

Kısa süreli immunoterapi, moleküler standardize alerjenler içeren, 7 adet mevsim öncesi injeksiyondan oluşan, 6 hafta kadar süren etkisi ve güvenilirliği çift kör placebo kontrollü, çok merkezli çalışmalarla gösterilmiş ayır poleni ve ağaç poleni alerjisi olan hastalara uygulanan bir immunoterapi protokolüdür (10).

Proflaktik olmayan diğer tedavi yaklaşımı ise alerjen maruziyetine bağlı olarak gelişen semptomları kontrol etmeye yönelik tek başına semptomatik ilaç tedavisidir.

Çalışmamızda, ayır, imen ve tahıl poleni alerjisine bağlı rinit tanısı koyduğumuz hastalara uygulanan subkutan mevsim öncesi immunoterapi ile medikal tedavi stratejilerini karşılaştırarak, mevsim öncesi kısa süreli immunoterapinin (SCIT) klinik ve laboratuvar etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık

II. GENEL BİLGİLER

1. Alerjik Rinit

1.a. Tanım

Latince “allos” “farklı davranış”= “başka” ve “ergon”= “cevap” kelimesinden türetilen allerji, günümüzde, genel olarak organik ve inorganik maddelere karşı vücudun immünolojik olarak farklı cevap vermesi diye tanımlanmaktadır. Vücudun belli başlı organlarında meydana gelen bu farklı veya ters fizyolojik cevap oluşturduğu organlarda değişik doku hasarlarına yol açmakta ve bu zararların olduğu yere şok organ denmektedir. Şok organ konumuz olan burun olduğunda ise meydana gelen doku hasarları sonucu ortaya çıkan kompleks tabloya genel olarak allerjik rinit denmektedir.

İlk olarak Londor Guy Hastanesi'nden Bostock, 1819 yılında mevsimsel nezleli bir vaka için "hay fever" terimini kullandı. 1829'da Gardon hastaların ciceklerin olgunlaştığı dönemde şikayetlerinin arttığına dikkat çekti. 1830'da Elliste ilk defa problemin kaynağı olan poleni tarif etti. 1872 yılında Harvard Medical School'dan Wyman bahar nezlesinin sebebinin Ragweed poleni olduğunu tanımladı. 1906'da Viyanalı padiatrist Von Pirquet, ortamdaki herhangi bir yabancı ajana karşı verilen cevabı göstermek için ilk olarak Alerji terimini kullandı (11). 1911 yılında Londra'dan Noon desensitizasyonu tarif etti. Noon, ilk sistematik kullanımda allerjen ekstraktının dozunu aylar suresince yavaş yavaş artırarak bugunku klasik immunoterapinin temelini atmış oldu. 1966'da Ishazaka ve Johansson IgE'yi keşfetti. Bu keşif gunumuzdeki in vitro teşhis metodlarının gelişmesine yol actı. Kulak Burun Boğaz'da alerji, 1936'da Hansell'in "Burun ve Paranasal Sinuslerin Allerjisi" adlı kitapla başladı. 1940'da Rinkel, intradermal deri

testinin şiddetine göre her bir antijeni beş dilusyona titre ederek Hasel'in metodunu standardize etti ve günümüze kadar kullanımını sağladı (11,12).

Alerjik rinit, nazal mukozada IgE aracılığı ile meydana gelen, nazal konjesyon, rinore, kaşıntı, hapşırık ve postnazal akıntı ile karakterize kronik bir üst solunum yolu hastalığıdır (13, 14). Oluşması için iki şey gereklidir; herhangi bir alerjene maruz kalma ve bu alerjene karşı immünolojik duyarlılık.

1.b.Epidemiyoloji

Rinit global bir sağlık problemi olup dünya nüfusunun yaklaşık %10-25'ini etkilemekte, bazı toplumlarda ise sıklığı giderek artmaktadır. Alerjik rinit sıklığı Kuzey Avrupa ülkelerinde %7, Güney Amerika'da %9-21, Avustralya'da %27,6 olarak bulunmuştur. ABD'de ise kronik hastalıklar sıralamasında 6. sırada yer almaktadır. Ülkemizde rinit ile ilgili epidemiyolojik veriler çok ayrıntılı değildir. Yapılan çalışmalarda Alerjik rinit prevalansı %9-20 arasındadır. Bu farklılığın nedenleri olarak bölgesel farklılıklar ve kullanılan yöntemler (anket formu, alerji testi, doktor tarafından sorgulama) sayılabilir. Rinitlilerin % 44.5'inin mevsimsel, diğerlerinin perennial tipte olduğu ve rinit semptomlarının çocukların % 82'sinin günlük yaşamlarını etkilediği saptanmıştır.

Yurdumuzun çeşitli bölgelerinden bildirilen rinit prevalansları tablo 1'de özetlenmiştir.

.

Tablo 1. Ülkemizde allerjik rinit prevalansına yönelik yapılmış olan bazı çalışmalar.

Ulusal Allerji ve Klinik İmmunoloji Derneği’nce yapılan araştırmaların sonuçları					
Şehir	Yıl	n	Yaş	Kümülatif rinit (%)	Kaynak
İzmir	92-93	3512	6-13	6,3	Karaman Ö ve ark. 15
Samsun	93-94	3118	6-14	11	Küçüköyük Ş ve ark. 16
Ege bölgesi	93-94	3646	10-17	4,7	Tanaç ve ark.17
ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) yöntemi ile yapılan araştırma sonuçları					
Şehir	Yıl	n	Yaş	A. rinit (%)	Kaynak
Adana	93-94	2334	6-14	8,8	Kendirli SG ve ark. 18
Adana	96	3164	6-18	13,6	Bayram D ve ark.19
İstanbul	96-97	2276	6-15	17,6	Akçakaya ve ark.20
Diyarbakır	99-2000	3040	6-15	12,9	Ece A ve ark.21
Bursa	2000	2154	6-7	8,6	Canitez Y ve ark.21
Bursa	2000	3110	13-14	11,4	Canitez Y ve ark.21
Denizli	2003	2467	6-7	6,1	Akçay ve ark.21
European Community Respiratory Health Survey anketi kullanarak yapılan çalışmalarda ilere göre allerjik rinit sıklığı					
Şehir	Yıl	n	Yaş	A. rinit (%)	Kaynak
Adana	98	7575	20-44	8,9	Kocabaş A ve ark. 22
Ankara	2001	1056	18-72	12	Kalyoncu AF ve ark.23

İstanbul	96	1100	20-44	20,9	Erkan F ve ark.24
İzmir	99	3457	20-44	14,3	Celik G ve ark.25
Trabzon	98	1506	20-44	16,7	Erdinc M ve ark.26

Ailede ve özgeçmişte astım ve alerjik hastalık öyküsü bulunması en önemli risk faktörüdür. Kalıtım multifaktoriyel poligeniktir. Anne veya babada alerjik rinit tablosunun olması durumunda çocuklarda da alerji tablosu olması beklenenden daha yüksek bir olasılıktır. Anne-Babadan birinde alerjinin varlığı çocuk için bu olasılığı %29'a, ikisinde de varsa %47'e taşır. Risk artışı için alerjik rinit, astım veya egzamadan herhangi birisinin aile bireylerinde olması yeterlidir. (27 28) Bilateral aile hikayesi olan çocuklarda semptomlar genelde pubertadan önce ortaya çıkar.

1.c. Etyoloji

Değişen yaşam koşulları, çevre ve hava kirliliği, çocukluk döneminde geçirilen infeksiyon hastalıkları, giderek daha çok kapalı ortamlarda yaşamak, sigara içimi, diyet alışkanlıklarındaki değişiklikler ve bazı genetik faktörler rinitin görülme sıklığını etkilemektedir. Çocuklarda ve erişkinlerde birçok nedenle rinit ortaya çıkar, ancak olguların yaklaşık olarak %50'sinde neden allerjiktir.

Alerjik rinitte çok çeşitli etyolojik ajanlar bildirilmiştir. Atopik alerjenlerden 5µ'dan küçük olanları distal uç bronşiolle kadar ulaşabilir. Atmosferik inhalan alerjenlerin etki gösterebilmesi için iki özelliğe sahip olması gereklidir. Birincisi spesifik antijen taşımalı, ikincisi mukozayı geçebilmelidir (29).

Alerjenler spesifik IgE antikoru oluşumunu uyaran ve bu antikor ile reaksiyona giren

antijenlerdir. Alerjenler genelde protein veya glikoprotein yapıdadır. Bir alerjen ekstraktının içinde çok sayıda antijen bulunmaktadır. Bu antijenlerin tümü duyarlılığa neden olmazlar, az sayıda hastada duyarlanmaya yol açanlar minör alerjenler olarak isimlendirilirler. Hastaların yarısından fazlasında duyarlanmaya neden olan alerjenler ise majör alerjenler adlandırılırlar ve ekstraktın toplam ağırlığının %1'ini oluşturur (30,31).

Alerjenin immün duyarlanmaya neden olan, özel bir aminoasit dizilimi gösteren bölgesi 'epitop' veya antijenik determinant olarak adlandırılır. Duyarlı kişilerde aynı alerjen molekülünün farklı epitoplarına yanıt oluşabilmektedir. Bu durum genetik olarak MHC-Class II genlerinin kontrolü altındadır (30,31).

Alerjenler solunum yolu, oral yol ya da parenteral yolla vücuda alınabilirler. Hayvanlar, arılar, bitkiler, mantarlar ya da küçük molekül ağırlıklı kimyasal ajanlar gibi pek çok kaynağı bulunmaktadır. Tablo 2'de bu alerjenler, kaynakları ve semptomlara neden olduğu mevsimler gösterilmiştir (32).

Tablo.2. Kaynaklarına ve görüldükleri mevsimlere göre sık rastlanan alerjenler

Grup	Alerjen kaynakları	İklim
İnhalan		
Polenler		
Çimen		İlkbahar/yaz
Otlar		Yaz/s.bahar
Ağaçlar	Kızılağaç, huş ağacı, fındık, kaynağacı, meşe, zeytin	Kış/ilkbahar
Mantar	Aspergillus, Cladosporium, Alternaria, Basiidiospores, Ascomycetes	Yılboyu
Hububat unları	Buğday, çavdar, yulaf	Yılboyu
Bitki ürünleri	Latex, papain, bromelain	Yılboyu
Hayvan tüyü	Kedi, köpek, at, tavşan, domuz, fare, inek	Yılboyu
Kuş tüyü	Papağan, güvercin, ördek, tavuk	Yılboyu
Ev tozu akarları	Dermatophagoides pteronyssinus, D.Farinae, Euroglphus maynei	Yılboyu

Böcekler	Hamam böceği, sinek, çekirge, tatarcık	Mevsimsel
Oral		
Besinler	Deniz ürünleri, yer fıstığı, fındık, soya, hububatlar, süt ürünleri,	İklimle ilgili değil
İlaçlar	Penisilin, sulfonamidler ve diğer antibiyotikler, karbamazepin,	İklimle ilgili değil
Parenteral		
Böcek	Bal ve eşek arısı, karınca ve sivrisinek	Yaz
İlaçlar	Kan ürünleri, serum, aşılar, kontrast maddeler, antibiyotikler	İklimle ilgili değil

1.d. Alerji Etiyolojisinde Rol Oynayan Ajanlar

- a- Ev tozu ve akarları
- b- Polenler
- c- Mantarlar
- d- Hayvansal alerjenler
- e- Bakteriler
- f- Besinler ve besin katkı maddeleri
- g- Hava kirliliği

1.d.1. Ev Tozu Akarları

Ev tozunun alerjik olduğu yüzyıllardır bilinmektedir, ancak alerjik özelliği, bilinen tek bir maddeden kaynaklanmamaktadır. Yapısında belli bir çevreye ait canlı ve cansız maddeleri toplar. Ev tozunun morfolojik komponentleri fibriller, polenler, hayvan dokuntuları, gıda artıkları, bakteriler, mantar sporları ve arthropodlardır. Ev tozu mite'lerini Voorhost tanımlamıştır. Mite'lar birçok Acarina'yı kapsayan Arachnid'lerin bir alt sınıfıdır. Gözle görülmeyecek kadar küçük (0.33mm) 8 bacaklı hayvanlardır. Başlıca beslenme kaynağı insan deri döküntüsüdür. Dermatophagoides adı da buradan gelmektedir. 'Derma' deri anlamında iken 'phago' beslenen

‘oides’ ise öyle görünen anlamında olup kelimenin genel anlamı deri ile beslenen şey anlamındadır. %55’in üzerindeki nem, karanlık ortam ve 25°C sıcaklık yaşamaları için çok uygun koşullardır. Ev tozu akarı miktarı, kuru iklimde ve yüksek rakımda daha düşük oranda iken deniz kenarı ve yüksek nemlilik içeren bölgelerde daha yüksektir (33).

İç ortamda başlıca akar kaynakları, nevresim, çarşaf, yastık kılıfları, battaniye ve halı gibi yünlü ürünler, tüylü oyuncaklar, kumaş kaplı mobilyaların girintili bölgeleri ve perdelerdir. Akarların en fazla görüldükleri zaman yaz sonu ve sonbahar aylarıdır. Ancak esas alerjen dışkıları olduğu için oluşturdıkları alerji yıl boyu sürer. Akar alerjenleri havada asılı olmayıp sıklıkla yerdeki toza çökmüş durumda beklerler. Sadece tozda tahribat yapıldığında partiküller havaya karışır. Bu nedenle, kişinin maruz kaldığı inhalan akar miktarını hava örneklerinde ölçmeye yönelik girişimlerde sonuçlar güvenilir ve tekrarlanabilir değildir. Yerleşik tozdaki gram toz başına veya birim alan başına düşen alerjen miktarının tanımlanması maruziyeti daha doğru yansıtmaktadır (34).

1.d.2. Polenler

Solunum yolu alerjenleri arasında polenler önemli bir yer tutarlar. Polenler ilk ayırt edilen alerjenlerdir. Çimen (grass), ağaç ve yabani ot (weed) polenleri başlıca sorumlu alerjenlerdir. Polen, tohumlu bitkinin erkek üreme organının bir parçasıdır. Boyutları bitkiye göre değişmekle birlikte 2µ ile 250µ arasındadır. Taşınma şekillerine göre amnemophilous ve entomophilous polenler olarak ayrılır. Amnemophilous polenler rüzgarla taşınırlar. Entomophilous polenler renkli ve çiçekli bitkilerin polenleri olup böcekler ile taşınırlar (35).

Bitkiler polenlerini mevsimlere bağlı olarak havaya salarlar. Polen mevsimleri denen bu durum bölgeden bölgeye büyük farklılıklar gösterir. ABD’de farklı bölgelerin, polen

mevsimlerinin genel bir taslağı çıkarılmıştır. Buna göre, ABD’de ağaç polenleri ilkbaharda ortaya çıkar ve bu mevsimde en yoğundur. Çimen polenleri ilkbahar sonunda başlar ve yaz boyunca devam eder. Ot polenleri sonbaharda en yoğundur. Hububat polenleri ise tüm yaz boyunca yoğun olarak görülür. Polen artışı ile acile başvuran astım krizleri arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur (36).

Atmosferdeki polen sayısı, hava durumu ve günün saatine göre değişim gösterir. Nemli ve yağmurlu havalarda polenler zemine çökeceğinden atmosferdeki polen miktarı azalır. Kuru ve güneşli havalarda ise polen düzeyi artar. Gün içinde sabah 10 ile öğleden sonra 16 arası polen sayısı yine artış gösterir (35).

Ot Polen Antijenleri:

Sıklıkla alerjik reaksiyonlara yol açan ot türleri *Lolium perene*, *Phleum pratense* (timothy), *Poa pratensis*, *Festuca pratensis*, *Dactylis glomerata*, *Agrostis tenuis*, *Anthoxanthum odoratum*’dur. Bu polenler genelde ılıman iklim otlarından kaynaklanır. Doğada 20-40 çeşitli farklı ot polen antijeni olduğu bilinmektedir. Ot polenlerinin alerjenik ve antijenik özelliğiyle ragweed polenlerinden farklı olduğu görülmektedir. Deri testinde, ot polenlerine duyarlı hastaların % 20’sinde reaksiyon saptanmaktadır (37,38).

Ağaç Polen Antijenleri:

Ağaç türleri tek alerjen içerdiğinden, deri testleri ot polenlerine göre daha yüksek derecede spesifiktir. Temel antijen birch (huş ağacı) polen alerjisi Bet v I’dir. (37,38) Ülkemizde zengin bitki örtüsüne sahip olması ve farklı iklimler arası geçiş konumu nedeniyle pek çok değişik türde polene rastlanabilir. En çok akçaağaç, kızıl ağaç, ladin, göknar, kayın, meşe,

ıhlamur ve huş ağacına rastlanır. (39)

Türkiye’de Yapılan Alerjik Polen Çalışmaları

Türkiye; son verilere göre 9000’i aşkın doğal bitki türünden oluşan zengin bir flora sahiptir. Ayrıca bu bitki ortusunda homojen olmayıp bölgelere göre önemli farklılıklar gösterir. Bu nedenle Türkiye Davis’e göre flora açısından üç ana bölgeye ayrılmıştır.

Karadeniz ve Marmara Bölgesi: Avrupa ve Sibirya florası

Batı ve Güneydoğu Anadolu: Akdeniz florası

İç, Doğu ve Güneydoğu Anadolu: İran-Turan florası özelliği taşımaktadır.

İstanbul ve çevresi 1966-68 yılları arasında havada bulunan polenler yönünden Aytuğ ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır. Türkiye’de en fazla miktardaki polenlerin Cupressaceae (Cypess family-servi, ardıç), Pinus (pine-çam ağacı) ve Gramineae (gass-çayır çimen) taksonlarına ait olduğu belirlenmiş olup görüldüğü dönem ise Mart-Haziran ayları arası olarak tesbit edilmiştir. İstanbul ilinde de Cupressaceae, Urticaceae (nettle family-ısırgan otu,yapışkan otu) Pistacia (şam ağacı, sakız ağacı) polenlerinin yoğun olduğu gözlenmiştir (40,41).

En sık tespit edilen alerjen bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Bursa gibi nem oranı yüksek illerde ev tozu akarları en sık tespit edilen alerjen olarak görülmekte iken, Erzurum gibi rakımı yüksek illerde çimen polenleri en sık alerjen olarak görülmektedir Yasan ve ark.(42) yaptığı çalışmada en sık alerjenleri sırası ile çimen karışımı (%70.5), ot karışımı (%45.9), ev tozu akarları (%35.6 - %34.9), ağaç karışımı (%25.2) şeklinde bulmuşlardır. Yapılan başka bir çalışmada prick testi ile saptanan en sık alerjenler sırasıyla otlar, tahıllar (%60.5), Akdeniz otları

(%43), ev tozu akarları (%31.5-%20.4) ağaçlar (%18-12.5) olarak tesbit edilmiştir (43). Araştırmalarda kişilerin yaşadığı bolgelerden hazırlanacak polen ekstreleri ile deri testi ve tedavilerinin yapılmasının daha iyi sonuçlar verdiğı anlaşılmıştır.

1.d.3. Mantarlar

Klorofil içermeyen ancak atmosfere çok sayıda alerjenik spor yayan canlılardır. Havada çok fazla miktarda bulunur. Gelişimleri çok düşük ısıda ve karda engellendiğı için bu bölgeler dışında hemen her yerde ve her ısıda bulunabilirler.  remeleri için yüksek oranda neme gereksinim duyarlar (44). Mantar sporları 3-10 m gibi çok küçük olduğı için alt solunum yollarına kadar ilerleyerek rinit ve astımı provoke edebilir (45).

Mantarların orijinlerine göre ayırt edilebilen üç tipi Cladosporium, Alternaria ve Stemphylium'dur. Alternaria, solunum sistemi alerjenlerinin en önemlisidir. Dış ortamdaki mantar sporları yıl boyu atmosferde bulunmakla birlikte, aynen polenler gibi bazı dönemlerde miktar olarak artış gösterirler. Bu artışlar bölgeler arasında farklılık gösterir. Klimaların kanalları içinde ve su borularında da üreyebilirler. Özellikle mutfak ve banyolarda yoğun olarak yerleşirler. Sık sulanan bitkiler, hayvan ya da bitki atıkları, mobilyalar, duvar kağıtları, yataklar ve yumuşak oyuncaklar üzerinde de gelişirler (35).

Mantar alerjisi olan hastaların semptomları ilkbahardan sonbahar sonuna kadar sürebilir. Temmuz-Ağustos aylarında pik yapar (36). Sadece inhalan alerjenler olarak değıl besin alerjenleri olarak da karşımıza çıkarlar. Besin alerjilerinden Penicillium, Aspergillus ve Fusarium, daha az sıklıkta da Mucor sorumludur. Ayrıca bazı yiyeceklerin üretiminde kullanılan mantarlar ve mayalar alerjenik etki yapabilirler (35).

1.d.4. Hayvansal Alerjenler

Birçok hayvanın sekresyonu ve tüyü ciddi hipersensitiviteye neden olacak kadar fazla alergen içermektedir. Kedinin majör alerjeni olan Fel d 1 kedinin başlıca derisindeki sebace bezlerde, az oranda da idrarında ve tükürüğünde bulunur (45).

Köpek alerjenleri ise başlıca köpeğin tüyünde ve tükürüğünde bulunur. Majör alerjeni Can f 1'dir. Köpek duyarlılığı olan olguların %90'ından fazlası deri testinde bu antijene karşı reaksiyon gösterirler. Bir diğer alergen olan Can f 2'ye karşı ise köpek duyarlılığı olan olguların %25'i reaksiyon gösterir. (45).

Hayvan çıkartılarına karşı gelişen alerji, en az iki yıllık bir geçmişi gerektirir. Hayvanın uzaklaştırılmasından sonra da en az altı ay sürer (36). Kedi ve/veya köpek duyarlılığı, evcil hayvan besleyenlerde beslemeyenlere göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Ancak evcil hayvan duyarlılığı olan olguların % 23.8'inin hiçbir zaman evinde kedi beslememiş olması duyarlılığın gelişmesinin sadece evde kedi bulunması ile ilişkilendirilmemesini vurgulamaktadır (45).

1.d.5. Bakteriler

Bakteriyel alerji; bakterilerin kendisine, nükleoproteinlerine, polisakkaritlerine ve bakteri ürünlerine karşı antibakteriyel ve antitoksik antikor ile meydana gelmektedir. Bunlar vücuttaki herhangi kronik seyirli bir enfeksiyon odağından kan dolaşımına salınırlar (46).

1.d.6. Besin ve Besin Katkı Maddeleri

İmmünolojik bir cevap yolu ile besinlere karşı oluşan reaksiyonlara "besin-aşırı duyarlık

reaksiyonu” veya “besin alerjisi” denmektedir. İlaçların istenmeyen etkileri besin alerjisi değildir. “Besin intoleransı” ise, besin maddesinin farmakolojik, toksik veya metabolik etkilerinden kaynaklanan nonimmünolojik reaksiyonlara verilen isimdir. Bebeklerde besin alerjisine neden olan besin süttür ve yaygın olarak tüketildiği ülkelerde süte ek olarak soyadır. Erişkinlerde genel besin alerjisinin en sık nedenleri yer fıstığı, fındık, kabuklu deniz ürünleri, balık ve yumurtadır. Besin alerjenleri genelde proteinler veya glikoproteinlerdir. Besinlerle oluşan erken alerjik reaksiyon, besin maddesine spesifik olarak geliştirilen IgE’nin, doku mast hücreleri ve bazofillerinin yüzeyinde yer alan yüksek affiniteli IgE reseptörlerine bağlanması ile ortaya çıkar (47).

1.d.7. Hava kirliliği

Hava kirliliği hem iç ortamda hem de dış ortamda astım gelişimi için bir risk faktörüdür. Dış ortamda en önemli hava kirleticileri; Sülfür dioksit (SO₂), Nitrojenoksitler (NO_x), Karbon monoksit (CO), Volatil organik bileşikler, Atmosferik hidrokarbonlar, Ozon (O₃), PM₁₀ (10 µm’den küçük inhale edilebilen partikül) ve PM_{2.5}’dur. İç ortamdaki kirlilik etkenleri ise; NO, nitrojen oksid, CO, CO₂, SO₂, formaldehid olup kaynakları ise; kömür, gazyağı, doğal gaz sobaları, fırınlar, ocaklar ve şöminelerdir. Hava kirleticilerine solunum yollarının yanıtı; epitelyal hasar, mukosilier klirensin bozulması ve allerjenlerin kolay penetrasyonu, doğal antioksidan üretimini baskılanması, partiküllere bağlanan polen morfolojisinde ve antijenitesine değişiklik olması (nişasta granüller oluşabilir), dizel yakıt partikülleri çayır polenindeki antijenleri absorbe ederek antijen için taşıyıcı rol üstlenebilir (48).

1.e. Alerjik Rinit Fizyopatolojisi ve İmmünopatogenez

Alerjik rinit IgE'ye bağılı ortaya çıkan ve nazal mukozada çeşitli yoğunluktaki hücresel enflamasyonun eşlik ettiğı bir alerjik hastalıktır. Son 15 yılda gerek doğal hastalık seyri sırasında ve gerekse hücresel aktivasyon ve infiltrasyonun değeriendirildiğı nazal provakasyon modelleri ile yapılan çalışmalarda alerjik rinitin mekanizması önemli olcude acıklığa kavuşmuştur. (49)

Epidemiyolojik çalışmalar alerjik rinitin genel nüfusun % 10-20'sini etkilediğini göstermiştir. Alerjik rinitte hastaların duyarlaşması alerjen ile karşılaşma sonrasında ortaya çıkar ve alerjen sensitizasyonu adını alır. Alerjen ile tekrar karşılaşma sonucu IgE bağımlı tip I hipersensitivite mekanizmaları aracılığı ile mediator salınımı ve hücre invazyonu gerçekleşir. Mediatorler, burundaki hücreler, nazal vasküler yapılar ve submukozal bezler üzerine etki ederek alerjik rinitin klinik bulgularına yol açar.

1.e.1. Sensitizasyon

İmmunopatolojik olayların ilk basamağı antijen sunumudur. Nazal mukozaya ulaşan antijenler antijen sunan hücreler (antijen presenting cells=APC) tarafından alınır ve proteolitik olarak 7-14 aminoasit uzunluğunda peptidlere parçalanır. T lenfositleri için en iyi tanımlanmış APC'ler dentritik hücreler, mononükleer fagositler, B lenfositler ve vasküler endotel hücrelerdir. APC içinde peptidler class II MHC moleküllerine bağlanır ve bağlandıktan sonra hücre yüzeyine taşınır. APC'ler adenoidlere, tonsillere veya lokal lenf nodlarına yol alırlar. Timustan henüz salınan naif (henüz olgunlaşmamış) T lenfositler yüzey belirleyicileri sayesinde hava yolu mukozası damarlarına yerleşmektedir. Atopik yatkınlığı olan kişide olasılıkla bu hücrelerin reseptörleri APC'lerin MHC class II moleküllerinde sunulan antijenleri tanır.

Klasik bilgilerimize göre bu yolla gerçekleşen eksojen antijen (alerjen) sunumu ile CD4 (yardımcı-helper) T lenfositleri aktive olur. CD4 hücreleri alerjik rinitte orkestra şefi rolü üstlenmişlerdir. Salıverdikleri sitokinlere göre bu hücreler Th1 veya Th2 olarak iki işlevsel gruba ayrılırlar. Genel olarak Th1 hücreleri hücresel immünite ve gecikmiş tip hipersensitivitede, Th2 hücreleri ise humoral immünite, erken tip hipersensitivite ve alerjik hastalıklarda önemli rol oynadıkları bilinmektedir. Th2 hücreleri tarafından sentezlenen sitokinler üç ana fonksiyon üstlenirler:

- 1-Atopi için uygun ortamın sağlanması ve devamı
- 2-Diğer immün yanıtların supresyonu
- 3-B hücrelerinden IgE sentezinin stimülasyonu

T hücre yüzeyindeki CD3 ve T hücre reseptörlerinden oluşan kompleksin MHC Class II ile bağlanmasından sonra T hücre yüzeyindeki CD40 ligandı suratle belirir. T hücre yüzeyinde CD40 ligandı B hücre yüzeyinde zaten var olan CD40 ile birleşir. Bu ilişki CD28 (T hücre) ile B7 (B hücre) arasındaki bağlantı ile daha da güçlenir. Bu bağlantı aynı zamanda TH2 hücreden IL-4 salınımını da artırır. IL-4 kendi reseptörüne bağlanır. Böylece B hücresi epsilon ağır zincir sentezi için gerekli olan iki sinyali (IL-4 ve CD40-CD40 ligandı) almış olur ve IgE sentezi gerçekleşir. Bu olaya IgE izotip değişimi (isotype switching) adı verilir.

B lenfositler tarafından sentezlenen IgE, mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli IgE reseptörüne (FcRI) bağlanır. İnsan vücudunda iki tip mast hücresi vardır. Alerjik hastalıklarda rol oynayan kinaz içermeyip yalnızca triptaz içeren ve daha ziyade mukozal alanlarda bulunan tipidir. IgE, mast hücresi üzerindeki yüksek afiniteli reseptörüne bağlandıktan sonra alerjenlerle tekrar karşılaştığında, alerjen IgE molekülleri arasında köprüleşmeye yol

açar. Bu köprüleşme sonucu mast hücrelerden hem sentezlenmiş olarak bekleyen mediatorlerin salınımı olur, hem de yeni mediator sentezi başlar. Bu mediatorler ve etkileri tablo 3’de özetlenmiştir.

Tablo-3: Mast hücrelerden salınan mediatorler ve etkileri

Bronkokonstriksiyon Mukus sekresyonu Ödem, vazodilatasyon Sinir sitimülasyonu	Lökosit aktivasyonu	Lökosit migrasyonu	Lökosit adezyonu	IgE sentezi
Histamin	IL-5	IL-5	IL-4	IL-4
PGD ₂ ¹	IL-6	IL-6	IL-5	IL-13
LTC ₄	TNF-a	TNF-a	LTC-4	
Kininler	TRİPTAZ	TRİPTAZ	TNF-a	
Kimaz	PAF	PAF-LTC ₄		

Alerjen ile karşılaşmada 10-30 dakika sonra mast hücrelerinden mediator salınımına bağlı olarak ortaya çıkan ve kendini hapşırma, burun akıntısı ve burun kaşıntısı olarak gösteren bu reaksiyon “erken faz alerjik yanıt” adını alır.

Erken faz reaksiyonundan 4-6 saat sonra inflamatuvar hücrelerin nazal mukozaya akışına bağlı olarak “geç faz yanıtı” ortaya çıkar. Klinik olarak; nazal mukozal kalınlaşma havaakımına artmış rezistans ve nazal obstruksiyon ile kendini gösterir.

İnflamatuvar hücrelerin endotele bağlanması ve dokuya infiltrasyonu, adezyon molekülleri adı verilen bir grup molekul sayesinde olur. Alerjik inflamasyonda rol oynayan 3 ana grup adezyon molekülü vardır. (Tablo-4)

Tablo-4: Adezyon molekülleri

İmmünglobulin gen süperaillesi	Selektin gen süperaillesi	İntegrinler
ICAM-1 ¹	E-Selektin	Ortak beta ve farklı alfa zincirleri
ICAM-2	P-Selektin	
PECAM-1 ²	L-Selektin	
VCAM-1 ³		

1. İntersellüler adezyon molekulu
2. Platelet endotelyal hücre adezyon molekulu
3. Vasküler hücre adezyon molekulu

Erken reaksiyonda salınan mediatorlere bağlı olarak endotelyal hücreler aktive olurlar ve selektin içeren sitoplazmik yapılar endotel yüzeyine taşınır. Lökositlerin adezivliği endotelyal hücrelerdeki selektinler ile (eozinofiller için L-selektin; polimorfonukleer lokositler için P-selektin) Lewis grubu taşıyan glikoproteinler arasındaki ilişkiye bağlıdır ve bu gevşek bir bağlantıdır. Bundan sonraki basamak lökosit aktivasyonudur. Lökosit yüzeyindeki integrinlerin ekspresyonunda bir artış olur ve lökosit-endotel arası bağlantı sıklaşır. Bunu lökositlerin transendotelyal migrasyonu (diapedez) izler ve böylece lökositler damar dışına çıkarlar.

Alerjik inflamasyonda mast hücre, eozinofillerin ve Th2 lenfositlerinden salınan faktörler eozinofilik ve bazofilik infiltrasyonu artırırken, Th1 ve nötrofil infiltrasyonunu azaltır. Eozinofil infiltrasyonunda rol oynayan diğer faktörler tablo-5’de gösterilmiştir.

Tablo-5:Eozinofil infiltrasyonunu arttıran mediatorler

Eozinofil adezyonu	Eozinofil kemoatraksiyonu
IL ₃	Eotaksin
IL ₅	Rantes
GM-CSF	IL ₅

1.e.2. Geç Faz Reaksiyonu

AR'te rastlanan kronik hastalık bulgularının temel nedenidir. Bu aşamada eozinofiller, bazofiller ve daha az oranda nötrofiller mukozayı infiltre ederler. Mononukleer hücre ve mast hücrelerinde de bir artış olur. Geç faz mediatorleri arasında lokotrienler; histamin; IL6 ve IL1 (granulasit kokenli); GM-CSF ve IL8 (lokosit ve epitel kokenli) sayılabilir. Histamindeki artışla birlikte triptazda bir artış olmaması histaminin kaynağının mast hücreleri değil bazofil olduğunu düşündürmektedir. Salınan mediatorlerin önemli bir kısmı geç faz alerjik yanıtın baskın ve önemli hücresi olan eozofilden salınan sitokinler, kemokinler ve katyonlar bir yandan doku harabiyetine yol açarken, diğer yandan otokrin ve parakrin bir şekilde inflamasyonu artırırlar (50). Eozinofillerden salınan mediatorler ve etkileri tablo-6'te verilmiştir.

Tablo-6: Eozofilde salınan mediatorler ve etkileri

Mediatörler	Etkileri
IL ₃ , IL ₅ , GM-CSF	Eozinofil yaşamı uzatır
IL ₅ , eotaksin, rantes	Eozinofil infiltrasyonunu artırır.
IL ₃ , IL ₄ , GM-SCF	Mast hücresi IgE sentezini artırır.
IL8	Nötrofil ve bazofil infiltrasyonunu artırır.
IL ₁₀	IFN- γ 'yı azaltır.
TNF- α , IL ₁ , IL ₄	Adezyon moleküllerini artırır.
TGF, Platelet kökenli büyüme faktörü	Fibroblast kollogen üretimini artırır.
Lökotrienler	Glandüler sekresyon
Yüksek yüklü katyonik proteinler	Epitelyal hücre dökülmesi
MBP (Major basic protein)	Ekzositoz, sinir harabiyeti
ECP (Eozinofilik katyonik proteinler)	Serbest radikal harabiyeti
EDN (Eozinofil kökenli nörotoksin)	Glandüler sekresyon
EPO (Eozinofil peroksidaz)	Vazodilatasyon, vaskülerpermeabilite artışı.

1.e.3. Nörojenik İnflamasyon

Histamin, nosiseptif tip C hücrelerinde bulunan H1 reseptörlerine de bağlanır. Trigeminal sinirin 1. ve 2. dallarından kaynaklanan bu nöronlar epitel ve submukozal bölgelerde yaygın dallanmalar yapar. Bu hücrelerin uyarılması ile substans-P, kalsitonin gen ilişkili peptid gibi pek çok madde salgılanır. Bunların permeabilite artışı ve lökosit infiltrasyonuna yol açtığı düşünülmektedir.

AR'li hastalarda invivo çalışmalarda substans-P'nin nazal sekresyonları ve sekresyondaki eozinofiliyi arttırdığı gösterilmiştir. Mukozada bulunan postganglionik nöronlar asetilkolin, VIP (vazoaktif intestinal peptid) ve NO sentetaz içermektedir. Nosiseptif sinirler kaşıntı, hapsırma ve

parasempatik aktivasyona yol açabilir ve refleks vazodilatasyon görülebilir. Kolinerjik yolla uyarılar gland sekresyonları, olasılıkla solunum yolunda ekzositozun en çok uygulandığı bölgedir. M3 muskarinik reseptörler en önemli uyarı alanlarıdır (50, 51, 52, 53).

1.f. Alerjik Rinit'in Klinik Tipleri

1.f.1.Mevsimsel Alerjik Rinit

Mevsimsel alerjik rinitten sorumlu etkenlerin başında polenler gelir. En önemli üç polen kaynağı ağaçlar, çimenler ve otlardır. Polen, tohumlu bitkinin erkek üreme organının bir parçasıdır. Boyutları bitkiye göre değişmekle birlikte 2µ ile 250µ arasındadır. Taşınma şekillerine göre amnemophilous ve entomophilous polenler olarak ayrılır. Amnemophilous polenler rüzgarla taşınırlar. Çiçeksiz yeşil bitkilerin polenleri rüzgarla taşınır. Entomophilous polenler renkli ve çiçekli bitkilerin polenleri olup böcekler ile taşınırlar (35). Mevsimsel alerjik rinit daha çok burun kaşıntısı ve artarda gelen hapsirıklara neden olur. Hapşırma mevsimsel alerjik rinitte en rahatsız edici şikayeti olurken, yılboyu rinitte daha az görülmektedir. Burun tıkanıklığı mevsimsel alerjik rinitte akut olarak geliştiğinde daha fazla şikayete neden olur. Yıl boyu süren alerjik rinitte, sürekli, daha az değişkenlik gösteren bir burun tıkanıklığı görülmektedir. Burunda, gözde, damak ve nazofarenkste kaşıntı hissi rahatsız edici semptomlar arasındadır (54).

1.f.2. Perennial Alerjik Rinit

Alerjik rinitlerin yıl boyu süren, belli bir mevsime bağlı olmayan formudur. Yetişkinlerde inhalan alerjenler, çocuklarda ise besin alerjileri ön plandadır (54). İnhalan alerjenlerin en önemlileri ev tozu akarları olup bunlar içinde de en etkinleri D.pyteonysinus ve D.farinea'dır

(55). Ayrıca polenler, mantar sporları, hayvan tüy ve epitel artıkları da etkili alerjenlerdir. Semptomlarda burun tıkanıklığı daha belirgindir (56).

1.f.3. Mikst Tip Alerjik Rinit

Alerjik rinit geleneksel olarak mevsimsel ve perennial olarak sınıflandırılmaktadır. Sensitizasyona göre mevsimsel, perennial ve mikst olarak sınıflandırılmıştır. Yapılan bir çalışmada popülasyonda %72'si mikst, %17'si mevsimsel ve %11'i perennial alerjik rinit olarak değerlendirilmiştir (57). ARIA sınıflandırmasında alerjik rinit intermitan ve persistan olarak sınıflandırılmaktadır. Hastalığın derecesine göre hafif, orta-ağır olarak değerlendirilmektedir (şekil

Arahklı Haftada 4 gün ya da 4 hafta devam eder	Sürekli >Haftada 4 gün ve > 4 hafta devam eder
---	---

Hafif Uyku normal Günlük aktivite, egzersiz, diğer aktiviteler normal İş ve okul normal Semptomlarla ilgili sıkıntı yok	Orta – Şiddetli Uyku bozukluğu Günlük aktivite, egzersiz ya da diğer aktivitelerde sıkıntı İş ve okulda sıkıntı Semptomlardan sıkıntı duymak (bir ya da daha fazlasının olması)
---	--

Şekil 1. Alerjik rinit sınıflandırması

1.g.Tanı Yöntemleri

1.g.1. Anamnez

Alerjik rinit tanısında anamnez hala önemini koruyan yöntemdir. Ataklar halinde gelen sabah hapşırmaları ile beraber olan burun tıkanıklığı, burun akıntısı, gözlerde sulanma, kaşıntı ve kızarıklık, genizde ve damakta kaşıntı hissi alerjik rinitte belli başlı majör semptomlardır. Anamnez alırken şu prensiplere dikkat etmelidir: Semptomların zamanla ilişkisi (belli bir mevsimde ya da yıl boyu), semptomların evde ya da dışarıda mı ortaya çıktığı, ev tozları, hayvanlarla temas, fiziksel değişiklikler (soğuk, sıcak, nem, hava kirliliği), sigara, egzersiz, yiyeceklerle olan ilişkisi sorgulanmalıdır. Ailede atopi öyküsü sorgulanır ve alerjik hastalığa benzer semptomlar verebilen gebelik, hipertiroidizm, adenoid hipertrofi, sinüzit gibi durumlar ayırt edilir (58).

1.g.2. Fizik Muayene

Genel alerji sorgulamasının yanında, ailede alerji yakınması, sık sinüzit atağı, sık otitis media atağı, geçirilmiş anaflaktik reaksiyon sorgulanmalı ve muayene için yeterli süre ayrılmalıdır (59).

Göz belirti ve bulguları

1- Uzun, ipek gibi kirpikler

2- Dennie – Morgan çizgileri: Alt göz kapağında venöz staza bağlı olarak oluşan horizontal çizgiler

3- Konjonktivit, gözlerde yanma, kaşınma, sulanma

4- Alerjik shiner: Alt göz kapağının altındaki derinin renginin koyulaşmasıdır.

Alt göz kapağında görülen bu koyulaşmanın nedeni kronik venöz staza sekonder epidermiste hemosiderin toplanmasıdır (59).

Burun Belirti ve bulguları

1- Kaşıntı

2- Alerjik selam: Alerji hastası, el ayası ile burun ucunu yukarı kaldırarak, hem burun kaşıntısını gidermeye çalışır, hem de bu hareket sayesinde nazal valv açısını genişleterek burun solunumunun rahatlamasını sağlar. Burun supratipinde çizginin oluşması için bu hareketin en az 2 yıldır yapıyor olması gerekir.

3- Burun solunumunda güçlük

4- Burun ucunda maserasyon, nazal kavitede seröz sekresyon

5- Refleks olarak, yüz ve burun buruşturmak (59).

Ağız Belirti ve bulguları

1- Damak ve genizde kaşıntı

2- Dental ark ve damakta gelişim hataları

3- Ağız solunumu ve ağız açıklığı (Adenoid yüz)

4- Ağız açıklığına bağlı olarak tükürük asiditesinin artmasına bağlı diş çürümeleri (59).

1.g.3. İNVİTRO TESTLER

Periferik Kan Sayımı

Alerjik hastalarda dolaşımda bulunan eozinofillerin sayısı artmaktadır. Periferik kanda eozinofillerin oranı % 10 ve üzerindeyse eozinofiliden söz edilebilir. Ayrıca tüm lökositlere oranı yanında eozinofillerin mutlak sayısında artış olmaktadır. (450 adet/mm³ ve üzeri). Ancak bu durum alerjik sürecin lokal ya da sistemik bulgular vermesiyle ilişkili olarak her zaman ortaya çıkmaktadır. Ayrıca eozinofilin ortaya çıktığı paraziter enfeksiyonlar, tbc, kollajen doku hastalıkları, sarkoidoz, hipersensitivite pnömonileri, kronik aktif hepatit ve maligniteler gibi pek çok farklı klinik durum olduğu akılda tutulmalıdır.

Total IgE Düzeylerinin Tayini

PRIST

Yükselmiş total IgE düzeyleri atopik hastalık tanısını destekler. Alerjik hastalığı olanların % 50'sinde normal değerler bulunduğu gibi, alerjik hastalığı olmayanlarda ve parazitozlarda da yüksek total IgE seviyeleri bulunabilir.

Prist, anti-IgE'nin (laboratuvar hayvanlarından elde edilen) bağlı olduğu kağıt diski içeren test tüpü ile uygulanır. Hastanın serumu test tüpüne konarak disk üzerindeki anti-IgE ile inkubasyonu sağlanır, yıkanma yapıldıktan sonra test tüpüne, radyoaktif işaretleyiciye bağlanmış ek anti-IgE içeren bir solusyon konur. Anti IgE'nin iki tabakası arasında sıkıca bağlı kalan IgE'nin oluşturduğu bir kompleks kalır. Disk, bir gamma ölçüye yerleştirilir ve mevcut

radioaktivite, mevcut radyoaktif anti IgE'yi gösterir. Bu ise anti-IgE'ye bağı total IgE miktarının kantitatif bir ölçümünü sağlar.

RAST

RAST, in vitro testte “altın standart” olarak kabul edilir. Çünkü diğer bu tip testler genellikle RAST ile karşılaştırılır. RAST ta da PRIST te olduğu gibi genellikle test tüpüne konan kağıt diski gibi bir matriks kullanılır. Bu diske spesifik bir antijen bağıdır. Hastanın serumu disk ile inkube edilir ve serumdaki alerjen-spesifik IgE bağlanacaktır. Radyoaktif işaretli anti-IgE içeren bir solusyon tupe eklenir. Radyoaktif işaretli anti-IgE, mevcut olan hasta serumundan alerjen spesifik IgE ve diskteki antijen yaptığı kompleks ile bağlanır, burada bağlanmış, alerjen spesifik IgE seviyesi, gamma ölçüsü kullanılarak belirlenen radioaktivite derecesi belirlenerek ölçülür.

ELISA

RAST testine benzer olan bu yontemin farkı, bağı IgE miktarının ölçümünde radyoaktif işaretleyici yerine, bir enzim tarafından aktiflenen bir işaretleyici kullanılmasıdır. Bu enzim test solusyonunda kolorimetrik, florometrik ve hatta kemoluminesan naturde değişikliklere neden olan reaksiyonlar oluşturur. Bu tip işaretleyicilerin kullanıldığı test tekniğı “enzyme-linked” immunosorbent assay” (ELISA) olarak adlandırılır.

Bazofil Histamin Salınım Testi

Bu test, IgE yapım ve/veya varlığına bakmaksızın spesifik alerjenlere karşı hassasiyet derecesinin ölçülmesine izin verir. Diğer in vitro testler gibi BHRT de hasta kanından yapılır.

Serumdaki spesifik IgE miktarını ölçer. RAST ve ELISA testlerinin aksine, BHRT’de, spesifik antijene maruz kaldıktan sonra kan bazofilleri tarafından seruma salınan histamin miktarı ölçülür. Bu testin avantajı, IgE oluşmadan histamin salımı ile sonuçlanan hipersensitivite reaksiyonlarının analizini sağlamasıdır. Boyle nonimmunolojik reaksiyonlar ve IgE ile bağlantılı reaksiyonlar BHRT ile uygun bir şekilde analize edilebilir.

Eoziofilik Katyonik Protein (ECP) Tayini

Yükselmiş ECP düzeyleri atopik hastalık tanımı destekler. ECP, eozinofillerin sekonder granülleri içinde bulunur. Serum ECP düzeylerinin saptanmasından RIA ve ELISA gibi yöntemler oldukça hassastır.

1.g.4. İNVİVO TESTLER

İnvivo testler veya deri testleri, pratik kullanıma giren ilk alerji testleri olduğu için ilk önce akla gelir. Tüm inhalan alerjiler, popülasyonunun % 20’sinde eser miktardan fazla bulunan, immunglobulin E (IgE) tarafından oluşturulur. IgE deride, serumda ve çoğu vücut organında bulunur. Derinin IgE içermesi nedeniyle, deride bir noktaya alerjen uygulanması ile o alerjene hassas hastada endurasyon ve hiperemi reaksiyonu oluşur. Spesifite ve sensitive uygulanan antijenin gücüne ve uygulama metoduna bağlıdır. Deri testi alerji testlerinin en eski şekli olup ilk kez 1865’den tarif edilmiştir.

Deri Testi Sonuçlarını Etkileyen Faktörler

Deri testi reaksiyonunu boyutu pek çok faktörden etkilenir. Bunlar; enjekte edilen antijenin volumu ve potensi, enjekte edildiği derinlik (epidermal veya intradermal), derideki mast hücrelerinin hassasiyet derecesi, derinin alerjik reaksiyonunun bir parçası olarak salınan histamin ve diğer mediatorlere karşı cevabıdır. Ayrıca cevap; ilaçlar, bloke edici antikorların (daha önceki immunoterapiden) varlığı, hastanın yaş ve ırk, enjekte edilen vücut bölgesi, farklı deri testi bölgelerini ayıran deri mesafesi ve testin gün içindeki zamanı ile de modifiye olabilir değişebilir, intradermal test metodu, “çizme” ve “prick” testlerine göre çok daha niceliksel (kuantifiye) bir şekilde antijen verir. İntradermal testte, başlangıç dairesi direkt olarak enjekte edilen antijen volümüne bağlıdır.

Bazı bireylerin derisi travmaya duyarlı olduğu için bu bireylerde inert madde enjeksiyonundan sonra bile endurasyon ve hiperemi reaksiyonu (dermatograf olarak isimlendirilir) görülür. Bu nedenle sulandırıcı gibi inert madde ile negatif kontrol, deri testlerinde her zaman gereklidir. Daha önce tedavi gören hastalarda IgE ve IgG formasyonlarında değişiklik oluşacağı için deri testi cevaplarında değişiklikler olabilir. Bazı hastaların özellikle çocuk ve yaşlıların, diğer popülasyona göre deri testine daha az reaktif olduğu söylenmektedir. Deri testinin uygulandığı vücut bölgesi, oluşacak cevabı etkileyebilir. Deride reaktivite düşüşü şu sıra ile olur; orta ve üst sırt-alt sırt, üst kol-alt kol (unlar-radial) el bileği, intradermal testin sırt yerine üst kola uygulanmasının nedeni, reaksiyon durumunda enjeksiyon bölgesi üzerine turnike uygulanabilmesindedir.

Pozitif deri testleri (veya histamin kontrollerine pozitif reaksiyon), eğer diğder deri testlerine çok yakın yapılır ise endurasyon ve hiperemi cevabını oluşturacak aksonal refleksleri başlatır. Her bir deri testi arasında ise en azından 2 cm'lik aralık olmalıdır.

Yanlış negatif sonuçlar, yanlış test tekniği, allerjen özelliğinin kaybı, yeni geçirilen anafilaksi, deri testini baskılayan ilaçların kullanılmasına (antihistaminik, mast hücre stabilizatörleri, trisiklik antidepresan ilaçlar, yüksek doz ve uzun süre sistemik steroid kullanımı, topikal steroidler, dopamin, clonidin) bağlı olabilir. Yanlış pozitif sonuçlar ise, kullanılan test materyaline bağlı nonspesifik histamin salınımı veya lokal irritasyona bağlı olabilir (60).

Nazal Sitolojik Değerlendirme

Önceleri sitolojik inceleme icin materyal burun icinden pamuk çubuk sürüntüsü veya burun smkrlmesi sonucu elde edilirken, günümüzde kullanılan Rhinoprobe yardımıyla alınan materyal sitolojide daha doğru tanı verilmesine yardımcı olmaktadır. Sürüntü dışında nazal lavaj ile de materyal alınabilir. Belirli oranlarda dilusyon sonrası santrifuj ile elde edilen çökelti incelenir. Yine burun mukozasından yapılan küçük bir biyopsi ile doku içerisindeki inflamatuvar hücreler incelenebilir. Alınan sürüntü genellikle alt konkanın 1/3 orta kısmından alınır, bir lam üzerine yayılan materyal Wright-Giemsa veya Hassel yöntemleriyle boyandıktan sonra ışık mikroskobu ile incelenir, örnekler değerlendirilirken belli sayıda hücre değil tüm lam incelenmelidir. İncelemede gözlenen inflamatuvar hücrelerin sayıları ve birbirlerine olan oranları rinit etyolojisi hakkında fikir verebilir. Tanı için gereken eozinofil miktarı konusu tartışmalıdır. Çeşitli çalışmalarda tanı icin % 10-20 eozinofil ya da eozinofil kumeleri olması gerektiği bildirilmektedir. (61)

Nazal Provokasyon

Nazal provakasyon testleri burnun nonspesifik ve spesifik reaktivite düzeyinin ölçümünde kullanılabilir. Nonspesifik provokasyonda en çok histamin ve metakolin, spesifik provokasyonda ise hastanın duyarlı olduğu düşünülen alerjenler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin dezavantajları hasta kooperasyonu gerekmesi ve bazen gereken dozun buruna verilmemesidir.

1.h. TEDAVİ

Gecmiş yıllar boyunca alerji tedavisindeki ilerlemelere rağmen hala kabul edilmiş sadece 3 temel yaklaşım vardır.

1. Kaçınma
2. Farmakoterapi
3. İmmunoterapi
4. Cerrahi Tedavi

Bugüne kadar bildirilmiş bazı tedavi yaklaşımlarının etkinliği diğer çalışmalar ile de kanıtlanırsa yakın bir gelecekte ek yaklaşımlar tedavide dikkate değer bir seçenek olacaktır. Bu yeni yaklaşımların çoğu alerjik hastalarda oluşan defekti ortadan kaldırmak amacıyla immun sistemin tekrar programlanmasına yöneliktir; ancak bu tip metodlar halen genel kullanımda değildir. Bugün hastalar, elimizde mevcut olan yaklaşımlardan bir veya bir kaçını seçmek zorundadır.

1.h.1. Kaçınma

Alerjenden Korunma ve Çevre Kontrolü Hava yoluyla etkili olan bir alerjenin yaratacağı reaksiyonu önlemenin en etkili yolu, o alerjenin solunum yolu mukozasıyla temasını

önlemektedir. Alerjik rinit tedavisinde başarı için ilk koşul alerjenden korunmaktır. Önlem alınması gereken alerjenler polenler, mantar sporları, ev tozu akarları, kedi ve köpek gibi ev hayvanlar alerjenleri ve böcek alerjenleri olmak üzere beş ana grupta toplanabilir. Alerjiden korunma ve çevre kontrolü girişimlerinde alerjen gruplarının tümü birlikte değerlendirilmeli ve önlemler tümüne karşı alınmalıdır. Alerjik rinitli hastaların zaman içerisinde farklı alerjenlere karşı spesifik IgE oluşturabileceği unutulmamalıdır.

Polenler

Polenler genellikle ev dışı ortamlarda etkili olur. Ancak polenden ayrılabilen polen alerjenleri havada asılı kalabildikleri için rüzgarla çok uzak bölgelere ve hatta evlere kolaylıkla taşınabilir. Bu nedenle polen alerjenlerine karşı önlem alırken, polenlerin ev ortamında da bulunabileceği mutlaka hatırlanmalıdır. Polen alerjenleri için alınabilecek önlemler aşağıdaki gibi sıralanabilir. (62)

1. Polen yoğunluğunun yüksek olduğu mevimlerde, mümkün olduğu kadar evde kalınmalıdır. Özellikle güneşi, kuru ve rüzgarlı günlerde buna dikkat edilmeli, kamp, piknik ve benzeri doğa aktiviteleri kısıtlanmalıdır.
2. Eğer ev dışına çıkmış ise, eve dönüşte mutlaka duş alınarak yatak takımlarının kontaminasyonunu engellenmelidir.
3. Kapı ve pencere kapalı tutulmalı, pencere fanları kapatılmalı ve klimalar “iç hava sirkülasyonu” konumuna getirilmelidir.
4. Duyarlılığı yüksek olan kişilerde ortamdaki polen yoğunluğu çok az bile olsa reaksiyon oluşabilir. Bu nedenle maske kullanılması tek başına nazal mukoza ve zaten açıkta olan

konjuktival mukoza etkilenebilir.

Mantar Sporları

Polenler için alınacak onlemlerin tumu mantar sporları icin de gecerlidir. Mantarların hem ev dışı hem de ev içi ortamında bulunabileceği unutulmamalıdır. Mantar sporları için alınması gereken ek onlemler aşağıdaki gibidir (62).

1. Bazı mantar sporları, örneği Fusarium, Phoma ve Cephalosporium, yağmurlu havalarda yağmur damlalarının yarattığı sarsıntı sonucu mantardan ayrılarak havaya karışır. Bu nedenle yağmurlu havalarda da ev dışına çıkılmamalıdır. Alternaria ve Cladosporium gibi mantar sporları ise rüzgarla mantardan ayrılır. Bu nedenle rüzgarlı havalarda dikkatli olunmalıdır.
2. Bazı mantar sporları toprakta taze olarak bulunan veya çürümekte olan mantarlardan kaynaklanır. Bu nedenle tarla sürülmesi, kazı yapılması veya harman sırasında, tam önleyici olmasa bile mutlaka maske takılması gerekir.
3. Biçilmemiş çimen bulunana yerlerde gezerken veya çimen kesme işlemi sırasında da dikkatli olunmalıdır.
4. Ev içi küf mantarları nemli ve serin ortamları sever. Nemli bodrum katları, lavabo ve duş tekneleri, nemli ortamlardaki halı, döşeme kumaşları, nem makineleri ve soğuk buhar üfleyiciler ve hatta klimalar, mantarların bulunabileceği yerlerdir. Nemin azaltılması ve sıvı fungusitlerle temizlik şarttır.

Ev Tozu Akarları

Ev tozu akarları arasında en sık gorulen Dermatophagoides'tir. Alerjenler akarların

dışkısında bulunur. Isı, % 50'nin üzerinde nispi nem ve besin maddeleri akarların yaşamı için gerekli faktörlerdir. Ayrıca modern ev yaşamı akarlar için çok elverişli bir ortamdır. Duvardan duvara halılar, bodrumların kullanıma açılması, merkezi ısıtma ve nem, akarların ortamda yaşamalarını kolaylaştırır. Akar alerjenlerinden korunmak için alınabilecek önlemler aşağıda sıralanmıştır (62).

1. Yatak odası ve ana yaşam odasında duvardan duvara halı kullanılmamalıdır. Zeminin ahşap döşeme olması ortamın akarlardan korunabilmesi için en uygun seçimdir. Mevcut halılar derin vakumla temizlenmeli ve benzil benzoat içeren solusyonlarla silinmelidir.
2. Klimalar, ev içindeki nemi azaltarak akar sayısında azalma sağlayabilir.
3. Hastalar ev temizliğiyle uğraşmamalı, yataklarını kendileri toplamamalıdır. Hatta mümkünse temizlik sırasında evde bulunulmamalıdır.
4. Yatak altlarında eşya saklanmamalı, tüylü oyuncaklar, eğer yıkanamıyorsa, yıkanabilir olanlarla değiştirilmelidir.
5. Yatak takımları, çarşaf ve yastık kılıfları 2 haftada bir 60-70 derece suyla yıkanmalıdır.
6. Oturma grupları mümkün olduğu kadar ahşap, deri veya plastik malzemeden seçilmelidir.
7. Temizlikte kullanılan elektrikli süpürgeleri çift filtrasyon sistemi olmalıdır.

Hayvan Alerjenleri

Tüm sıcakkanlı hayvanlar insanlarda alerjik reaksiyonlar yaratabilecek alerjenler bulunabilir. Evlerde beslenen kedi, köpek, kuş ve diğer “pet” grubu hayvanlar, evlerde bulunabilen fare ve sıçan gibi kemiriciler, çiftlik hayvanları ve yine fare, sıçan ve kobay gibi laboratuvar hayvanları, hayvansal alerjenlerin kaynağı olabilir. Havyarsal alerjenlerin düşük

yoğunlukta ve küçük oldukları için havada asılı kalabildikleri, önlem alınırken mutlaka hatırlanmalıdır. Hayvan alerjenlerinden korunmak için uygulanması gereken yöntemler aşağıdaki gibidir (62).

1. Kedi, köpek ve diğer ev hayvanları evden uzaklaştırılmalıdır. Bunun ardından semptomların düzelmesi için beklenecek süre en az 3-6 ay olmalıdır. Özellikle kedi antijenleri tüy ve salya ile evdeki mobilya, halı veya örtülere kolaylıkla bulaşabilir. Ayrıca bu antijenler giysiler üzerinde de bulunabilir. Evinde kedi bulunan bir kişiyle temasta bulunmak bile semptomları tetikleyebilir. Bu nedenle hayvanın ortamdaki uzaklaştırılması tek başına yeterli olmaz. Evde, üzerinde alerjen bulunabilecek eşya ve giysiler ya atılmalı ya da iyice temizlenmelidir.
2. Eğer hayvan evden çeşitli nedenlerle uzaklaştırılamıyorsa, mutlaka halısız bir odada izole edilmelidir. Hayvanların haftada bir yıkanması önerilebilir.
3. Hayvan alerjilerine karşı duyarlı olan kişiler, alerjenlerin bulunabileceği bir ortama girmekten sakınmalı ya da girdiklerinde mutlaka maske takmak gibi önlemler almalıdır.

Böcek Alerjenleri

Alerjenler böceklerin dışkılarındadır. Başta hamamboceği olmak üzere cırcır boceği, ev sineği, guveler ve tatarcık gibi böcekler insanlarda reaksiyon yapan alerjenlere sahiptir. Bunlara karşı alınabilecek önlemler aşağıdaki gibidir (62).

1. Özellikle mutfak zemininde yiyecek artıkları ve toz kalmamalıdır.
2. Lavabolarda kirli bulaşık malzemesi bırakılmamalıdır.
3. Açıkta yiyecek bırakılmamalıdır.

4. Gerekirse yoğun ilaçlama yapılmalıdır.

1.h.2. Farmakoterapi

Alerjik rinitlerin tedavisinde günümüzde sıklıkla ilacçara başvurulmaktadır. İlaç tedavisinde sadece semptomatik kontrolü sağlamada etkili olduğu ve hastalığın seyrini etkilemediği akılda tutulmalıdır. İlaç tedavisinin olumlu yanları, hızlı yanıt alınabilmesi, tedavinin izleyeceği yolun bilinmesi ve yan etkilerinin sınırlı olmasıdır. Olumsuz yönleri ise kontrol edilebilir olsa da, yan etkilerinin varlığı, uzun süreli uygulamalarda etkinliğin azalması, ekonomik yükü ve hastalığın seyrini değiştirmemesidir. İlaç tedavisinin amaçları aşağıdaki gibi özetlenebilir.

1. Alerjik rinitli hastaların büyük bir bölümünde semptomlar sınırlı bir süre için ortaya çıkar. Mevsimsel alerjenlerin sadece bir kısmına karşı duyarlılık geliştirmiş veya bu alerjenlere yıl içinde kısa süre maruz kalmış kişilerde medikal tedaviyle tam bir kontrol sağlanabilir.
2. Alerjik rinitin seyri sırasında zaman zaman alevlenen semptomların kontrolü için kullanılabilir.
3. Etken alerjenlerin tumunun saptanamadığı, alerjiden korunma ve çevre kontrolü için alınan önlemlerin etkili olmadığı, özellikle perennial alerjik rinit durumlarında uzun süreli medikal tedaviyle semptomların yatışması sağlanabilir.
4. Hastanın ilk değerlendirme aşamasında ve immunoterapi gibi daha etkin ve kalıcı bir tedaviye hazırlanırken semptomlarda kontrol sağlamak için kullanılır.
5. Cerrahi girişim gerekli olduğunda mudahaleyi kolaylaştırmak için girişim öncesinde mukozal enflamasyonu gidermek için kullanılabilir.

Alerjik rinit medikal tedavide aşağıdaki ajanlar kullanılmaktadır.

1. Oral antihistaminikler
2. Topikal nazal steroid spreylere
3. Sistemik steroidler
4. Oral veya topikal nazal dekonjestanlar
5. Mast hucresi stabilizörleri

1. Oral Antihistaminikler

Antihistaminikler hızlı bir iyileşme sağlayan ve oral yolla kullanılabilen tek spesifik antialerjik tedavi ajanıdır. Semptomlar en üst düzeydeyken bile antialerjik etkileri yüksektir. Bu nedenle alerjik rinite yönelik medikal tedavide ilk başvuru olan ajandır. Tedavi alerji ile karşılaşmadan 1-2 hafta önce başlatılırsa daha etkili olur. Burun tıkanıklığı hariç, alerjik rinitlerin tüm semptomları üzerinde etkilidir. Ayrıca bazı antihistaminik preparatlar konjunktivit ve ürtiker gibi riniti komplike eden patolojileri de düzeltmektedir. Antihistaminiklerin topikal olarak doğrudan nazal kavitede kullanılan spreylere formları da vardır. (62)

2. Topikal Nazal Steroid Spreylere

Alerjik rinitin ilaçla tedavisinde en sık kullanılan ajandır. Alerjik rinitlerin tüm semptomları üzerinde düzeltici etkisi vardır, ancak bu etkinin ortaya çıkması için 5-7 günlük bir süre gerekir. Bu süre, bazı sabırsız ve dekonjeston damlalarının kısa sürede ortaya çıkan etkisini ne yazık ki almış hastalar için sorun yaratabilir. Bu tür hastalarda, erken dönemde rahatlama

sağlayabilmek için steroid nazal spreyler antihistaminiklerle kombine edilebilir. Yapılan kontrollü çalışmalarda, topikal steroid spreylerin uzun süre kullanılmalarına rağmen sistemik yan etkilerinin yok denecek kadar az olduğu ve nazal mukoza atrofisi oluşturmadığı gösterilmiştir (62).

3. Sistemik Steroidler

Sistemik steroidler alerjik rinit tedavisinde kesinlikle ilk başvurulacak ajan olmamalıdır. Ancak, önceki ilac tedavilerinin etkisiz kaldığı, şiddetli semptomlarla seyreden, nazal polipozisle birlikte olan ve özellikle anozmi gelişmiş hastaların tedavisinde sistemik steroidlerin kullanılması gerekebilir. Sistemik steroid tedavisinin kontraendikasyonları ve oluşabilecek yan etkileri unutulmamalıdır (62).

4. Oral ve Topikal Dekonjestanlar

Dekonjestanlar alerjik rinitli hastaların en önemli yakınmalarından biri olan burun tıkanıklığı (konjesyon) üzerinde kısa sürede etkili olmaktadır. Bu nedenle tedavi süresinin başında hastada hızlı semptomatik düzelme yaratmak ve uygulanacak topikal steroid spreylerin daha etkili olabilmesi amacıyla kullanılır (62).

5. Mast Hücresi Stabilizatörleri

Bu ajanlar, mast hücrelerini stabilize ederek degranüle olmasını engeller. Etkili olabilmesi için tedaviye alerjik reaksiyon gelişmeden başlanmasının ve sık uygulanmasının gerekliliği, bu preparatların olumsuz yönleridir (62).

1.h.3. Alerjen Spesifik İmmunoterapi

Araştırmalar nazal alerjinin semptomlarını hafifletmek konusunda farklı birçok mekanizmalar üzerinde odaklanmaya devam etmektedir. Yeni antihistaminikler sadece “histamin blokerleri” olmaktan ileri gitmemekte ve aynı zamanda alerjik reaksiyon sırasında salınan inflamasyonunu pek çok mediatörünü de etkilemektedir. Lökotrien inhibitörleri, astım tedavisinde umut vaat etmektedir. Etkileri esas olarak alerjinin geç faz reaksiyonu üzerindedir ve akut faz tedavisinde başlıca dayanak olmaları pek olası değildir. Ancak, ileriki araştırmalar ile tüm bunlar değişebilir. Pentigetide gibi peptidlerin insanlarda kutanoz ve sistemik IgE aracılığı ile oluşan alerjik reaksiyonları inhibe ettiği gösterilmiştir. Çalışmalar, intranazal sprey olarak kullanılan bu maddelerin, kaşıntı, hapşırık, rinore ve nazal konjesyon gibi semptomlarda belirgin azalma oluşturduğunu göstermiştir. Bu bileşiklerin antialerjik etkilerinde biyokimyasal mekanizmalar bilinmektedir, ancak bu alanda araştırmalar devam etmektedir. Alerjik rinitin farmakoterapisindeki bir sonraki büyük buluşun nerede olacağını tahmin etmek mümkün değildir (63).

SİT Tanımı ve Tarihçesi IgE aracılı alerjik hastalıklarda duyarlı olunan allerjenle karşılaşma genellikle semptomlarda artışa neden olmaktadır. Allerjenden kaçınmanın mümkün olmadığı ve ilaç tedavisi ile semptomların kontrol alınamadığı 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 (51). 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 (62).

1.h.3.1. Etki Mekanizmaları

Allerjik İmmun Yanıtta SİT

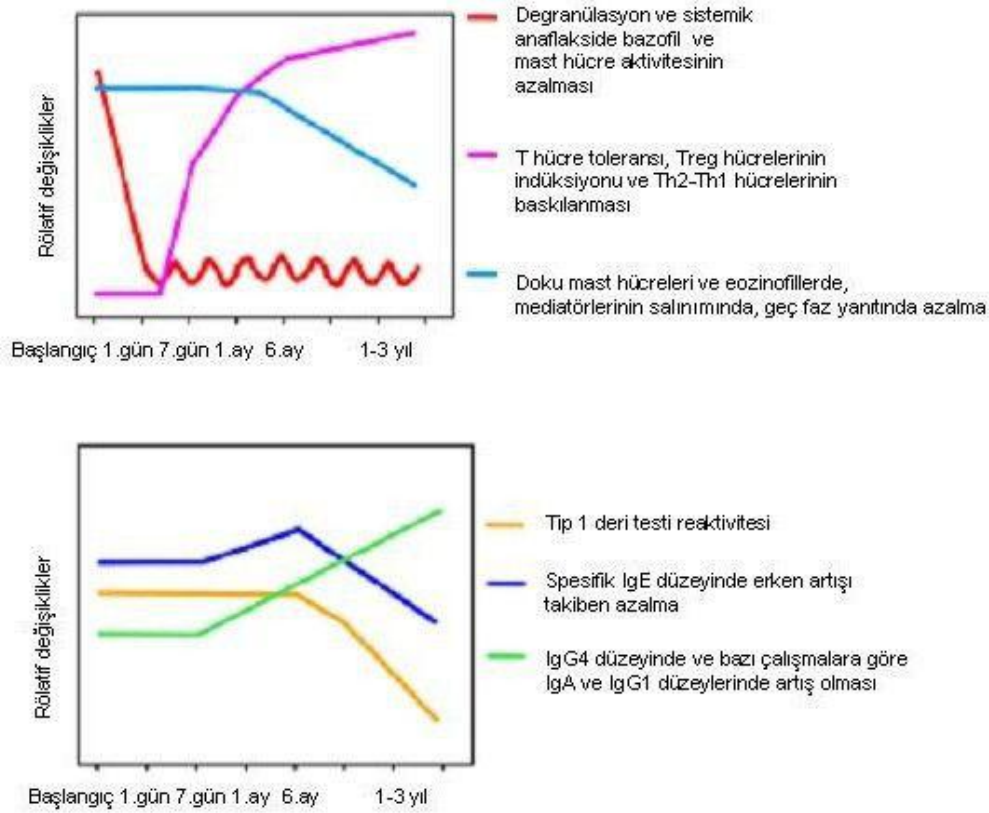
SİT günümüzde halen allerjik inflamasyon üzerinde modifikasyon yapabilen ve allerjik hastalıkların gidişini değiştirebildiği gösterilmiş olan tek tedavi yöntemidir. Allerjen-SİT'nin etki mekanizması ile ilgili öne sürülen belli başlı hipotezlere sürekli olarak yenileri eklenmektedir (Tablo 7). Aşağıdaki alt başlıklarda SİT'nin allerjik immun yanıt üzerindeki temel etki mekanizmalarından bahsedilecektir.

SiT'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. SiT'nin daha ilk injeksiyonundan sonra in vitro olarak allerjenle provakasyonu takiben mast hücre ve bazofil degranülasyon aktivitelerinin azaldığı ve sistemik anafilaksi 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-regulatuvar (Treg) hücreleri ve azalan spesifik IgE düzeyleri ile devam ettirilir (64).

Tablo 7 SİT'nin klinik ve immunolojik parametreler üzerindeki etkileri

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	Allergenle indüklenen hüce proliferasyonunun azalması Treg hücrelerinin indüklenmesi Th2 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 IgG4 düzeyinin artması Serum spesifik IgG1 (IgG4 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



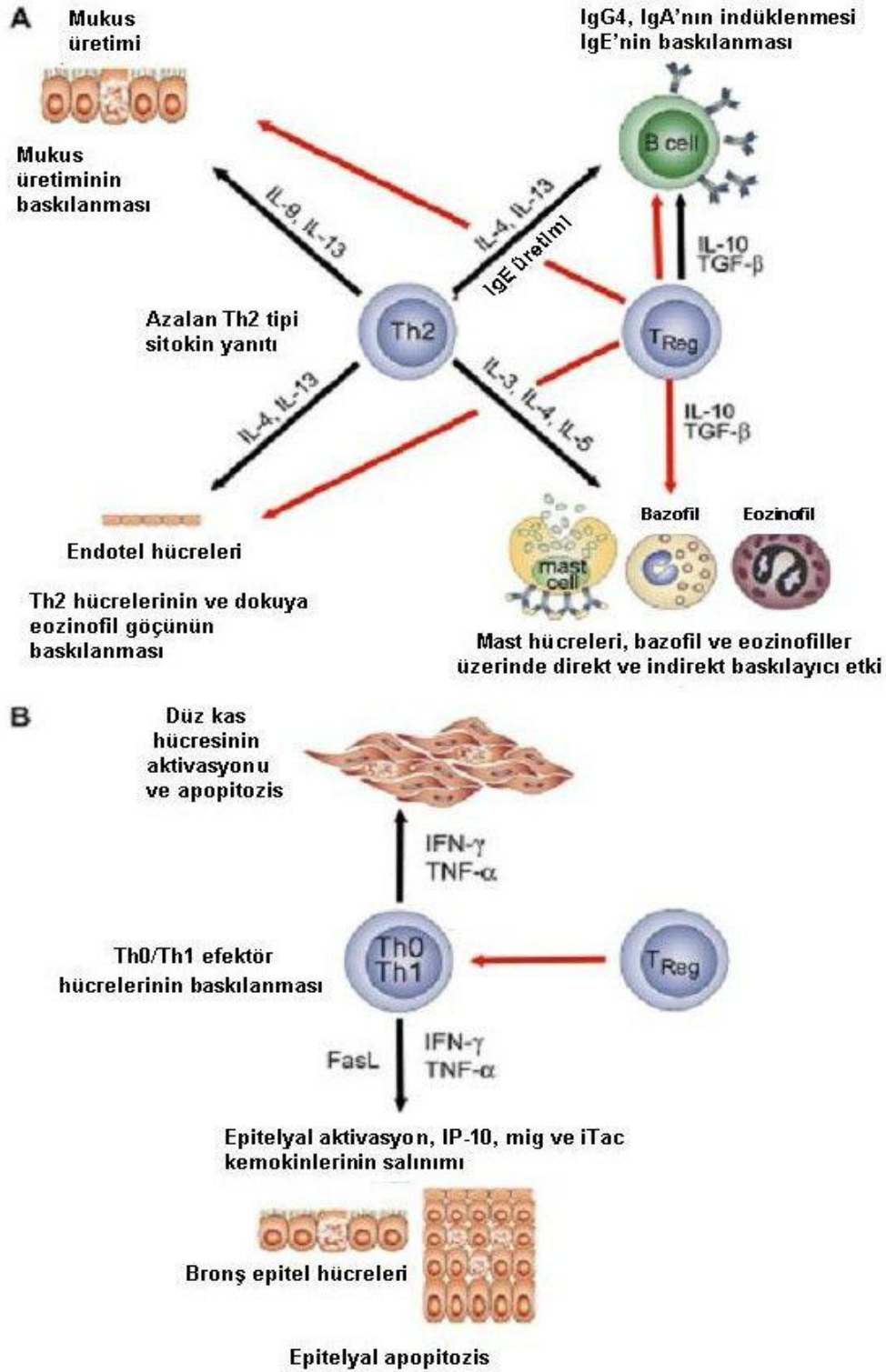
Şekil 2 Allerjen spesifik immunoterapi sırasında meydana gelen immunolojik değişiklikler (64 nolu kaynaktan alınmıştır)

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 allerjen spesifik Treg hücrelerinin gelişmesi ve allerjene 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 allerjenlere karşı sağlıklı immun yanıt veren bireylerde allerjik immun yanıt oluşturanlara göre daha baskın oldukları bildirilmiştir. Tregler allerjen-spesifik immun yanıtı başlıca 5 major yoldan katılarak

SİT'te etkinlik gösterirler:

1. Efektör Th2 ve Th1 oluşumunu desteleyen antijen sunan hücrelerin baskılanması
2. Th2 ve Th1 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 3: Th2 aracılı allerjik inflamasyonun Treg hücreleri tarafından baskılanması (64 nolu kaynaktan alınmıştır)

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 aylaryıllar 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 antikorların bağlanmasını sağlar. IgG antikorlarının 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 antikorların artmış bir seviyesi ile olmasa bile artmış aktivitesi ile yakından ilişkilidir (64).

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 baskılarken, 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 (64).

1.h.3.2. İMMUNTERAPİYE UYGUN HASTALARIN BELİRLENMESİNDE PRENSİPLER

1. Hasta Kooperasyonu
2. Yaş
3. Mevsim ve Koşullar
4. Zaman Gerekliliği

1. Hasta Kooperasyonu

İmmunoterapiden tüm faydaların sağlanabilmesi için hastanın programa uymaya hazır olması gerekir. Bu kooperasyonun sağlanabilmesi için boyle bir tedaviye başlamadan önce durumun hasta ile tartışılması ve hastaya belirli aralıklarla tekrar inceleyebileceği yazılı materyallerin verilmesi gereklidir.

2. Yaş

İki yaş altındaki hastalarda belirgin inhalan alerji saptamak nadirdir. Basitce potansiyel alerjenlere maruziyet süresi, hassaslaşma ile sonuçlanacak kadar yeterli uzunlukta değildir. Çünkü immunoterapi, spesifik alerjenlere karşı spesifik bloke edici mekanizmalar oluşturarak fonksiyon görür. Eğer bunlar henüz hastada gelişmemiş ise, genetik eğilim olsa bile, immunoterapi alerji gelişimini önlemeyecektir. Çok spesifik maruziyet durumlarında inhalan alerji semptomlarına ait çok güçlü anamnez mevcut değil ise, iki yaşın altındaki çocukta immunoterapi için test pozitifliği nadir görülür. Çok genç çocukta alerji tedavisine başlangıçta anamnez ve diyet düzenlemesi ile yaklaşılması gerekir, çünkü besinler, hayatın ilk 2 yılında inhalanlardan daha sık alerji nedenidir. Bu yaklaşımın immunoterapiden daha başarılı olma olasılığı yüksektir. İnhalan hassasiyetinin mevcudiyetini (varlığı veya yokluğu) göstermek ise RAST (radio allergosorbent test) ile çok sınırlı sayıda test edilebilir. Eğer pozitif cevaplar alınırsa, tüm bu antijenler için kaçınma, çevresel kontrol mümkün olduğu için, immunoterapiyi düşünmeden önce sağlanmalıdır. Erken yaşta immunoterapi muhtemelen başarılı olacaktır, ancak sadece önceden hipersensitivite reaksiyonu oluşturmuş alerjenlere karşı etki olacağını bilmek gereklidir. Eğer yeni alerjiler gelişir ise, immunoterapinin bariz olacak başarısı gittikçe azalır çünkü tüm alerjenlerin sadece sınırlı sayısı tedavi edilebilmektedir.

3. Mevsim ve Koşullar

İmmunoterapi inhalan alerji için geçerli bir tedavi şeklidir, ancak her zaman en iyi seçim olmayabilir. Her hastada, hastalık aynı progresyonu göstermez; progresyonun hızı çok değişkendir. Kediye hassas hastalarda olduğu gibi sadece kaçınılabilecek antijenlere spesifik

mazruziyet ile semptom oluşan hastalarda, tüm gereken, dikkatli kaçınma ve çevresel kontroldür, örneğin, sadece ağaçların icek açma mevsiminde semptom veren hastada, ilaç tedavisi tamamen yeterli olabilir. Burada istisna yaratan durum, ilaç tedavisine kötü yanıt veren ve yan etkiler veya sadece kişisel tercih nedeniyle bu tarz ilaçlar kullanmak istemeyen hastalardır. immunoterapi için ideal aday, semptomları yılın 6 ayı veya daha fazlasında süren ve bir şekilde tedavi gerektiren problemlerin yıllarca sürecek kadar genç yaştaki hastadır.

4. Zaman Gerekliliği

Hasta eğer tedaviye daha kalıcı bir iyileşme için gereken süre boyunca, devam etmez ise ilk faydalı etkiler kaybolunca immunoterapiye kaldığı yerden devam edilmelidir. Eğer tedavinin erken kesilmesi tekrarlanır ise aynı sonuç beklenebilir. İT’de Antijen Dozu: İT’nin etkin olabilmesi için gerekli her injeksiyonda verilen antijen miktarı, gerekse toplam (kumulatif) antijen miktarı bakımından ulaşılması gereken optimum bir doz söz konusudur. Nazal provokasyon modeli kullanılarak ragweed İT’sinin etkinliğini araştırıldığı bir çalışmada düşük doz immunoterapinin (0.6 ug aj / injeksiyon) nazal provokasyona karşı hiçbir koruma sağlamadığı, buna karşılık orta dozlarda (12.4 ug aj/injeksiyon) ıkıldıkca doza bağımlı olarak korumanın arttığı gösterilmiştir. Nazal provokasyon sonuçları hastaların 2 yıllık tedavi süresinde gösterdikleri klinik iyilik ile de paralellik göstermiştir. Yani ragweed İT’nin etkili olabilmesi için injeksiyon başına 6-12 ug (2000-4000 AU) antijen verilmesi gereklidir. Bu doz parametreleri başka inhalant allerjenler için de uygulanabilir. Bu ragweed modeli kullanılarak diğer inhalant allerjenler için de optimal idame dozun 3-12 ug major proteine (1000-4000 AU) karşılık geldiği ne surulmuştur. Doğal olarak bu genel bir kural değildir ve her hastaya sabit bir dozaj uygulaması özellikle anafilaksi yönden büyük bir riski beraberinde getirir. Her hasta için doz

şeması bireyselleştirilmeli, klinik semptomlara, hastaların duyarlılığına ve maruz kalınan polen konsantrasyonuna göre ayarlanmalıdır. Gerek klinik olarak gerekse de fizyopatolojik olarak düşük doz uygulamaların etkin olamadığı hatırlanmalıdır. (65)

1.h.3.3. KISA SÜRELİ İMMUNOTERAPİ

Çalışmalar spesifik immunoterpinin etkisinin tedaviye başlandıktan kısa bir süre sonra ortaya çıktığını göstermiştir. Bu çıkarımla sezon öncesi başlanan kısa süreli immunoterapinin bir sonraki polen mevsiminde hastaların semptomlarını azaltabileceği düşünülmüştür. Ayrıca konvansiyonel immunoterapi tedavisinin uzun zaman alması nedeniyle her hasta için düşünülememektedir. Bu tür hastalar için yeterli doz alerjen verilmesine bağlı olarak belirgin klinik etkinin gözlemlendiği, mevsim öncesi tamamlanan kısa süreli immunoterapi planlanabilir (8,9).

Çayır polenleriyle yapılan bir çalışmada tedavi başlandıktan hemen sonra polen sezonunda belirgin terapatik etki gözlenmiştir (7). Bu sonuçlar moleküler standart alerjenlerle yapılan kısa süreli mevsim öncesi immunoterapinin semptomlarda belirgin iyileşme yapabileceğini düşündürmüştür.

Kısa süreli immunoterapi, moleküler standardize allergenler içeren, 7 adet mevsim öncesi enjeksiyondan oluşan, 6 hafta kadar süren etkisi ve güvenilirliği çift kör placebo kontrollü, çok merkezli çalışmalarla gösterilmiş çayır poleni ve ağaç poleni alerjisi olan hastalara uygulanan bir immunoterapi protokolüdür (10).

1.h.3.4. İT’de Antijen Kalitesi

AR’de etkin İT’nin bir idğer koşulu uygun olarak standardize edilmiş yüksek kalitede antijen ekstrelerinin kullanılmasıdır. İT’de gerek aköz preparatlar gerekse fiziksel veya kimyasal olarak modifiye edilmiş preparatlar kullanılabilir. Aköz ve modifiye preparatların benzer etkinlik gösterdiği bilinmektedir (65) .

1.h.3.5. İT’de Mono-Multi Duyarlılık

AR’de, özellikle polen duyarlı alerjik rinitde İT’nin başarısını etkileyen en önemli faktörlerden biri duyarlılık gözlenen polen sayısı ve çeşididir. İzole duyarlılık gösteren (örneğin yalnızca weed veya yalnızca çayır polenleri) hastaların çoklu duyarlılık gösteren hastalara göre İT’den daha fazla yararlandıkları bilinmektedir. Hastalar İT açısından değerlendirilirken literaturdeki aşılama ların genellikle izole duyarlılığı olan hastalarda gerçekleştirildiği; buna karşılık “gerçek hayatta” hastaların genellikle çoklu duyarlılık gösterdiği hatırla tutulmalıdır.

1.h.3.6. İT Etki Süresi

İT ile ilgili olarak yanıtlanması gereken bir diğ er soru da tedavinin kesilmesinden sonra etkisinin ne kadar süre ile devam ettiğ i, yaşam boyu bir koruma sağlayıp sağlamadığıdır. Bu konuda bireysel farklılıklar oldukça fazla olmakla beraber, uygun koşullarda 3-5 yıl yapılan İT’nin etkinliğinin uzun yıllar devam ettiğ i bildirilmiştir.

1.h.3.7. AR’de İT – Astım İlişkisi

Belki de AR immunoterapisi için en önemli noktalardan birisi, bu tedavinin özellikle çocuklarda alerjik astım gelişme riski üzerine olan etkisidir (65).

1.h.3.8. İmmünoterapi Uygulama Yolları

Parenteral Yol: Alerjik solunum yolu hastalıklarının tedavisinde immunoterapi uygulanması için başlıca yaklaşım parenteral alerjen enjeksiyonudur. Fakat sık sık enjeksiyon için gelip gitme, enjeksiyonların verdiği rahatsızlık, yan etki olasılığı, alerjen aşılardan etkili dozlarının verilebileceği değişik yolların aranmasına sebep olmuştur. Fakat subkutan yolla ilgili literatürde çok sayıda çalışmalar vardır ve en etkin yolun subkutan yol olduğu bildirilmiştir.

Oral Yol: Hemen yutulabilen, damla, tablet veya kapsul şeklinde aşı preparatları kullanılmaktadır.

Sublingual-Yutma: Aşı dil altında 1-2 dakika kadar tutulur ve sonra yutulur.

Sublingual-Tükürme: Aşı dil altında 1-2 dakika kadar tutulur ve sonra tükürülür.

Nazal Yol: Aşı buruna sıvı veya toz halinde uygun cihazlarla verilir.

Bronşiyal Yol: Sıvı veya toz halindeki aşı uygun cihazlarla bronşlara gönderilir.

Sublingual ve nazal immunoterapi uygulanan iyi planlanmış ve kontrollü çalışmalar bu tür tedavinin alerjik solunum yolu hastalıklarının tedavisinde parenteral enjeksiyona uygun bir alternatif olduğunu gösterir (66).

İdame Tedavisi

İdame tedavi düzeyine, tüm antijen düzeyleri maksimal tolere edilen doz düzeyine arttırıldığında ulaşılır. Bunun altında herhangi bir düzeyde, hastanın semptomlarının en azından bir hafta sürecek şekilde belirgin iyileştiği, semptomlardan rahatlama dozuna ulaşmış olması gerekmektedir. Doz bunun üzerine, maksimal tolere edilen doza doğru arttırıldığında, artan lokal reaksiyona eşlik eden semptomlarda geçici olarak, hafif artış olabilir. İdame dozunun devamlı kullanımı için, enjeksiyon gücü, lokal reaksiyonun 20 mm. çaptan daha büyük olmayacağı veya semptomların provoke edilmeyeceği en yüksek düzeye düşürülür. Bu, tedavinin idame düzeyi olacaktır. Olguların %80 veya daha fazlasında, bu düzeyde 3 yıl veya daha uzun süren tedavi, alerjik cevabı aşan ile değiştirip, alerjik semptomlar tekrarlamadan hastanın enjeksiyonlarını bırakmasına izin verecektir. En son idame dozuna evreler içinde geçilebilir, çünkü hastalar tedavi ile immunolojik değişiklikler yaşadıkça veya mevsimler değiştikçe, dozlarını daha da arttırmak gerekebilir. Hasta idame tedavisi almaya başlayınca, problem oluşmadığı sürece dozun daha fazla değiştirilmesi beklenmez. En iyi immunoterapi bile, masif alerjen maruziyeti gibi ani alerjik yüklenmelerden kurtaramayabilir. Çoğu olguda, bu yüklenmeler kısa sürelidir ve en iyi uygun farmakoterapinin geçici kullanımı ile en iyi şekilde kontrol edilebilir.

1.h.3.9. İMMÜNOTERAPİ'DE HASTA SEÇİMİ VE ENDİKASYONLAR

İT kararı verdemen önce semptomlara sebebiyet verdiği düşünülen antijenlerle karşı spesifik IgE antikorları deri testleri ve/veya serolojik çalışmalarla gösterilmelidir. İT'ye karar vermeden önce hastanın semptomları ile allerjen maruziyeti arasında öykü ile direkt bir bağlantı kurulmalıdır. Örneğin yıl boyu alerjik rinit semptomları olan bir hastada duyarlılık saptansa dahi

yalnızca çayır polenleri ile İT yapılması uygun değildir. Birçok allerjist özellikle mevsimsel yakınmaları olan hastalarda İT kararı vermeden önce hastaları en az bir mevsim boyunca semptomatik tedavi ile izleme görüşündedir. Dünya sağlık örgütünün 1998 yılında yayınladığı İT raporunda AR için İT endikasyonları şu şekilde sıralanmıştır: (62)

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 olduğu 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. 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.

*Antihistaminik ve topikal ilaçların semptomları yeterince kontrol altına alamadığı hastalar

*İlaç tedavisini arzu etmeyen hastalar

*İlaç tedavisinin istenmeyen reaksiyonlara yol açtığı hastalar

*Uzun dönem ilaç tedavisini kabul etmeyen hastalar

1.h.3.10. TEDAVİNİN SONLANDIRILMASI

İmmünoterapinin, inhalan allerjinin diğer tedavi formlarına göre avantajı, hastaların en azından % 80'inde, tedavinin birkaç yıldan sonra, semptomlar geri dönmeksizin kesilebilmesidir. Bu oluşmadan önce, gereken tedavinin uzunluğu, bireyler arasında değişmektedir. Ve daha önce, de bahsedildiği gibi hastaların % 20'sinde immünoterapi başarılı olmak ile birlikte, semptomlardan uzak kalabilmek için tedaviye devam etmek gerekmektedir. Çoğu hastada, idame dozunda her 2 haftada bir (bazen 3, hafta 4 haftada bir) yapılacak 3-5 yıllık tedavi ile uzun dönem rahatlama sağlanmaktadır. Eğer şu belirtilen kriterler mevcut ise immünoterapi kesilebilir: Hasta en azından 3 yıl boyunca enjeksiyon almış olmalıdır. Bu, çoğu zaman bloke edici antikorlar oluşturmak için uygun düzeyde antijen veren idame dozundadır. Hasta en son geçen dört mevsim boyunca semptomlar bakımından rahat yaşamıştır. En son olarak, gerekli iklim bölgeleri söz konusu olduğunda, immünoterapiye, hastanın alerjik semptomlarının belirgin olarak arttığı yılın ilk don olayı geçene kadar, devam etmek akıllıca olacaktır. Bir veya daha fazla antijene (özellikle çimen) çok hassas hastalar idame düzeyine erişmek için daha uzun doz arttırma fazına gerek duyabilirler ve immünoterapi başlangıcında onlara enjeksiyonların 5 yıl kadar gerekebileceğini söylemek çoğunlukla faydalı olmaktadır. Ancak, 3-5 yıl arasında bir noktada tedaviyi kesmek düşünülebilir.

1.h.3.11. İMMÜNÖTERAPİ YAN ETKİLERİ VE KONTRAENDİKASYONLAR

Genel olarak İT'ye bağlı istenmeyen reaksiyonlar lokal veya sistemik olabilir. Lokal reaksiyonlar genellikle sorun yaratmazlar ve soğuk uygulama ve antihistaminiklerle gecirilebilir. Hastada fazla rahatsızlık yaratmadıkça doz ayarlaması gerektirmez. Sistemik reaksiyonlar ve

anaflaksi İT'nin en önemli ve en korkulan riskleridir. Sistemik reaksiyonların büyük çoğunluğu ilk 30 dakika içinde gelişir. İT'ye bağlı olarak İngiltere'de 1957-86 yılları arasında 26; ABD'de 1945-84 yıllarında 46 ölüm vakası bildirilmiştir. Bu araştırmalarda ölümle sonuçlanan reaksiyonlar ile ilgili olarak şu risk faktörleri belirlenmiştir.

*Dozajlama hatası

*Semptomatik astım: Astım semptomlarının kontrol altına alınmamış olması ve solunum fonksiyon testlerinde birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacminin (FEVI) öngörülen değerin % 70'inin altında olması

*Yüksek derecede duyarlılık

*Beta blokor kullanımı

*Yeni hazırlanmış ekstrelerin kullanımı

*Enjeksiyonların semptomların (özellikle astım semptomlarının) alevlenme döneminde yapılması.

İT esnasında bu riskler göz önüne alınmalı ve İT yapılan yerde sistemik reaksiyonlara anında müdahale edebilecek personel ve ekipman hazır bulundurulmalıdır. Dünya sağlık örgütünün 1998 yılında yayınladığı İT raporunda İT kontrendikasyonları şu şekilde sıralanmıştır:

*Ciddi immunolojik hastalıklar ve immun yetmezlikler

*Malignansiler

*Ciddi psikolojik bozukluklar

*Beta blokor kullanımı

*Tedavi ve uyumsuzluk

*Ağır astım (FEVI < öngörülen değerin % 70'i)

*Epinefrin verilmesi halinde (anaflaksi halinde) yan etki riskini artıracak ciddi kardiyovasküler hastalıklar (hymenoptera duyarlılığı hariç)

*5 yaşından küçük çocuklar

*Gebelik: İT alan bir hasta hamile kalır ise tedaviye devam edilmeli ancak gebelik süresinde İT başlanmamalıdır (65).

1.h.3.12. İmmünoterapide Alınması Gereken Tedbirler

- Enjeksiyonların deneyimli ve eğitimli sağlık personeli tarafından yapılmalı.
- Yanlış şekilde enjeksiyon uygulanmamalı
- Yanlış doz yapmamalı
- Hastaların aşıları karıştırılmamalı
- Sistemik reaksiyonlar çabuk tanınmalı
- Enjeksiyondan sonra 30 dk hastalar gözlem altında tutulmalı.
- Astımı olan, yüksek derecede hipersensitivitesi olan, B-bloker kullanan yüksek riskli kişilerde gözlem süresi daha fazla olmalıdır.
- İmmünoterapi uygulanan odada aşağıdaki ekipmanlar hazır bulunmalıdır. (67)

Steteskop ve tansiyon aleti

Turnike, şırınga, ciltaltı iğneleri, no:14 anjiokut

Epinefrin HCl 1:1000

Oksijen

İntravenöz sıvı

Oral airway

Antihistaminik

Kortikosteroid

Vasopressor

Direkt laringoskop

DC kardioversiyon

Trakeotomi seti

Sistemik Reaksiyonlarda Tedavi Protokolü

İmmunoterapi enjeksiyonu yapılan tarafa 1/1000'lik epinefrin 0.5 ml veya 0.01 ml/kg subkutan olarak yapılır. Aynı zamanda enjeksiyon yukarısına turnike uygulanır. Aynı miktarda epinefrin başka tarafa da yapılır.

Spesifik Reaksiyonlar

Bronkospazm: İV aminofilin 4 mg/kg 20 dk içinde 500 mg'dan fazla verilir, O2 verilir.

Laringeal Ödem : O2, entubasyon, trakeotomi

Hipotansiyon: Vazopressor, sıvı, kortikosteroidler

Kardiak Arrest: Resusstasyon, sodyum bikarbonat, defibrilasyon, antiaritmik ilaçlar. (68)

1.h.4. Alerjik Rinitte Cerrahi Tedavi

Alerjik rinit bir immun kompleks hastalığı olduğu için tedavisinde primer olarak cerrahinin yeri yoktur. Ancak neden olduğu patolojiler ya da birlikte olabileceği hastalıkların tedavi seçenekleri arasında cerrahinin yeri vardır. Alerjik rinosinuzitleri olan hastaların endoskopik nazal muayene ve paranazal sinus BT incelemeler sonucunda ortalama % 63-77 arasında burun ya da sinuslerde cerrahi olarak tedavi edilmesi gerekli patolojiler tespit edilmiştir (69). Alerjik rinitte kronik burun tıkanıklığına neden olan en önemli yapı alt konkadır. Çünkü burundaki hava akımı büyük oranda alt kısımdan olmaktadır. Burun alt kısmını dolduran yapı da

alt konkadır. Haliyle alt konkanın irreversibl mukozal hipertrofileri de kronik burun tıkanıklığının en belirgin nedenidir. Alerjik rinitin neden olduğu yaygın mukozal ödem, sinuslerin ostiumlarını tıkayarak ventinasyon ve drenajı bozar. Bu durum, alerjik rinosinuzitlerin fizyopatolojisinde ilk adımı oluşturur. Alerjik rinit etkin bir şekilde tedavi edilmediği takdirde alerjik rinosinuzite dönüşür ve hastanın klinik tablosu ağırlaşır. Bu nedenle perennial alerjik rinitte sinüslere yönelik cerrahi müdahaleler kaçınılmaz olur. Cerrahi tedavi, üst solunum yolları alerjik patolojilerinde primer tedavi yöntemi değildir. Alerji sistemik bir hastalık olduğu için cerrahi tedavi ile mukoza ödemi ve hipersekresyonunu önlemek mümkün değildir. Cerrahi tedavi, alerjik rinosinopatilerde medikal tedaviye yardımcı olarak kullanılmalıdır. Cerrahi tedavi bir kür değildir ve ancak medikal tedavi sonucunu anlamlı bir şekilde artırmaktadır. (70)

III. MATERYAL METOD

HASTALAR

Çalışmaya, Süreyyapaşa Göğüs ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İmmunoloji ve Allerji Polikliniği'ne başvuran çimen ve/veya hububat alerjisine bağlı olarak gelişen mevsimsel alerjik rinit/konjuktivit semptomları olan 14-47 yaş grubunda, cilt prick testinde çayır ve hububat polenleri alerjen ekstrelerinin ödem çapı negatif kontrole göre >3 mm olan 25 hasta dahil edildi. Duyarlı olduğu gösterilen allerjene maruziyet ile yakınmaları ilişkili olan hastalar, 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 hastalar veya spesifik immunoterapiyi geride bırakacak şekilde farmakolojik tedavi maliyeti çok yükselen hastalara SCİT (Subkutan immunoterapi) uygulandı (n=12). Kontrol grubuna ise sadece medikal tedavi uygulandı (n=13). Alerjik astım tedavisine ihtiyacı olan, perenial rinit ya da akut veya kronik nasal mukoza enfeksiyonu olan, sistemik kortikosteroid tedavisi altında olan ve son 3 yıl içinde spesifik immunoterapi ile tedavi edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. EAACI'nin (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) önerdiği şekilde immunoterapiye kontraindikasyon teşkil eden nedenler (Ciddi immunolojik hastalıklar ve immun yetmezlikler, malignansiler, ciddi psikolojik bozukluklar, beta blokor kullanımı, tedaviye uyumsuzluk, ağır astım; FEVI < öngörülen değerin % 70'i, epinefrin verilmesi halinde yan etki riskini artıracak ciddi kardiovasküler hastalıklar, 5 yaşından küçük çocuklar, gebelik) çalışma dışı bırakıldı (71).

Deri Prick Testleri

AR'li hastalara spesifik allerjen duyarlılığını tespit etmek için deri prick testleri uygulandı. Biri negatif kontrol (serum fizyolojik) ve biri pozitif kontrol (histamin) olmak üzere 20 farklı test kiti deri prick test yöntemi ile uygulandı. Alk-Abello Danimarka firmasının allerjen ekstraları kullanıldı. Adli sorumluluklar açısından hastanın onayını gösterir belge imzalatıldı. Deri testi sabah saatlerinde yapıldı ve gelişecek reaksiyonların gün içi değişimleri dışlandı. Hastaların en az 1 hafta antihistaminik ilaç kullanmamış olmasına dikkat edildi. Test için ön kol kullanıldı. Burası alkolle temizlendikten sonra allerjenler damlatıldı, 1mm lanset ile prick test uygulandı. Hastanın kolu 20 dakika sabit şekilde bekletildikten sonra test değerlendirildi. Kabarıklık ve kızarıklık çapları milimetrik bir cetvel ile ölçülerek kaydedildi. Polen III [Avena sativa (yulaf), hordeum vulgare (arpa), triticum sativum (buğday), secale cereal (çavdar)] ve Polen IV deri testi [Dactylis glomerata (Domuz ayrığı), Festuca pratensis (Çayır yumağı), Lolium perenne (İngiliz çimi), Pheleum pratense/timothy (Çayır kelp kuyruğu), Poa pratensis (Orman salkımı)] sonucu negatif kontrolden $\geq 3\text{mm}$ (+) olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Subkutan IT Uygulaması

SCIT için A şişesinde 1000 teropatik units (TU)/ml ve B şişesinde (10 000 TU/ml) olmak üzere 2 farklı konsantrasyonda standart alerjen ekstraktı Allergovit® (Allergopharma Joachim Ganzer KG, Reinbek, Germany) kullanıldı. Allergovit® 015 Hububat polenleri (Avena sativa, hordeum vulgare, triticum sativum, secale cereal) ve çayır polenleri (Avena elatior, Dactylis glomerata, Festuca pratensis, Lolium perenne, Pheleum pratense, Poa pratensis, Secale cereale) alerjen ekstraktlarının formaldehit ile modifikasyonu ve alüminyum hidroksit ile emdirilmesi

sonucu geliştirilen, 0.4% fenol içeren yüksek doz depo allergoiddir. Enjeksiyonlar Ocak-Şubat 2011 aylarında 7 hafta boyunca, her Salı günü sabah saatlerinde yapıldı. Enjeksiyonlar 1ml'lik insülin enjektörleriyle deltoid bölgeye subkutan olarak uygulandı. A şişesinden 0.1 ml dozunda başlanarak 1 hafta arayla dozu her enjeksiyonda yaklaşık iki kat artırmak üzere B şişesinin 0.6 ml dozuna ulaşan dek 7 enjeksiyon uygulandı. Hastalar her aşılama sonrası gelişebilecek lokal ve sistemik yan etkiler açısından yarım saat gözlem altında tutuldu. Hastalar aşılama sonrası evde gelişebilecek reaksiyonlar yönünden bilgilendirildi; lüzum halinde enjeksiyon bölgesine soğuk uygulama ve antihistaminik kullanmaları önerildi..

Semptomatik tedavi

Her iki gruptaki hastalara lokal veya sistemik antihistaminikler, nazal kortikosteroidler nazal dekonjestanlar, semptomimetikler rinit tanı ve tedavisinde uluslararası konsensus rehberinin önerdiği şekilde basamak tedavisini gözeterek reçete edildi (72); eş zamalı olarak farklı ilaç tiplerinin kullanılmasına izin verildi. İlaçlar ihtiyaca bağlı olarak verildi, böylece dikkatli bir tarif sonrasında hastalar ilaç alımlarını ihtiyaçlarına göre ayarlama yaparak kullandılar.

Semptom ve ilaç skoru

Klinik parametre olarak IT ve kontrol grubundaki hastaların semptom ve ilaç ihtiyaçları 12 hafta boyunca (Mayıs-Ağustos) günlük olarak skorlanıp kaydedildi. Nasal semptomlar (burun akıntısı, burun tıkanıklığı, burun kaşıntısı, aksırma), göz semptomları (gözlerde kızarıklık, sulanma ve kaşıntı) ve respiratuar semptomların her biri (nefes darlığı) şikayetin şiddetine göre

0 ile 3 arasında bir değer verilerek skorlandı. (0:yok, 1:hafif, 2:orta, 3: ağır). Günlük semptom skorları her haftanın sonunda toplandı. Buna gore haftalık toplam nasal skor (0-84), konjuktival skor (0-63), respiratuar skor (0-42) değerleri kaydedildi.

Semptomatik ilaçlar farklı ilaç kategorileri için ayrı ayrı skorlandı; antihistaminikler, kortikosteroidler ve sempatomimetikler. Antihistaminik ve kortikosteroidler kullanılmadıysa ‘0’ topical uygulamada ‘1’, sistemik kullanımda ise ‘2’ olarak skorlandı. Sempatomimetikler ise kullanılmadıysa ‘0’, kullanıldıysa ‘1’ olarak skorlandı. Skorlar haftalık olarak toplanarak kaydedildi.

Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi

Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi için Türk toplumu için geçerli, güvenilir klinik değişiklikleri saptayabilir özellikte olarak geliştirilen rinite spesifik yeni rinit anketi (YRA) kullanıldı (73). Anket günlük aktiviteleri, nazal semptomları, göz şikayetlerini, uyku bozukluğunu, sosyal ve emosyonel değerlendirmeyi içeren ve puanlama gerektiren 29 parametreden oluşmaktadır. Puanlar “0: sorun yok 3: her zaman sorun var” olmak üzere 0 ile 3 arasında değişmekte olup, anketin değerlendirmesi toplam anket puanı üzerinden yapılmaktadır.

Metakolin ile bronş provakasyon testi

Hastalara tedavi öncesi ve sonrasında astım varlığını, bronşial hiperreaktiviteyi tedavi ile bronşial hiperreaktivitedeki etkilenmeyi belirlemek üzere ATS rehberlerine göre metakolin ile bronkoprovakasyon testleri yapıldı (74). Test sırasında olguların herhangi bir semptomu yoktu ve

FEV1 değerleri beklenen değerin % 80' in üzerinde idi. Kısa etkili inhale bronkodilatörler 24 saat önce, uzun etkili inhale bronkodilatörler 48 saat önce, lökotrien reseptör antagonistleri 24 saat önceden kesildi. Nebülize methylcholine chloride (Acetyl- β methylcholine chloride, Sigma Co., St. Louis, USA) (Sigma®) % 0,9 salin solüsyonu içinde 0,0625 mg/ml den başlayarak iki kat artan dozlarda 16,0 mg/ml' ye (0,0625, 0,25, 1, 4, 16 mg/ml) kadar hazırlandı. Metakolin uyarı testi için beş soluk dozimetre yöntemi kullanıldı. Hastaya SFT yapıldı. FEV1 değeri % 80' in üzerinde olması halinde teste devam edildi. Metakolin provakasyon testine FEV1 de % 20 ve üzerindeki düşme sağılanana kadar devam edildi. Ayrıca hastada test sırasında ortaya çıkan öksürük, göğüste sıkışma hissi, hırıltılı solunum, wheezing ve nefes darlığı gibi semptom ve bulgularda FEV1' deki düşme ile birlikte değerlendirildi.

Çalışma dizaynı

Hastalar mevsim öncesi immunoterapi tedavisi ile çayır polen sezonunda ihtyaca göre ilaç kullananlar (STI grup) ya da sadece çayır poleni mevsimi sırasında ihtiyaca göre ilaç kullanan (medikal tedavi alan grup) olmak üzere 2 grup olarak rastgele belirlendi. Hastaların vizitleri bazal (V1), tedavi periyodu (V2-V8), çayır poleni mevsimi 12 hafta boyunca (V9-V20) ve tedavi sonrası (V21) dönem olarak planlandı. İlk vizitte (V1) hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet) dışında tedaviden önceki yılda polen mevsimi dönemindeki göz, burun ve solunumsal semptomların ciddiyeti ve süresi (0-3 arası skorlanarak; daha önce belirtildiği gibi), yaşam kalitesi anketi, genel sağlık durumu, SPT ile diğer aeroallergenlere duyarlılığı ve metakolin BPT yapılarak sonuçları kaydedildi. STI grubundaki hastalara 2011 Ocak-Şubat aylarında haftalık olarak (V2-V8) 6 hafta boyunca, 7 enjeksiyon mevsim öncesi immunoterapi uygulandı. Polen

sezonunda 12 hafta boyunca haftalık olarak (9 Mayıs-1 Ağustos 2011;V9-V20) her iki gruptaki hastaların semptom ve ilaç skorları ile yaşam kalitesi anketi toplanarak kaydedildi. Tedavi sonrası Eylül ayında (V21) hastaların deri prick testindeki polen IV grubuna ve histamine olan kabarıklık ve kızarıklık yanıt oranlarına bakıldı ve metakolin BPT testi tekrarlandı.

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, frekans, oran) yanısıra verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t test; normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

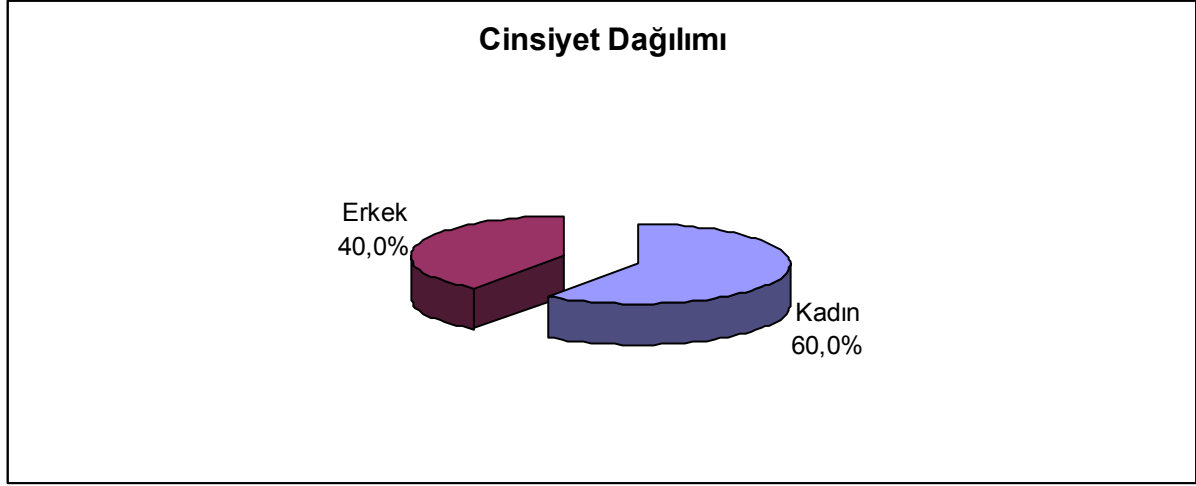
BULGULAR

Çalışma 2010-2011 tarihleri arasında Süreyyapaşa göğüs ve göğüs cerrahisi eğitim ve araştırma Hastanesi alerji ve immünoloji kliniğinde toplam 25 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların yaşları 14 ile 47 yıl arasında değişmekte olup ortalaması $31,64 \pm 10,04$ yıldır.

Tablo 1: Tanımlayıcı Özelliklerin Ölçümleri

		Min-Max	Ort $\pm$ SD
Yaş (yıl)		14 – 47	31,64 $\pm$ 10,04
Hastalık süresi (yıl)		3,0 – 30,0	6,40 $\pm$ 5,45
		n	%
Cinsiyet	Kadın	15	60,0
	Erkek	10	40,0

Olguların hastalık süresi 3 ile 30 yıl arasında değişmekte olup ortalaması $6,40 \pm 5,45$ gün'dür Olguların %60,0'ı (n=15) kadın, %40,0'ı (n=10) erkek bireylerden oluşmaktadır.



Şekil 1: Cinsiyet Dağılımı

Tablo 2: Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirmesi

	Gruplar		p
	İmmünoterapi (n=12)	İlaç Tedavisi (n=13)	
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Yaş	33,25±10,27	30,15±10,01	0,453
⁺ Hastalık Süresi	8,00±7,46 (6,00)	4,92±1,85 (5,00)	0,223
	n (%)	n (%)	[•] p
Cinsiyet	Kadın	8 (%66,7)	0,513
	Erkek	4 (%33,3)	
Student t Test	⁺ Mann Whitney U Test	[•] Ki Kare Test	

Rastgele seçilen 13 hasta kontrol, diğer 12 hasta ise IT grubuna dahil edildi. IT grubundaki hastaların 8'i bayan, 4'ü erkek olup kontrol grubundaki hastaların ise 7'si kadın, 6'sı erkekti. Gruplara göre olguların yaş, cinsiyet, hastalık süresi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 3: Tedavi Öncesi ve tedavi sonrası Nasal, Göz, Solunum semptom skorlarının Genel Değerlendirmesi

⁺Mann Whitney U Test

****p<0,01**

		Gruplar		
Genel Değerlendirme		İmmunoterapi (n=12)	İlaç Tedavisi (n=13)	⁺ p
		Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Nasal	T. öncesi	9,42±2,57 (9,00)	8,15±2,51 (8,00)	0,225
	T. sonrası	2,25±1,14 (2,50)	6,46±2,85 (6,00)	0,001**
	Fark	7,16±2,91 (7)	1,69±2,01 (1)	0,001**
Göz	T. öncesi	6,75±2,45 (7,50)	5,85±2,64 (5,00)	0,376
	T. sonrası	1,25±1,14 (1,00)	4,92±2,43 (6,00)	0,001**
	Fark	5,50±2,50 (6)	0,92±1,49 (1)	0,001**
Solunum	T. öncesi	0,83±1,47 (0,00)	0,61±1,04 (0,00)	0,769
	T. sonrası	0,33±0,65 (0,00)	0,54±0,78 (0,00)	0,574
	Fark	0,50±1,44 (0)	0,08±0,49 (0)	0,585

SCİT alan ve almayan gruplar karşılaştırıldığında tedavi öncesi nasal ve göz skorlarının ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken (her iki parametre için $p>0,05$), tedavi sonrası ise nasal ve göz skorlarının ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (her iki parametre için $p<0,01$). Medikal tedavi uygulanan grubun tedavi

sonrası nazal ve göz skorlarının ortalaması, SCİT uygulanan grubun ortalamasından anlamlı şekilde yüksektir.

Tedavi öncesine göre tedavi sonrası nazal ve göz skor farkları incelendiğinde; immünoterapi grubunun farkı anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,05$).

Gruplara göre olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası solunum semptom skorları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Çalışmamız mevsim öncesi immünoterapi alan grubun burun ve göz semptomlarının skorlarının sadece medikal tedavi alan gruba göre daha az olduğunu göstermiştir. Bronşial semptomların ise ancak yoğun polen maruziyetiyle olduğu gözlenirken iki grup kıyaslandığında anlamlı fark mevcut değildi. Sonuç olarak SCİT alan hastaların solunumsal semptom dışındaki şikayetlerinin medikal tedavi alan gruba göre belirgin düzeyde az olduğunu tesbit ettik.

SEMPATOM SKORLARININ 12 HAFTA BOYUNCA DEĞERLENDİRMESİ

Tablo 4: Total Semptom Skorlarının Değerlendirmesi

Semptom Skorları	Gruplar				+ p
	İmmunotapi (n=12)		İlaç Tedavisi (n=13)		
	Ort±SD	Medyan (percentil)	Ort±SD	Medyan (percentil)	
1. Hafta	8,67±7,39	5,00 (4,00-15,50)	18,46±7,16	16,00 (13,00-22,50)	0,004**
2. Hafta	12,17±7,38	9,50 (7,50-18,75)	21,85±6,37	20,00 (18,00-27,50)	0,005**
3. Hafta	19,25±8,75	15,00 (12,25-27,75)	29,85±8,64	29,00 (24,00-37,00)	0,008**
4. Hafta	25,67±15,03	22,00 (18,50-31,75)	39,15±9,40	40,00 (35,00-44,00)	0,005**
5. Hafta	33,67±16,77	31,50 (27,00-40,00)	44,31±11,75	46,00 (34,50-53,50)	0,030*
6. Hafta	30,75±16,79	28,00 (22,50-40,25)	46,85±9,80	46,00 (42,00-53,00)	0,002**
7. Hafta	22,17±15,53	22,00 (12,00-29,50)	42,69±13,66	44,00 (37,50-51,50)	0,002**
8. Hafta	14,58±13,15	11,00 (7,50-21,25)	34,61±13,60	35,00 (27,50-45,50)	0,002**
9. Hafta	8,67±9,38	7,00	26,92±10,97	25,00	0,001**

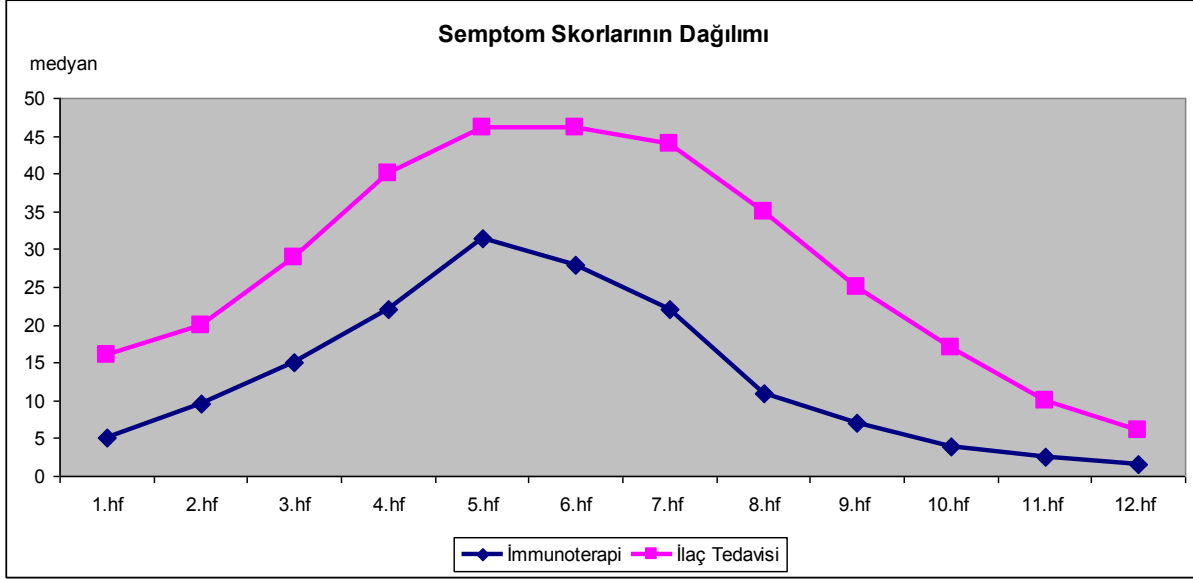
		(1,25-11,00)		(27,50-45,50)	
10. Hafta	6,33±7,70	4,00 (0,00-8,00)	18,61±8,90	17,00 (13,00-25,00)	0,002**
11. Hafta	3,42±3,94	2,50 (0,00-4,75)	10,77±5,73	10,00 (7,50-13,00)	0,002**
12. Hafta	2,08±2,50	1,50 (0,00-2,75)	5,54±3,60	6,00 (2,50-7,50)	0,022*
Total Semptom Skorları	16,14±9,76	14,54 (9,89-17,83)	29,85±6,92	29,17 (26,50-35,62)	0,001**

⁺Mann Whitney U Test

**p<0,01

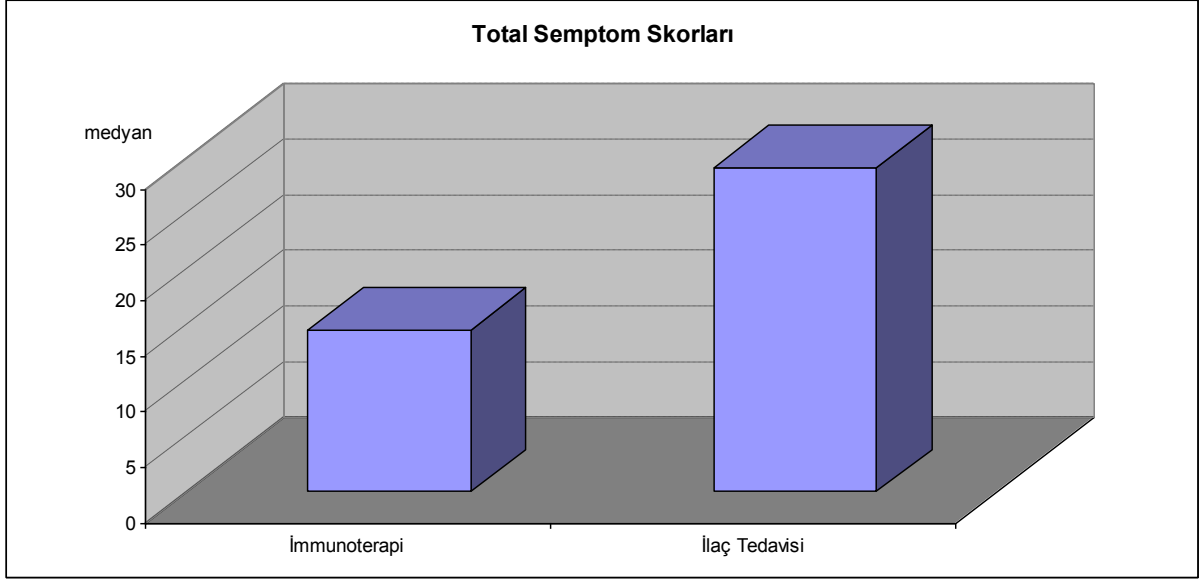
*p<0,05

Persentil olarak %25 ve %75 değerlendirmeye alınmıştır.



Şekil 2: Semptom Skorlarının Dağılımı

Medikal tedavi uygulanan olguların semptom skorlarının ortalaması tüm haftalarda, immunoterapi grubuna göre anlamlı şekilde yüksektir. Çalışmamız mevsim öncesi immunoterapi alan grubun toplam semptom skorlarının sadece medikal tedavi alan gruba göre polen sezonunun tüm haftalarında daha az olduğunu göstermiştir. En önemli farkın polen maruziyetinin en yoğun olduğu 6-7-8. Haftalarda olduğu gözlenmiştir. Hastaların polen sezonunun başında ve sonunda bazal değerlerle kıyaslanabilecek kadar düşük düzeyde semptom gösterdiği tesbit edilmiştir.



Şekil 3: Total Semptom Skorlarının Dağılımı

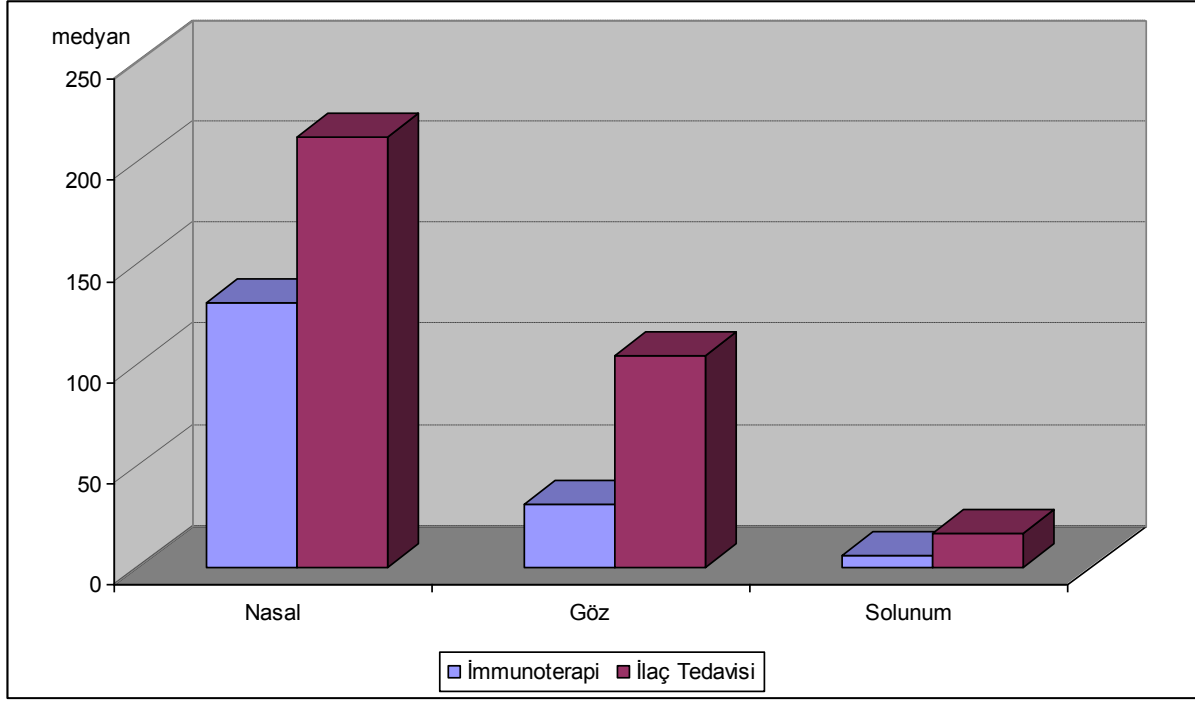
Tablo 5: Polen mevsiminde (tedavi sonrası) 12 hafta boyunca total ve haftalık ortalama Nazal, Göz, Solunum Semptom Skorlarının Değerlendirmesi

		Gruplar		⁺ p
		İmmünoterapi (n=12)	İlaç Tedavisi (n=13)	
		Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Nasal	Total	145,33±100,99 (131,00)	231,61±61,35 (213,00)	0,001**
	Ortalama	12,11±8,42 (10,92)	19,30±5,11 (17,75)	
Göz	Total	36,08±20,41 (31,00)	84,31±40,94 (105,00)	0,005**
	Ortalama	3,01±1,70 (2,58)	7,02±3,41 (8,75)	
Solunum	Total	7,33±9,37 (5,50)	23,77±26,78 (17,00)	0,247
	Ortalama	0,61±0,78 (0,46)	1,98±2,23 (1,42)	
⁺ Mann Whitney U Test		**p<0,01		

Gruplara göre olguların hem 12 haftalık toplam hem de haftalık ortalama nazal ve göz semptom skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). Medikal tedavi uygulanan grubun total ve ortalama nazal ve göz semptom skorları, immünoterapi uygulanan gruptan anlamlı şekilde yüksektir.

Gruplara göre olguların total ve ortalama solunum skorları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

12 hafta boyunca polen mevsiminde hastaların takiplerinde SCİT alan grubun çok daha az nazal ve göz semptomları gösterdiğini ancak solunumsal semptomlar açısından anlamlı fark olmadığını tesbit ettik.



Şekil 4: Gruplara göre nasal, göz ve solunum ölçümleri

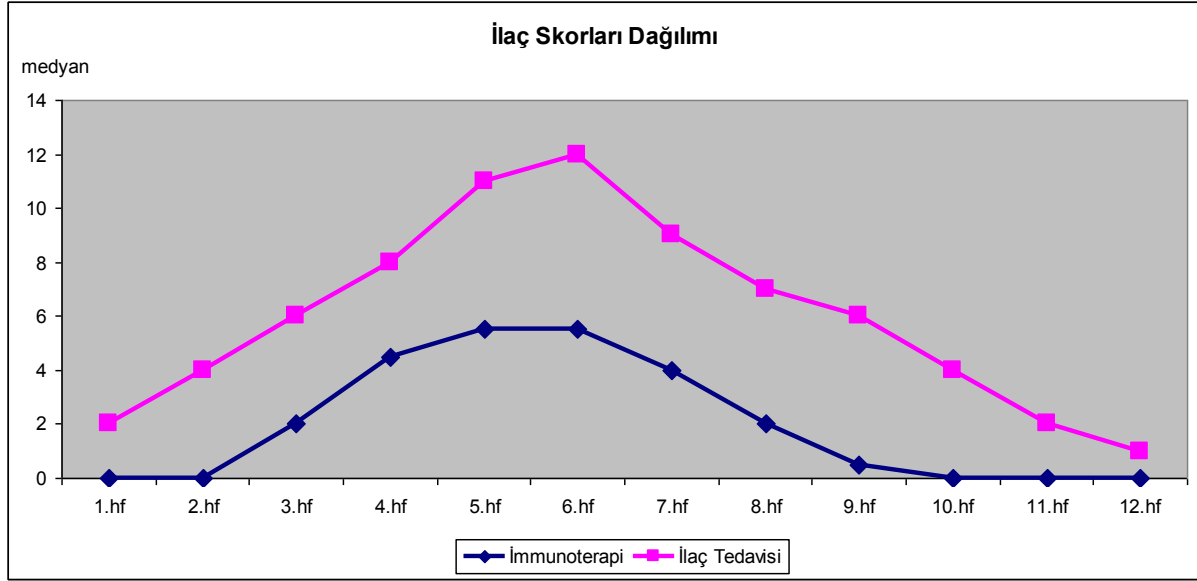
12 HAFTA BOYUNCA İLAÇ SKORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Tablo 6: İlaç Skorlarının Değerlendirmeler

Gruplar					
İlaç	İmmunotrapı (n=12)		İlaç Tedavisi (n=13)		⁺ p
	Ort±SD	Medyan	Ort±SD	Medyan	
		(percentil)		(percentil)	
1. Hafta	0,75±1,42	0,00 (0,00-1,50)	2,08±1,19	2,00 (1,50-2,50)	0,016*
2. Hafta	0,83±1,27	0,00 (0,00-1,75)	3,46±1,85	4,00 (2,00-5,00)	0,001**
3. Hafta	2,58±1,97	2,00 (2,00-3,75)	5,77±1,79	6,00 (4,50-7,00)	0,001**
4. Hafta	5,33±5,58	4,50 (2,25-6,50)	7,77±1,74	8,00 (7,00-9,00)	0,008**
5. Hafta	7,42±5,65	5,50 (3,25-9,75)	12,23±3,85	11,00 (11,00-13,00)	0,005**
6. Hafta	6,92±5,37	5,50 (2,25-12,50)	12,23±3,17	12,00 (9,00-15,00)	0,016*
7. Hafta	4,50±3,63	4,00 (0,50-7,00)	10,15±3,16	9,00 (9,00-13,00)	0,001**
8. Hafta	2,58±2,54	2,00 (0,00-4,75)	6,77±2,09	7,00 (5,00-9,00)	0,001**
9. Hafta	1,42±1,78	0,50	5,69±1,75	6,00	0,001**

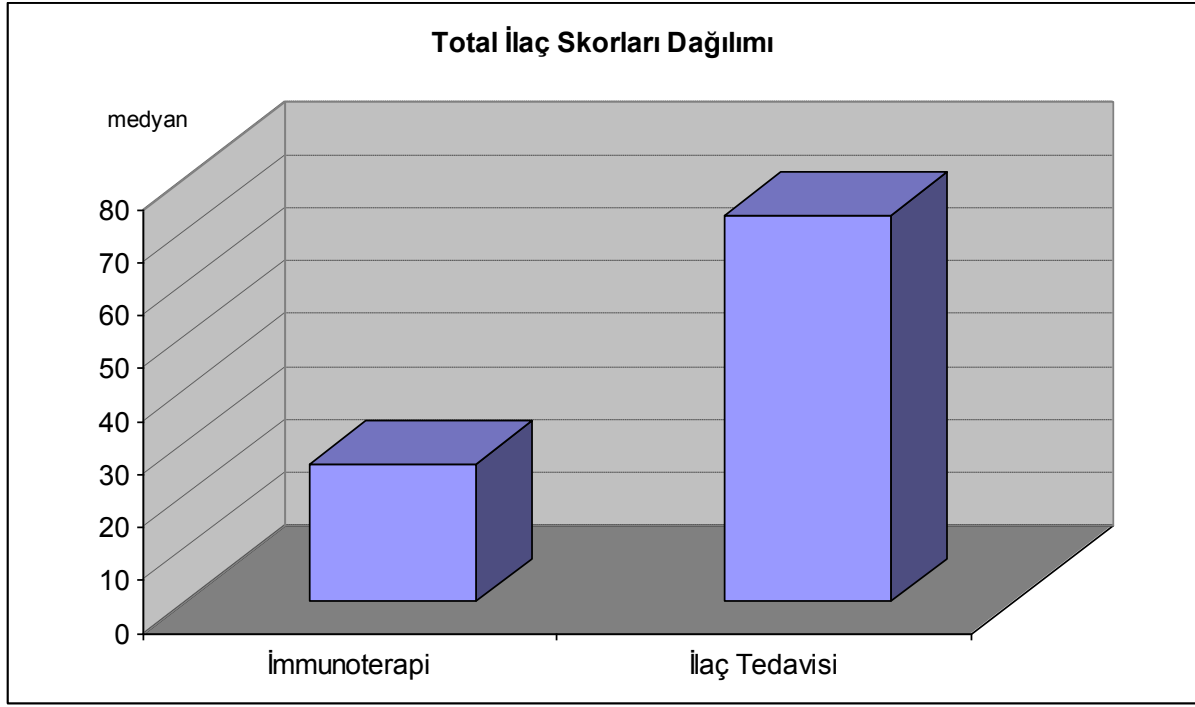
		(0,00-2,75)		(4,00-7,00)	
10. Hafta	1,00±2,49	0,00 (0,00-0,00)	4,00±1,63	4,00 (2,50-6,00)	0,001**
11. Hafta	0,50±1,24	0,00 (0,00-0,00)	2,38±1,71	2,00 (2,00-2,00)	0,002**
12. Hafta	0,33±0,78	0,00 (0,00-0,00)	1,23±1,23	1,00 (0,00-2,00)	0,068
İlaç skorları ortalaması	2,85±2,13	2,17 (1,19-4,75)	6,15±1,26	6,08 (4,92-7,46)	0,001**
İlaç skorları toplamı	34,17±25,55	26,00 (14,25-57,00)	73,77±15,09	73,00 (59,00-89,50)	0,001**
+Mann Whitney U Test		**p<0,01	*p<0,05		

Grupların 12 hafta boyunca ilaç skorlarının ortalaması karşılaştırıldığında medikal tedavi uygulanan grubun ilaç skorlarının ortalaması, immunoterapi uygulanan grubun ortalamasından anlamlı şekilde yüksektir.



Şekil 5: İlaç Skorlarının Dağılımı

Gruplara göre olguların ortalama total ilaç skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). Tek başına medikal tedavi alan grubun ilaçlarını tüm sezon boyunca aldığını immunoterapi alan grubun ise özellikle maksimum polen maruziyetinin olduğu dönemde medikal tedaviye ihtiyaç duyduğunu gözledik.



Şekil 6: Total İlaç Skorlarının Dağılımı

YAŞAM KALİTESİ PUANLARININ DEĞERLENDİRMELESİ

Yaşam kalitesi Skorlarının değerlendirilmesinde; tedavi öncesi ve tedavi sonrası polen mevsiminde alınan puanların farkları elde edilerek değerlendirmeye tabi tutulmuşlardır.

Tablo 7: Yaşam Kalitesi Skorlarının Değerlendirmeler

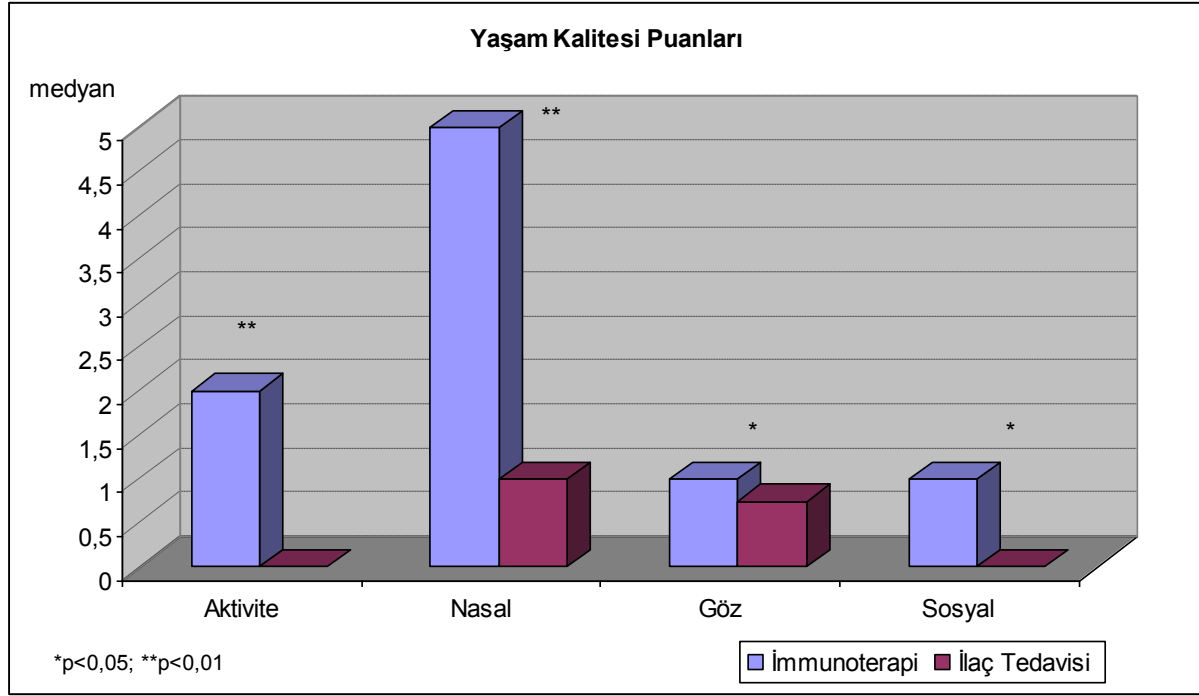
Yaşam Kalite Puanları farkları	Gruplar		⁺ p
	İmmunoterapi (n=12)	İlaç Tedavisi (n=13)	
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Aktivite	3,17±2,44 (2,00)	0,00±1,91 (0,00)	0,001**
Nasal	5,17±2,04 (5,00)	1,15±1,52 (1,00)	0,001**
Göz	1,42±0,79 (1,00)	0,69±0,75 (1,00)	0,046*
Uyku	0,58±0,67 (0,50)	0,38±0,51 (0,00)	0,538
Sosyal	1,00±0,60 (1,00)	0,31±0,63 (0,00)	0,026*
Emosyonel	2,17±1,99 (2,00)	1,00±1,35 (0,00)	0,123
Total Yaşam Kalitesi	13,50±6,69 (14,00)	3,23±3,32 (3,00)	0,001**
⁺ Mann Whitney U Test	**p<0,01	*p<0,05	

Skorlar tedavi öncesi ve tedavi sonrası polen mevsimindeki yaşam kalitesi skorlarının farklarından elde edilmiştir.

Gruplara göre olguların aktivite, nasal, sosyal ve total skorlarının farklarının ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,01). İmmunoterapi uygulanan

grupta aktivite, nasal, sosyal ve total skorların tedavi öncesi ve tedavi sonrası farkları medikal tedavi uygulanan gruba göre anlamlı şekilde yüksektir.

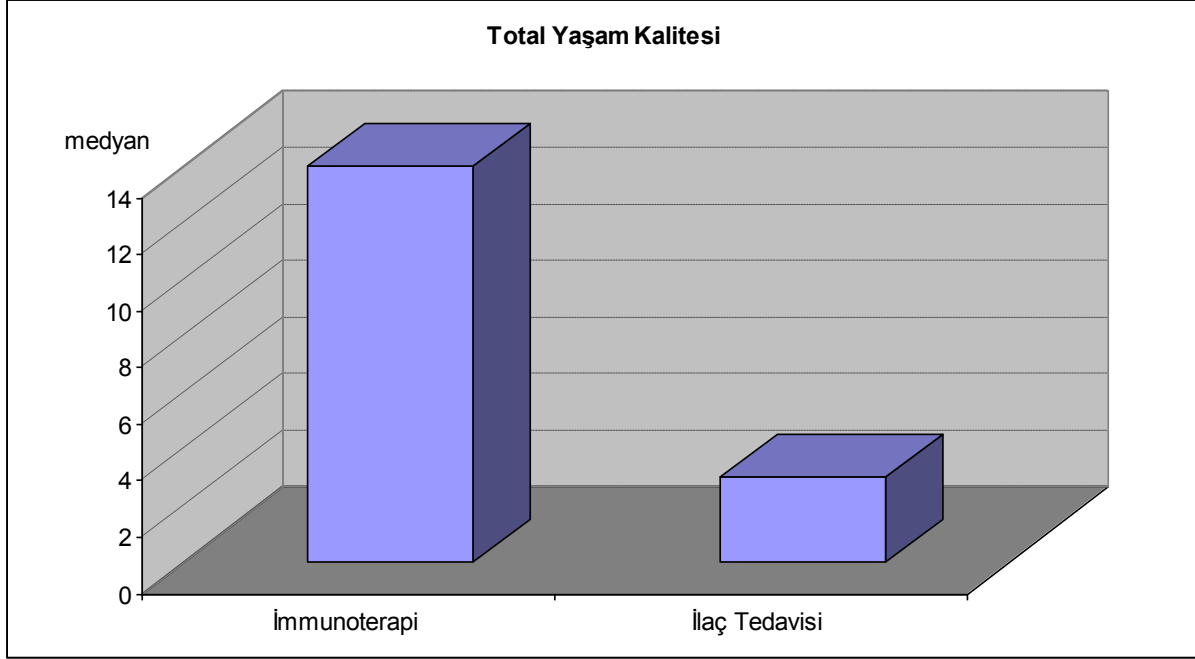
Gruplara göre olguların uyku ve emosyonel skorlarının tedavi öncesi ve sonrası farkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).



Şekil 7: Yaşam kalitesi ölçeği, aktivite, nasal, göz ve sosyal puanların gruplara göre dağılımı

. Tedavi öncesi ve sonrası polen mevsimindeki yaşam kalitesi değişiklikleri açısından her iki tedavi grubu karşılaştırıldığında medikal tedavi alan gruptaki değişiklik uyku ve emosyonel faktörler dışındaki 4 parametre için (aktivite, burun, göz, sosyal) ve toplamda daha azdı. Bunun

nedeni her iki gruptaki hastaların birçoğunun da gerek uyku gerekse halsizlik ve dikkat azlığı dışındaki emosyanel faktörlerden etkilenmemeleri olabilir



Şekil 8: Yaşam kalitesi ölçeği total puanların gruplara göre dağılımı

PRİCK TESTİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tablo 8: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası prick testinde polen duyarlılığının değerlendirilmesi

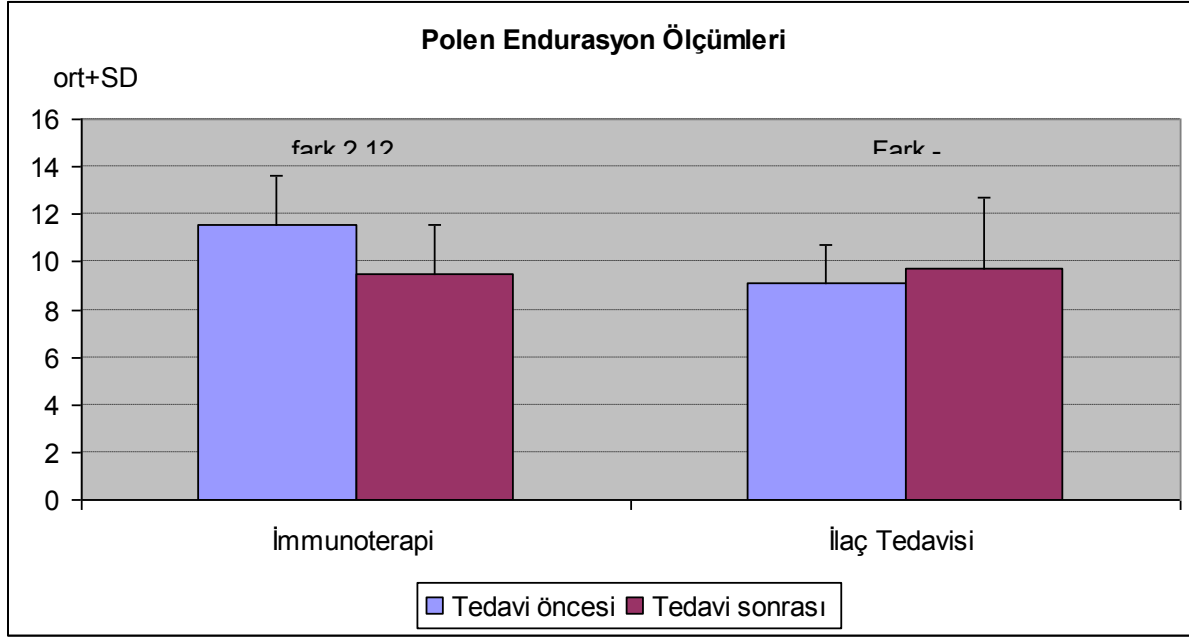
		Gruplar		⁺ p
Polen		İmmunoterapi (n=12)	İlaç Tedavisi (n=13)	
		Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Endurasyon	Tedavi öncesi	11,58±2,02 (12,00)	9,08±1,61 (9,00)	0,005**
	Tedavi sonrası	9,46±2,08 (9,00)	9,69±3,04 (9,00)	0,810
İlk-Tedavi sonrası Farkı		2,12±1,96 (2)	-0,61 ±2,36 (0)	0,005**
Eritem	Tedavi öncesi	22,08±7,75 (20,00)	14,81±5,06 (15,00)	0,022*
	Tedavi sonrası	16,96±8,40 (12,50)	16,38±6,01 (15,00)	0,810
İlk-Tedavi sonrası Farkı		5,12±3,62 (4,5)	-1,57±2,95 (-2,5)	0,001**

⁺Mann Whitney U Test

**p<0,01

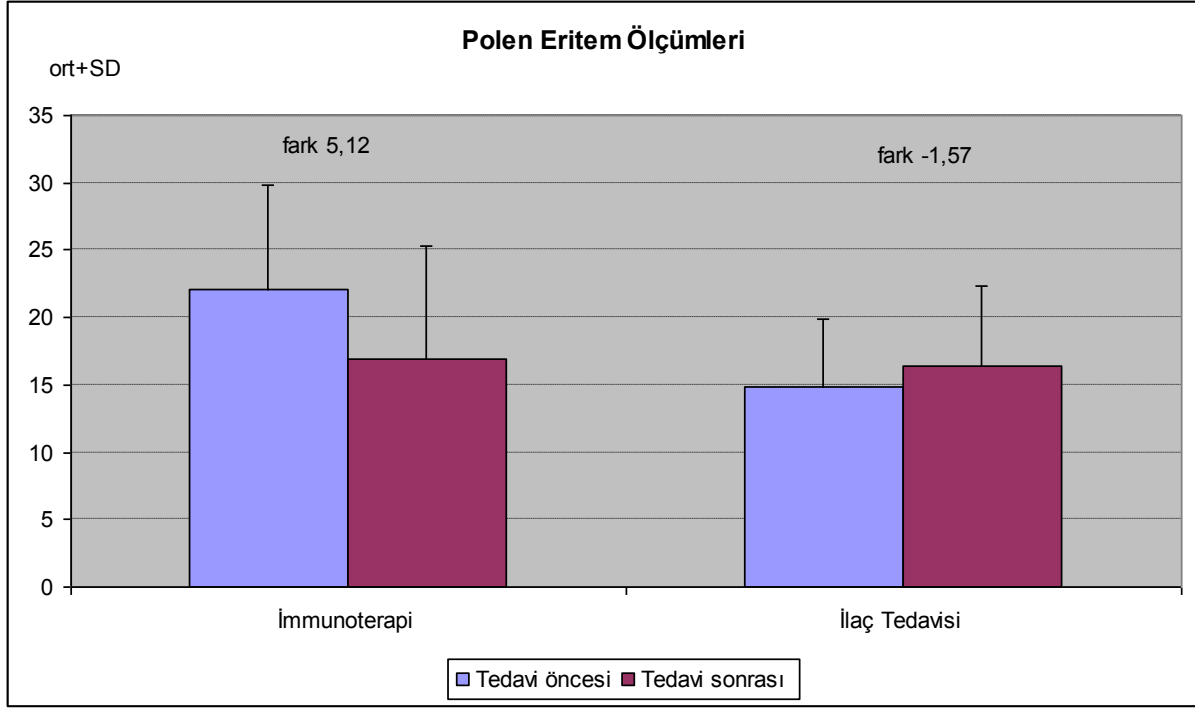
*p<0,05

İmmunoterapi grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrası polen endurasyon ölçümlerinde değişim 2,12±1,96; ilaç tedavisi grubunda ise -0,61±2,36 saptanmış olup farklar iki gruba göre anlamlı bulunmuştur (p<0,01). İmmunoterapi grubundaki düşüş anlamlı düzeyde yüksektir.



Şekil 9: Polenlerle prick testinde endurasyon ölçümlerinin gruplara göre dağılımı

İmmunoterapi grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrasında polen deri prick testinde eritem ölçümlerinde değişim $5,12 \pm 3,62$; ilaç tedavisi grubunda ise $-1,57 \pm 2,95$ saptanmış olup farklar iki gruba göre anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$). İmmunoterapi grubundaki düşüş anlamlı düzeyde yüksektir.

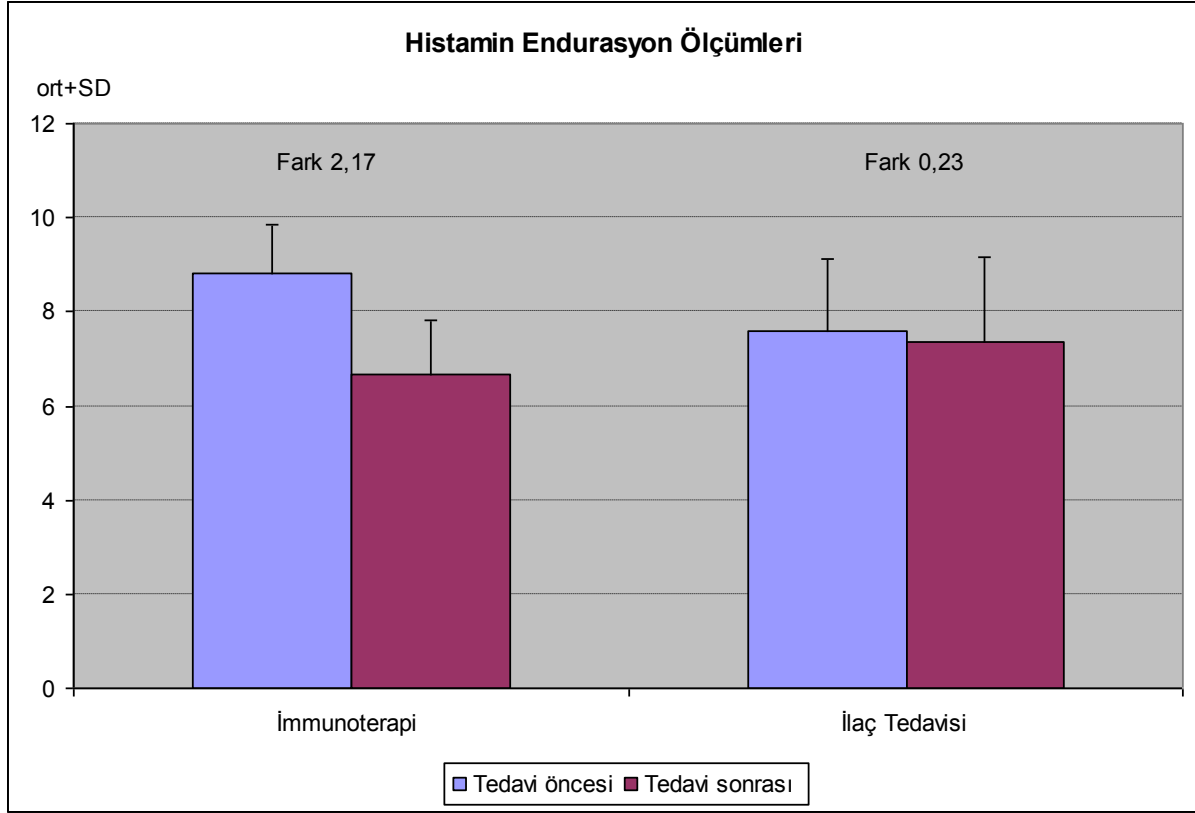


Şekil 10: Polen eritem ölçümlerinin gruplara göre dağılımı

Tablo 9:Prick testinde Histamin duyarlılığının Değerlendirmesi

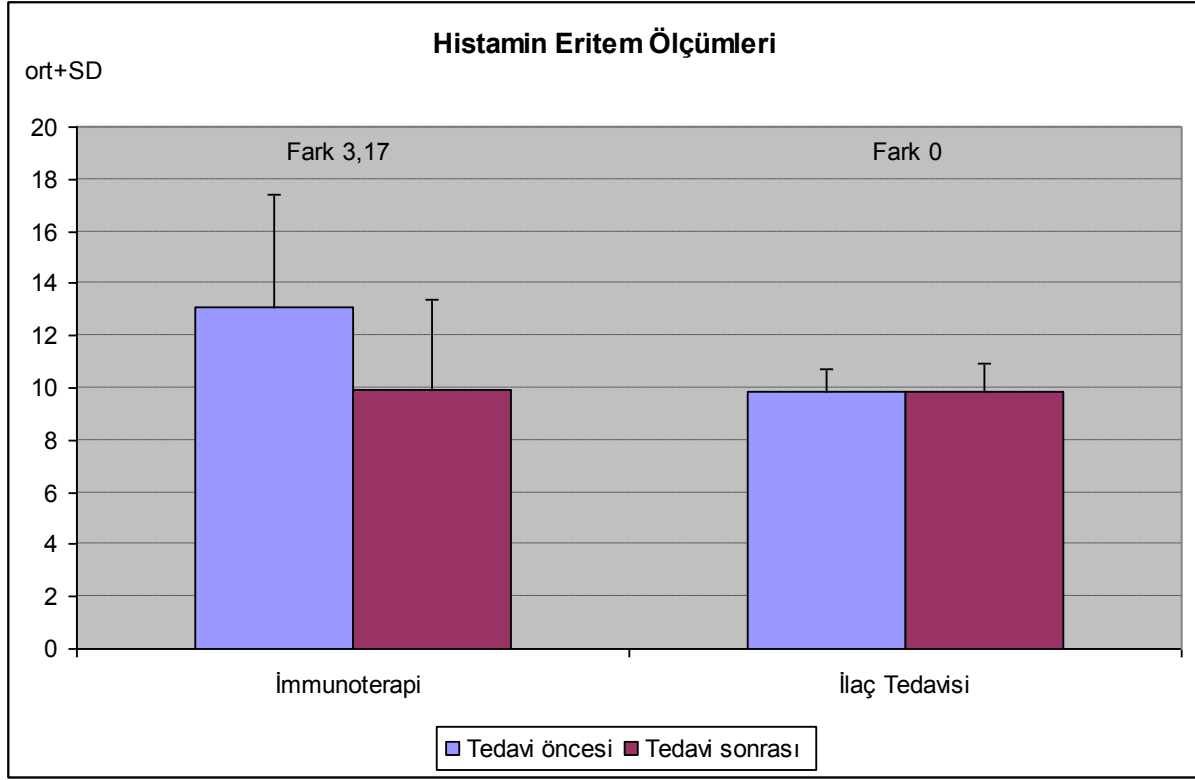
		Gruplar		
Histamin		İmmunoterapi (n=12)	İlaç Tedavisi (n=13)	⁺ p
		Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Endurasyon	Tedavi öncesi	8,83±1,03 (9,00)	7,61±1,50 (7,00)	0,035*
	Tedavi sonrası	6,67±1,15 (7,00)	7,38±1,80 (7,00)	0,247
İlk-Tedavi sonrası Farkı		2,17±1,03 (2)	0,23±1,53 (0)	0,003**
Eritem	Tedavi öncesi	13,08±4,30 (12,25)	9,85±0,90 (10,00)	0,011*
	Tedavi sonrası	9,92±3,45 (10,00)	9,85±1,07 (10,00)	0,410
İlk-Tedavi sonrası Farkı		3,17±1,57 (3)	0,0±0,70 (0)	0,001**
⁺ Mann Whitney U Test		*p<0,05		

İmmunoterapi grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrası histamin endurasyon ölçümlerinde değişim 2,17±1,03; ilaç tedavisi grubunda ise 0,23±1,53 saptanmış olup farklar iki gruba göre anlamlı bulunmuştur (p<0,01). İmmunoterapi grubundaki düşüş anlamlı düzeyde yüksektir.



Şekil 11: Histamin endurasyon ölçümlerinin gruplara göre dağılımı

İmmunoterapi grubunda Tedavi öncesine göre Tedavi sonrası histamin eritem çapında değişim $3,17 \pm 1,57$; ilaç tedavisi grubunda ise $0,0 \pm 0,70$ saptanmış olup farklar iki gruba göre anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$). İmmunoterapi grubundaki düşüş anlamlı düzeyde yüksektir.



Şekil 12: Histamin endurasyon ölçümlerinin gruplara göre dağılımı

Çalışmamızda IT grubundaki hastaların polen mevsimi bitiminde hem endurasyon, hem de eritem anlamında polen deri reaktivitesinde (endurasyon: $p=0.005$; eritem: $p=0.001$) ve histamin deri reaktivitesinde (endurasyon: $p=0,003$; eritem: $p=0,001$) anlamlı derecede azalma saptandı.

BRONŞPROVAKASYON TESTİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tablo 10: Tedavi öncesi ve sonrasında Bronş Posprovakasyon sonrası FEV1 değişimlerinin karşılaştırılması.

Bronş provakasyon sonu FEV1 değişimi	Gruplar		⁺ p
	İmmunoterapi (n=12)	İlaç Tedavisi (n=13)	
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Tedavi öncesi	0,44±0,32 (0,40)	0,30±0,31 (0,20)	0,295
Tedav sonrası	0,29±0,45 (0,17)	0,28±0,29 (0,19)	0,936
Fark	0,15±0,41 (0,05)	0,026±0,20 (0)	0,354

⁺Mann Whitney U Test

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası bronşprovakasyon sonu FEV1 değişimlerinin farklarının gruplara göre karşılaştırmaları arasında anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$), ancak bu fark immunoterapi alan grupta daha belirgindir.

V. TARTIŞMA

Çalışmamız mevsim öncesi immunoterapi alan grubun burun göz solunum semptomlarının ve ilaç skorlarının sadece medikal tedavi alan gruba göre polen sezonunun tüm haftalarında daha az olduğunu göstermiştir. En önemli azalma ise polen maruziyetinin en yoğun olduğu 6-7-8. haftalarda gözlenmiştir. Hastalar polen sezonunun başında ve sonunda bazal değerlerle kıyaslanabilecek kadar düşük düzeyde semptomları gösteriyordu. Bronşial semptomların ise ancak yoğun polen maruziyetiyle oluştuğu gözlenirken iki grup kıyaslandığında anlamlı fark mevcut değildi.

Allergen spesifik immünoterapi (SİT) ile mevsimsel ya da yıl boyu süren alerjik rinit (AR) ve duyarlı olunan allerjenle tetiklenen astıma sahip olan olgularda allerjenin giderek artan subklinik dozlarda verilerek immun cevabın değiştirilmesi sağlanır. Böylece allerjene bağlı semptomların ve ilaç kullanımının azaltılması ya da tamamen ortadan kaldırılması sağlandığı gibi, deri testi yanıtında ve bronş hiperreaktivitesinde azalma, laboratuvar ve immünolojik parametrelerde olumlu etkiler meydana gelir (3,4). Son yıllarda SİT konusunda yapılmış tüm randomize, plasebo kontrollü araştırmaların sonuçlarını inceleyerek elde edilen bilimsel verilerin eşliğinde yenilenen klavuzlarda SİT için bildirilen ortak görüş; uygun hasta gruplarına, uygun endikasyon ve teknikle uygulandığında etkinliği kanıt A düzeyinde doğrulanmış bir tedavi yöntemi olduğudur (5,6).

SİT ile beklenen ve amaçlanan en önemli etkinlik, allerjene olan istenmeyen yanıtın mümkün olduğunca hızlı ve kısa süre içinde ortadan kaldırılmasıdır. Konvansiyonel immunoterapi tedavinin uzun zaman alması nedeniyle her hasta için düşünülememektedir. Çayır polenleriyle yapılan başka bir çalışmada tedavi başladıktan hemen sonra polen sezonunda belirgin teropatik etki gözlenmiştir (7). Bu çıkarımla moleküler standart alerjenlerle yapılan kısa

sürelî mevsim öncesi immonoterapinin bir sonraki polen mevsiminde hastaların semptomlarını azaltabileceği düşünölmüştür.

Çalışmamızda semptomatik ilaç kullanımı açısından iki grup kıyaslandığında immunoterapi alan grubun ilaç skorunun diğér çalışmalarda da gösterildiği gibi belirgin düzeyde az olduğu gözlenmiştir (75,76,77). Tek başına medikal tedavi alan grup ilaçlarını tüm sezon boyunca alırken immunoterapi alan grup özellikle maksimum polen maruziyetinin olduğu dönemde medikal tedaviye ihtiyaç duyuyordu.

Mevsim öncesi immunoterapinin klinik etkinliğini değeriendirilmek için yapılan çalışmalardan Zenner ve ark. (78) standardize ot ve çavdar allerjenleriyle yaptıkları mevsim öncesi immunoterapinin etkin ve iyi tolere edilen bir tedavi olduğunu rapor etmişlerdir. Ricca ve ark (79) ot poleni aşırı duyarlılığında mevsim öncesi immunoterapinin semptom skorları ve ilaç kullanımını, kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede azalttığını bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda SCİT alan grubun semptom ve ilaç skorunun daha az olduğunu tesbit ettik. Eng ve ark. (80, 81), üç yıl üst üste mevsim öncesi immunoterapi yapılan çocuklarda tedavinin bitiminden altı yıl ve 12 yıl sonra bile kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı klinik etkinlik göröldüğünü bildirmişlerdir.

Tedavi öncesi ve sonrası polen mevsimindeki yaşam kalitesi değışiklikleri açısından her iki tedavi grubu karşılatırıldığında medikal tedavi alan gruptaki değışiklik uyku ve emosyonel faktörler dışındaki 4 parametre için (aktivite, burun, göz, sosyal) ve toplamda daha azdı. Bunun nedeni her iki gruptaki hastaların birçoğunun da gerek uyku gerekse halsizlik ve dikkat azlığı dışındaki emosyanel faktörlerden etkilenmemeleri olabilir. Corrigen ve arkadaşları (82) da mevsim öncesi immunoterapi etkinliğini değeriendirmek için Junniper ve arkadaşları (83) tarafından geliştirilen geçerliliği kanıtlanmış ilk hastalık spesifik anketi olan rinokonjonktivit

yaşam kalitesi anketi anketini (RQLQ) uygulamışlar ve gruplar arasında anlamlı fark tesbit etmişlerdir. Yaşam kalitesini objektif olarak değerlendirmek için kullandığımız yeni geliştirilen rinit anketiyle gerek toplam skorun gerekse değerlendirilen parametrelerin tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilen anlaşılır, güvenilir bir anket olduğu tesbit edilmiştir. Bu çıkarımlarla depo allergoid ile uygulanan immunoterapinin alerjik hastalık tedavisi için tam kür olmasa da hastaların semptomlarının ciddiyetini azalttığı ve yaşam kalitesini arttırdığı ifade edilebilir.

IT'nin etki mekanizmasına dair yapılan çalışmalarda IT'den sonra deride mast hücre sayısında azalma ve allerjen spesifik deri reaktivitesinde azalma olduğu bildirilmiştir. Parietaria poleni ile yapılan plasebo kontrollü IT çalışmasında semptomların ciddiyetindeki azalmaya paralel olarak spesifik deri reaktivitesinde azalma saptanmıştır (84). Can ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada konvansiyonel tedavinin build-up (doz arttırma) fazında IT alan ile idame IT'si tamamlanmış hastalarda, IT sonrası deri reaktivitesine bakılmış ve her iki grupta da azalma saptanmıştır (85). Yine Keskin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, mevsim öncesi başlanarak 1 yıl süreyle uygulanan allergoid IT'nin deri reaktivitesini anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (86). Çalışmamızda IT grubundaki hastaların polen mevsimi bitiminde hem endurasyon, hem de eritem anlamında polen deri reaktivitesinde (endurasyon: $p=0.005$; eritem: $p=0.001$) ve histamin deri reaktivitesinde (endurasyon: $p=0.003$; eritem: $p=0.001$) anlamlı derecede azalma saptandı. Bulgular önceki çalışma sonuçları ile uyumlu bulundu (77, 84, 85, 86, 87). Çalışmamızda bu sonuç idame tedavisi olmaksızın elde edilmiştir. Böylece mevsim öncesi IT'nin aynı yanıtı daha kısa sürede oluşturduğunu göstermiş olduk.

Daha önce yapılan çalışmalarla Allergovit'in klinik etkinliği ve güvenilirliği çayır polenine alerjisi olup astım eşlik eden olgularda da 1 yıllık tedavinin sonunda semptom ve ilaç skorunda belirgin düzelme olduğunun gösterilmesiyle ortaya konmuştur (82, 88, 89). Biz çalışmamıza astım tedavisine ihtiyacı olan hastaları dahil etmedik. Zaten çalışmalar polen mevsiminde bronşial reaktivitenin sadece astımlı hastalarda değil aynı zamanda tek başına rininiti olan hastalarda da kötüleştiğini göstermiştir (90, 91, 92, 93). Sezon öncesinde kortikosteroid tedavisinin dışında polen veya ev içi alerjenlerle yapılan immunoterapinin PD20 değerini yükselttiği gözlenmiştir (94, 95). Cirla ve arkadaşları (96) hem çayır poleni hem de ağaç poleni alerjisi olan hastalarda da her iki alerjeni içeren mevsim öncesi immunoterapinin bronş hiperreaktivitesini azaltıp respiratuar semptomlarda azalma meydana getirdiğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda tedavi öncesinde immunoterapi grubunda 4 hasta, sadece medikal tedavi alan grupta ise 3 hastanın bronş hiperreaktivitesi mevcut olup ortalama PD20 değerleri sırasıyla (0.97mg/ml, 7mg/ml) idi; tedavi sonrası PD20 değeri her iki grup için sırasıyla (1.21mg/ml, 1.39mg/ml) idi, ancak tedavi grubunda başlangıçta 16 mg/ml metakolin ile provoke olan hastanın sonraki provakasyon sonucu negatif idi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında bronş provakasyonu pozitif olan hastaların provakasyon sonrası FEV1 değişimleriyle bronşprovakasyon sonucu negatif olan hastaların ise 16 mg/ml metakolin ile yapılan bronş provakasyonu sonrası FEV 1 değişimleri karşılaştırıldığında mevsim öncesi immunoterapi alan grupta daha fazla olup ancak bu değişim anlamlı değildi, bu hasta sayısının az olmasından kaynaklanabilir.

VI. SONUÇ

Sonuç olarak mevsim öncesi uygulanan IT'nin mevsimsel AR 'de semptom, ilaç skorunu azaltıp yaşam kalitesini arttıran, deri reaktivitesini azaltan, bronş hiperreaktivitesini ise kısmen baskılayan güvenilir ve etkili bir yöntem olduğu söylenebilir. Mevsim öncesi immunoterapinin uzun dönemde de etkin olduğunun gösterilmesi için daha fazla çalışmayı içeren uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

VII. ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, mevsimsel allerjik rinit tanısı koyduğumuz hastalara uygulanan mevsim öncesi immunoterapi ile medikal tedavi stratejilerini karşılaştırarak, mevsim öncesi kısa süreli immunoterapinin klinik ve laboratuvar etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Hastalar mevsim öncesi immunoterapi tedavisi ile polen sezonunda ihtiyaca göre ilaç kullananlar (STI grup:12 hasta) ya da sadece ihtiyaca göre ilaç kullanan (medikal tedavi alan grup:13 hasta) olmak üzere 2 grup olarak rastgele belirlendi. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet) dışında tedaviden önce ve sonra polen mevsimi dönemindeki göz, burun ve solunumsal semptomların skorları, yaşam kalitesi anketi, genel sağlık durumu, cilt prick testi ile aeroallergenlere duyarlılığı ve metakolin BPT yapılarak sonuçları kaydedildi.

Bulgular: İmmunoterapi uygulanan grubun tedavi sonrası total, nasal, göz semptom skorları ile ilaç skorlarının ortalaması, sadece medikal tedavi uygulanan grubun ortalamasından anlamlı şekilde düşük iken ($p<0,01$), solunum semptomları açısından fark yoktu ($p=0,247$). Yaşam kalitesi değişiklikleri açısından her iki tedavi grupları karşılaştırıldığında medikal tedavi alan gruptaki değişiklik uyku ve emosyonal faktörler dışındaki 4 parametre için (aktivite, burun, göz, sosyal) ve toplamda daha azdı. IT grubundaki hastaların polen mevsimi bitiminde hem endurasyon, hem de eritem anlamında polen deri reaktivitesinde (endurasyon: $p=0.005$; eritem: $p=0.001$) ve histamin deri reaktivitesinde (endurasyon: $p=0,003$; eritem: $p=0,001$) anlamlı derecede azalma saptanırken bronş provakasyonu sonrası FEV 1 değişimleri karşılaştırıldığında FEV1 değişiminin mevsim öncesi immunoterapi alan grupta daha fazla olduğu ancak bu değişimin anlamlı olmadığı gözlemlendi.

Sonuç: Sonuç olarak mevsim öncesi uygulanan IT'nin mevsimsel AR 'de semptom, ilaç skorunu azaltıp yaşam kalitesini arttıran, deri reaktivitesini azaltan, bronş hiperreaktivitesini ise kısmen baskılayan güvenilir ve etkili bir yöntem olduğu söylenebilir ancak immünizasyonun ilerleyen

dönemlerinde de IT'nin etkinliğini değerlendirecek daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Mevsimsel alerjik rinit, mevsim öncesi immunoterapi, semptom skoru, yaşam kalitesi anketi.

,

VIII. KAYNAKLAR

- 1- Dykewicz MS, Fineman S, Skoner P, et al. Diagnosis and management of rhinitis: Complete guidelines of the Joint Task Force on the parameters in allergic, asthma and immunology. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 81: 478-518
- 2- Thompson AK, Juniper E, Meltzer EO. Quality of life in patients with allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2000 Nov;85(5):338-47; quiz 347-8. Review.
- 3- Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 2000;55:116-134.
- 4- Durham SR. Allergen immunotherapy (desensitisation) for allergic diseases. Clin Med 2006;6:348-351
- 5- 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.
- 6- 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.
- 7- Varney VA, Gaga M, Frew AJ, Aber VR, Kay AB, Durham SR. Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs. Br Med J 1991;302:365-9.
- 8- Zenner HP, Baumgarten C, Rasp G, et al. Short Term immunotherapy: a prospective

randomized, double blind, placebo-controlled multicenter study of molecular standardized grass and rye allergens in patients with grass pollen induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:23-9.

9- Klimek L, Wolf H, Mewes T, et al. The effect of short-term immunotherapy with molecular standardized grass and rye allergens on eosinophil cationic protein and tryptase in nasal secretions. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:47-53.

10- Balda BR, Baugarten C, Klimek L, et al. Tree pollen allergy can be efficiently treated by short term immunotherapy (STI) with 7 preseasonal injections of molecular standardized unmodified allergens *Allergy* 1997;53:740-8.

11- Nalebuff, D.J: Allergic rhinitis. In Cummings, C.W; *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, Vol 1 pp: 651-662, The C.V. Mosby Company, 1986

12- Aydılek R. Kartaloğlu Z. Atopik Allerjenler. Aydılek R. (ed). *Alerjik Hastalıklar ve Bronşial astma*. İstanbul: Ozlem Grafik Matbaacılık Ltd. Şti. 1998; 56-68

13- Yasui K, Asanuma F, Arimura A. Inhibitory effect of a TP-receptor antagonist, S-1452, on antigen-induced nasal plasma exudation in guinea pig model for allergic rhinitis. *Pharmacology* 2001; 63: 65-70.

14- Gelardi M, Maselli Del Guidice A, Candreva T. Nasal resistance and allergic inflammation depend on allergen type. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 141: 384-389.

15- Karaman O, Turkmen M and Uzuner N. Allergic disease prevalence in Izmir. *Allergy* 1997;52:689-690.

16- Kucukoduk S, Aydın M, Cetinkaya F, Dinc H, Gurses N, Saraclar Y. The prevalence of asthma and other allergic diseases in a province of Turkey. *Turk J Pediatr* 1996; 38:149-153.

- 17-** Tanac R, Kurugol Z, Ozdoğru E. Ege bölgesinde 10-17 yaş grubu çocuklarda allerjik hastalık prevalansı. *Cocuk Sağ ve Hast Dergisi* 1996; 39:77-85.
- 18-** Kendirli SG, Altıntaş DU, Alparslan N, Akmanlar N, Yurdakul Z, Bolat B. Prevalence of childhood allergic diseases in Adana, Southern Turkey. *Eur J Epidemiol* 1998; 14:347-350.
- 19** Bayram I, Guneser-Kendirli S, Yılmaz M, Altıntaş D, Alparslan N, Bingöl-Karakoc G. The prevalence of asthma and allergic disease in children of school age in Adana in Southern Turkey. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2004; 46:221-225.
- 20-** Akcakaya N, Kulak K, Hassanzadeh A, Camcıoğlu Y, Cokuğras H. Prevalence of bronchial asthma and allergic rhinitis in İstanbul school children. *European Journal of Epidemiology* 2000; 16:693-99.
- 21-** Uzuner N. Allerjik rinit ve allerjik hastalıkların epidemiyolojisi. *Güncel Pediatri* 2007; 5(1):22-24.
- 22-** Kocabaş A, Kuleci S, Buğdaycı R, Göçmen T, Avşar M. Asthma related symptoms among adult in Adana. ERS Cenevre, İsviçre, 19-23 Eylül 1998. *Eur Respir J* 1998;12 (suppl 28):198.
- 23-** Kalyoncu AF, Demir AU, Özçakar B, Bozkurt B, Artvinli M. asthma and allergy in Turkish university students. Two cross-sectional surveys 5 years apart. *Allergol Immunopatol* 2001;29:264-71
- 24-** Erkan F, Dörtbudak Z. Asthma and asthma-like symptoms among adults in Adana. ERS Kongresi. 7-11 Eylül 1996, Stockholm, İsveç. *Eur Respir J* 1996;9 (suppl 23):354.
- 25-** Celik G, Mungan D, Baybek S, Sin B, Ediger D, Demirel Y, Misirligil Z. The prevalence of allergic diseases and atopy in Ankara, Turkey: a two-step population-based epidemiological study. *J Asthma*. 1999 May;36(3):281-90.

- 26-** Erdinç M, Bayındır Ü, Ünsal Y, Okyay P. Prevalance of respiratory symptoms and current asthma in adult population sample western Turkey. ERS Cenevre, İsviçre 19-23 Eylül 1998. Eur Respir J 1998;12 (suppl28).198
- 27-** Manian P. Genetics of Astma; A Review Chest 1997; 112: 1397-1408
- 28-** Moffatt MF, Cookson WOCM. Gene identification in Astma and Allergy, Int. Arch Allergy Immunol 1998; 116: 247-52
- 29-** Ausdenmoor Rw: Aeroallergens and enviromental factors. Lawlor GJ, Fischer TJ: In manual of allergy and Immunology. Second edition. Little Brown and Company. Boston/Toronto 1988: 36-46
- 30-** Solomon Wr, Platts-Mills Tae. Aerobiology and inhalant allergens. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Buse WW eds. Allergy, Volume II. 5th edition. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc, 1998; 367-403.
- 31-** Mygind N, Dahl R, Pederson S, Pedersen Kt. Allergens: Characteristics and determination. Second edition Blackwell Science limited in Essential Allergy. 1996; 81-99.
- 32-** Thompson Pj, Stewart Ga, Samet Jm. Allergens and pollutants. Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LW Allergy, Second edition. London, Edinburg, New york, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto; Mosby International Ltd. 2001; 213-42.
- 33-** Luczynska Cm. Idetification and quantification of mite allergens. Allergy 1998;53(Supp 48): 54-7.
- 34-** Colloff MJ. Distribution and abundance of dust mites within homes. Allergy 1998 (Supp 48): 24-7.
- 35-** Bousquet and the ARIA Workshop Group. Allergens and trigger factors. J Allergy Clin

Immunol 2001;108:162-70.

36- Topuz B. Alerjenler In: Doğru H, Topuz B. Kulak Burun Boğazda Alerjik Hastalıklar. Birinci baskı, İstanbul 20-24;2001.

37- Fleisher TA, Gracy DG. Diagnostic Immunology, In: Lawlor GJ, Fischer TJ, Adehnan DC (ed). Manuel of Allergy and Immunology. 3rd ed. Boston; Little Brown and Company. 1995; 446459 110

38- Gutman AA, Bush RK. Allergens and other factors important in atopic disease, In: Patterson R (ede). Allergic Disease Diagnosis and Management. 4th. Ed. Philadelphia; J.B. Lippincott Company. 1993; 93-158

39- Merriam WW. Cınar F. Ust Solunum Sistemi Cerrahisi (cev). İstanbul, Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş., 1996

40- Aytuğ B. ve ark. Belgrad ormanlarının ve İstanbul çevresi bitkilerinin polinizasyon olayını tespiti ve değerlendirilmesi. Tubitak Tarım Ormancılık Araştırma Grubu 1974.

41-Bıçakçı A, Altınoğlu MK, Bilişik A. Airborne pollen grains of Turkey. Asthma Allergy Immunol 2009;7:11-17.

42- Yasan H, Aynali G, Akkuş Ö, Doğru H, Özkan M, Şahin M. Alerjik Rinitten Sorumlu Alerjen Profilinin Değişimi Ve Semptomlarla Korelasyonu. Kbb-Forum 2006;5(4):158-160.

43- Keleş E, Karlıdağ T, Alpay HC. Alerjik rinitli olgularımızda semptomlar ve cilt testi ile saptanan alerjenlerin dağılımı. KBB Forum 2010;9 (2)

44- Platts-Mills Tae. The Role Of Allergens İn Allergic Airway Disease. J Allergy Clin Immunol 1998;101: 364-6.

- 45- Paşaoğlu G, Çelik G. Alerjenler. Türkiye Klinikleri 4(1): 24-35; 2002.
- 46- Kepekçi Ah: Kulak Burun Boğaz Ve Alerji. Kbb Postası 1993: 2: 15-20.
- 47- İşler M, Terzioğlu E Kulak Burun Boğaz Hastalıklarında Besin Alerjisi In: Doğru H, Topuz B. Kulak Burun Boğazda Alerjik Hastalıklar. Birinci baskı, İstanbul 116-126; 2001.
- 48- McConnell R, Berhane K, Gilliland F. Prospective study of air pollution and bronchitic symptoms in children with asthma. Am J Respir Crit Care Med 2003;168: 790-797.
- 49- Keleş N. Alerjik Rinit. Koc C (ed). Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Ankara. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2004; 515-36
- 50- Önerci M. Rinitler. Ankara. Kutsal Ofset, 1999; 55-59 109
- 51- Austen FK. Disorders of immune-mediated injury. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK (ed). Harrison's Principles of Internal Medicine. 12th ed. New York. McGraw Hill. Inc. 1991; 1422-1428
- 52- Ricketti AJ. Allergic Rhinitis, In: Patterson R (ed). Allergic Disease Diagnosis and Management. 4th. Ed. Philadelphia; JB. Lippincott Company. 1994; 225-253
- 53- Canakcioğlu S, Yılmaz N, Oktar H. Alerjik rinitte nazal mukozada ultrastruktürel değişiklikler. Turk Otolarengoloji Arşivi. 1992; 30: 213- 216
- 54- Cingi C. Mevsimsel ve yıl boyu süren alerjik rinit In: Önerci M. Alerjik rinosinüzitler. Ankara 131-142; 2002.
- 55- Luczynska Cm. Identification and quantification of mite allergens. Allergy 1998;53 (Supp 48): 54-7

56- Topuz B. Alerjenler In: Doğru H, Topuz B. Kulak Burun Boğazda Alerjik Hastalıklar. Birinci baskı, İstanbul 20-24;2001.

57- Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A. Seasonal and perennial allergic rhinitis: is this classification adherent to real life? Allergy 2005; 60: 882-887.

58- Kalyoncu Af Alerjik rinitte tanı ve tedavi KBB Bülteni 1994: 3:87-91.

59- Şahin F, Şahin A. Alerjik rinitte tanı In: Önerci M. Alerjik rinosinüzitler. Ankara 62-107;2002.

60- Howarth PH. Allergic and nonallergic rhinitis In: Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Buse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER, editorss. Middleton's Allergy Principles and Practice. 6th ed. Pennsylvania: Mosby. 2003; 76:1391-1410.

61- Fleisher TA, Gracy DG. Diagnostic Immunology, In: Lawlor GJ, Fischer TJ, Adehnan DC (ed). Manuel of Allergy and Immunology. 3rd ed. Boston; Little Brown and Company. 1995; 446-459

62- Dykewicz MS, Fineman S, Skoner P, et al. Diagnosis and management of rhinitis: Complete guidelines of the Joint Task Force on the parameters in allergic, asthma and immunology. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 81: 478-518.

63- Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology. 4th end. London: Mosby;1996

64- Akdiş M, Akdiş CA. Mechanism of allergen specific immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2007; 119: 780-9.

65- Kalaycı C.O, Alerjik Rinit Tedavisinde İmmunoterap. Önerci M. (ed) Rinitler. Ankara, Kutsan Ofset, 1999; 199-207

- 66- Bousquet J, Lockett RF, Malling HJ. WNO Position paper Allergen Immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 44 (53): 1-42
- 67- Muller U, Mosbech H, Blaauw P, et al. Emergency treatment of allergic reactions to Hymenoptera stings. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 281-8.
- 68- Gramer LC, Greeberger PA, Zeiss CR. Allergic diseases, diagnosis and management. Philadelphia JB Lippincott 1993;
- 69- Canakcıoğlu S. Alerjik rinitte cerrahi yaklaşım. 1. Kulak Burun Boğaz'da Alerjik Hastalıklar Sempozyumu Özet Kitapçığı. İstanbul 1999.
- 70- King HC, Mabry LR, Mabry SC. KBB uygulamasında Alerji. Çeviri Gunhan O. Nobel Tıp Kitabevleri 1998; 83-92.
- 71- Malling HJ, Weeke B. Position paper Immunotherapy of the EAACI. *Allergy* 1993;48:9-35.
- 72- Lund VJ, Aaronson D, Bousquet J, et al. International consensus report on the diagnosis and management of rhinitis. *Allergy* 1994;49:1-34.
- 73- Özşeker F. (2006). Rinit yaşam kalitesi anket geliştirme ve geçerlilik çalışması. Yayımlanmamış uzmanlık tezi. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı. İmmunoloji ve Alerji Bilim Dalı.
- 74- American Thoracic Society. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:309-320.
- 75- Osterballe O . Immunotherapy with grass pollen major allergens. *Allergy* 1982;37:379-88.

- 76-** Dolz I, Martinez Cocera C, Bartoleme JM, et al. A double blind placebo-controlled study of immunotherapy with grass pollen extract Alutard SQ during 3-year period with initial rush immunotherapy *Allergy* 1996;51:489-500.
- 77-** Klimek L, Mewes T, Wolf H, Hansen I, Schnitker J, Mann WJ. The effects of short-term immunotherapy using molecular standardized grass and rye allergens compared with symptomatic drug treatment on rhinoconjunctivitis symptoms, skin sensitivity, and specific nasal reactivity. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Oct;133(4):538-43
- 78-** Zenner HP, Baumgarten C, Rasp G, et al. Short-term immunotherapy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of molecular standardized grass and rye allergens in patients with grass pollen-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:23-9.
- 79-** Ricca V, Ciprandi G, Pesce G, Riccio A, Varese P, Pecora S, Canonica GW. Preseasonal specific immunotherapy with modified *Phleum pratense* allergenic extracts: tolerability and effects. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1997;25:167-75.
- 80-** Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002;57:306-12.
- 81-** Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006;61:198-201.
- 82-** Corrigan et al. Efficacy and safety of preseasonal- specific immunotherapy with an aluminium adsorbed six grass pollen allergoid. *Allergy* 2005; 60: 801-807
- 83-** Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Development and validation of the mini Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(1):132-40.

- 84-** Tari MG, Mancino M, Ghezzi E, Frank E, Cromwell O. Immunotherapy with an alum-adsorbed Parietaria pollen allergoid: a 2 year, double-blind, placebo controlled study. *Allergy* 1997;52:65–74.
- 85-** Can D, Tanaç R, Demir E, Gülen F, Veral A. Efficacy of polen immunotherapy in seasonal allergic rhinitis. *Pediatrics International* 2007;49:64–69
- 86-** Keskin O, Tuncer A, Adalioglu G, Sekerel BE, Saçkesen C, Kalaycı 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.
- 87-** Nivenka PJ, Tudor PT, Williams A, Rajakulasingam K. Mechanisms of immunotherapy in allergic rhinitis. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2007;29:33.
- 88-** Frank E, Williams A, Cromwell O, Atkinson P, Rajakulasingam K. Effectiveness of a presesonal allergoid immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinitis due to grass pollen. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:S260.
- 89-** Williams AM, Frank E, Meyer H, Cromwell O, Rajakulasingam K. Effectiveness of a presesonal allergoid immunotherapy in patients with grass pollen allergy. *Allergy* 2002; 57 (Suppl. 73): 51-52.
- 90-** Barnes PJ. New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:1013-26
- 91-** Prieto L, Berto JM, Lopez M, Peris A. Modifications of PD20 and maximal degree of airway narrowing to methacholine after pollen season in pollen sensitive asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 1993;23:172-8.

- 92-** Madonini E, Briatico-Vangosa G, Pappacoda A, Maccagni G, Cardani A, Saporiti F. Seasonal increase of bronchial reactivity in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:358-63.
- 93-** Di Lorenzo G, Mansueto P, Melluso M, Morici G, Norrito F, Esposito M, Pellitteri M, Di Salvo A, Colombo A, Candore G, Caruso C. Non-specific airway hyperresponsiveness in mono-sensitive Sicilian patients with allergic rhinitis. Its relationship to total serum IgE levels and blood eosinophils during and out of the pollen season. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1052-9.
- 94-** Rak S, Loewhagen O, Venge P. The effect of immunotherapy on bronchial hyperresponsiveness and eosinophil cationic protein (ECP) in pollen allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:470-80.
- 95-** Pichler CE, Marquardsen A, Sparholt S, Löwenstein H, bircher A, Bischof M, Pichler WJ. Specific immunotherapy with *Dermatophagoides pteronyssinus* and *D. farinae* results in decreased bronchial hyperreactivity. *Allergy* 1997;52:274-83.
- 96-** Cirila AM, Cirila PE , Parmiani S , Pecora S . A pre-seasonal birch/hazel sublingual immunotherapy can improve the outcome of grass pollen injective treatment in bisensitized individuals. A case-referent, two-year controlled study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2003;31:31-43.

