



**T.C.**  
**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**BURSA Y¼KSEK İHTİSAS EğİTİM VE ARAşTIRMA**  
**HASTANESİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**MONOSENSİTİZE HASTALARDA İMMÜNOTERAPİNİN**  
**YENİ ALERJEN GELİşİMİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Ayşenur KULDAş**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**BURSA 2025**





T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA  
HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

MONOSENSİTİZE HASTALARDA İMMÜNOTERAPİNİN  
YENİ ALERJEN GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Ayşenur KULDAŞ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Feridun GÜRLEK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA 2025

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR.....	v
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Spesifik Alerjen İmmünoterapi.....	3
2.1.1. Tanımı ve Tarihçesi .....	3
2.1.2. Endikasyon.....	4
2.1.3. Kontrendikasyon .....	4
2.1.4. Uygulama Yöntemleri.....	5
2.1.5. Etki Mekanizmaları.....	6
2.1.5.1. Alerjik immün yanıt .....	6
2.1.5.2. İmmünoterapinin erken dönem etkileri.....	7
2.1.5.3. T regülatör hücre oluşumu ve periferik T hücre tolerans gelişimi .....	8
2.1.5.4. Breg hücre oluşumu ile alerjen spesifik IgE ve IgG'nin oluşması .....	10
2.1.5.5. Efektör hücrelerin geç faz yanıtlarının baskılanması .....	10
2.1.6. İmmünoterapinin Uygulama Alanları.....	12
2.1.6.1. Primer korunma.....	12
2.1.6.2. Sekonder korunma .....	12
2.1.6.3. Tersiyer korunma .....	14
2.1.6.4. Yeni duyarlanma gelişimi üzerindeki etkileri.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	18
3.1. ETİK ONAYI.....	18
3.2. ARAŞTIRMANIN TİPİ VE EVRENİ .....	18
3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri .....	18
3.2.2. Dışlanma Kriterleri .....	19
3.3. ÇALIŞMA İŞLEYİŞİ .....	19

3.3.1. Tedavi Öncesi Dönem (T0 Dönemi): .....	19
3.3.2. Tedavi Sonrası Dönem (T1 Dönemi) .....	19
3.4. TANI VE TEDAVİDE KULLANILAN YÖNTEMLER .....	19
3.4.1. Laboratuvar Ölçümleri ve Kullanılan Ölçüm Kitleri .....	19
3.4.2. Deri Prick Testi .....	20
3.4.3. Farmakolojik Tedavi .....	20
3.4.4. Subkutan İmmünoterapi .....	20
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	21
4. BULGULAR .....	22
5. TARTIŞMA .....	28
6. ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI .....	32
7. SONUÇ .....	33
KAYNAKLAR .....	34

## TEŞEKKÜR

Bu yüce sanatı bana öğreten, uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini ve bilgilerini hiçbir zaman esirgemeyen başta tez danışmanım Doç. Dr. Feridun GÜRLEK olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Serdar KAHVECİOĞLU, Prof. Dr. Sinem KIYICI, Prof. Dr. Cuma Bülent GÜL, Prof. Dr. Turgut KAÇAN, Prof. Dr. Gürcan KISAKOL, Prof. Dr. Yavuz AYAR, Prof. Dr. Metin GÜÇLÜ, Doç. Dr. Koray AYAR, Doç. Dr. Birol OCAK, Doç. Dr. Selime ERMURAT, Doç. Dr. Seher ÇETİNKAYA ALTUNTAŞ, Doç. Dr. Mutlu GÜNEŞ, Doç. Dr. Mustafa AKAR ve öğrenim hayatım boyunca üzerimde emeği olan tüm hocalarıma ve asistanlık sürecim boyunca bana hem hocalık hem abi ablalık yapan, her zaman yanımda olduklarını hissettiğim tüm kıymetli uzmanlarıma;

Üniversite hayatımda hem dahiliyeye dair hem de hayata dair çok şey öğreten, her zaman akıl hocam olan Prof. Dr. Levent KEBAPCILAR'a;

Tezimin yazım aşamasında teknik ve akademik destek sağlayan Dr. Oğuzhan ER'e, Tez hazırlık sürecinde bana yardımcı olan immünoloji kliniği hemşireleri Gülşah ÖZBAY, Neslihan AŞIK MAMAHAR'a

Asistanlık hayatımda bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım sevgili kıdemlilerim, Dr. Enes KOCAMAN, Dr. Barış AKKOÇ, Dr. Melike YAZICI, Dr. Fatih ŞAHİN, Dr. Sinan ÇETİN, Dr. Ayşe Gül GÜNAY, Dr. Mert TÜRK, Dr. Başak KARAAKIN DİNAR, Dr. Şule DEMİR, Dr. Emre CESUR, Dr. Tuğba İLHAN, Dr. Ayşegül GÜNDOĞAN'a; Değerli eşkıdemlerim Dr. Günseli DEMİR, Dr. Didem ŞAHİN, Dr. Mert ŞAHİN'e, yol arkadaşlarım Dr. Nesibe ERDEM, Dr. İrem ÇETİNKAYA VURGEÇ, Dr. Canberk MERT, Dr. Burcu DÜZGÜN ODABAŞI, Dr. Sümeyra İZZET AKCAN, Dr. Mehmet Ali Karatutlu, Dr. Muhammed GÜNDOĞDU, Dr. Şeyma Betül GÖREN, Dr. Ali Can AKCAN, Dr. Sinan KOÇ, Dr. Büşra BAKIRCI ve yazamadığım tüm diğer asistan doktor arkadaşlarıma;

Sayısız emek ve fedakârlıkla beni bu günlere getiren, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ailem Nuriye KULDAŞ, Kasım KULDAŞ Dr. Ömer Faruk KULDAŞ, Muhammed Emir KULDAŞ, Ali Ekber KULDAŞ, Saide KULDAŞ'a

Benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda olan müstakbel eşim Efekan ERSAVAŞ'a

Ve emeği geçen herkese teşekkür ederim.



## KISALTMALAR

<b>AIDS</b>	: Acquired Immune Deficiency Syndrome (Kazanılmış Bağıklık Yetersizliği Sendromu)
<b>AR</b>	: Alerjik Rinit
<b>ARK</b>	: Alerjik Rinokonjonktivite
<b>Breg</b>	: B regülatuvar hücreleri (Düzenleyici B hücreleri)
<b>CD4</b>	: Cluster of Differentiation 4
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirüs
<b>DPT</b>	: Deri Prick Testi
<b>EAACI</b>	: The European Academy of Allergy and Clinical Immunology
<b>EBV</b>	: Epstein-Barr virüsü
<b>FcεRI</b>	: High-affinity receptor for immunoglobulin epsilon/IgE (Yüksek afiniteli IgE reseptörü )
<b>FMF</b>	: Familial Mediterranean Fever
<b>FOXP3</b>	: Forkhead box protein 3
<b>GINA</b>	: Global Initiative for Asthma
<b>HBYS</b>	: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
<b>HIV</b>	: Human Immunodeficiency Virüs (İnsan immün yetmezlik virüsü)
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>Ig</b>	: İmmünoglobulin
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>RA</b>	: Romatoid artrit
<b>SCİT</b>	: Subkutan immünoterapi
<b>sIgE</b>	: Spesifik immünglobulin E
<b>SİT</b>	: Spesifik alerjen immünoterapi
<b>SLE</b>	: Sistemik lupus eritematozus
<b>SLİT</b>	: Sublingual immünoterapi
<b>TGF-β</b>	: Transforming Growth Factor beta
<b>Th</b>	: T helper hücreleri (Yardımcı T hücreleri)
<b>Treg</b>	: T regülatör hücreleri (Düzenleyici T hücreleri)

## TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Alerjene özgü immünoterapi için mutlak ve kısmi kontrendikasyonlar .....	5
<b>Tablo 2:</b> Gruplara göre tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması .....	22
<b>Tablo 3:</b> T0-T1'deki DPT sonuçlarının değerlendirilmesi.....	24
<b>Tablo 4:</b> Gruplarda yeni gelişen alerjen duyarlılıklarının dağılımı.....	25
<b>Tablo 5:</b> Gruplara göre deri prick test sonuçlarının sayısal karşılaştırılması.....	26
<b>Tablo 6:</b> Gruplara göre ölçülen laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	27
<b>Şekil 1:</b> İmmünoterapi sırasında moleküler ve hücresel değişim .....	7
<b>Şekil 2:</b> Alerjik inflamasyonun baskılanmasında Treg ve Breg hücrelerinin rolü.....	9
<b>Şekil 3:</b> Alerjen immünoterapi mekanizmasına güncel ve yeni yaklaşımlar.....	11
<b>Şekil 4:</b> Hastaların T1'de saptanan yeni alerjen sayısının dağılımı .....	24
<b>Şekil 5:</b> T1'deki deri prick testinde saptanan yeni gelişen alerjen sayısının dağılımı.....	26

## ÖZET

### **Monosensitize Hastalarda İmmünoterapinin Yeni Alerjen Gelişimi Üzerine Etkisi**

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, monosensitize hastalarda spesifik alerjen immünoterapinin (SİT) yeni alerjen duyarlılığı gelişimini önlemedeki etkinliğinin araştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Retrospektif gözlemsel olarak kurgulanan bu çalışma, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Alerji ve İmmünoloji Kliniğinde yürütülmüştür. Çalışmaya, yaşları 18 ile 75 arasında değişen toplam 215 monosensitize hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 115'ine 5 yıl süreyle SİT; kontrol grubunu oluşturan 100 hastaya ise farmakolojik tedavi uygulanmıştır. Hastalar, tedavi başlangıcını ifade eden T0 ve yaklaşık 5 yıl sonraki takip dönemini ifade eden T1 olmak üzere iki dönemde değerlendirilmiştir. Her iki dönemde, deri prick testi (DPT) sonuçları, serum total İmmünglobulin E (IgE) düzeyleri ve eozinofil sayıları karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Takip sonunda tüm hastaların %31,2'sinde yeni alerjen duyarlılığı gelişmiştir. Yeni alerjen duyarlılığı gelişimi, SİT alan grupta (%24,3), kontrol grubuna (%39) göre anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır ( $p=0,021$ ). SİT alan hastalarda yeni gelişen alerjen sayısı kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha az bulunmuştur ( $p=0,043$ ). Bununla birlikte total IgE ve eozinofil değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

**Sonuç:** Çalışmamızın sonuçları, monosensitize hastalarda SİT uygulamasının yeni alerjen duyarlılıklarının gelişimini önlemede etkili olduğunu göstermektedir. Ancak daha geniş ve kontrollü çalışmalar ile immünolojik parametrelerin detaylı değerlendirilmesi, bu bulguların doğrulanması açısından önem taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Alerjik rinit, spesifik alerjen immünoterapisi, monosensitize hastalar, yeni alerjen duyarlılığı

## ABSTRACT

### **The Effect of Immunotherapy on New Allergen Development in Monosensitized Patients**

**Aim:** The aim of this study is to investigate the efficacy of specific allergen immunotherapy (SIT) in preventing the development of new allergen sensitisations in monosensitised patients.

**Materials and Methods:** This retrospective observational study was conducted at the Allergy and Immunology Clinic of Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital. A total of 215 monosensitised patients aged between 18 and 75 years were included in the study. Of these, 115 patients received specific allergen immunotherapy for five years, while the remaining 100 patients, who were treated only with pharmacological therapy, constituted the control group. Patients were evaluated in two periods: T0, representing the initiation of treatment, and T1, representing the follow-up period approximately five years later. At both periods, skin prick test results, serum total immunoglobulin E levels, and eosinophil counts were compared.

**Results:** At the end of the follow-up, new allergen sensitisation developed in 31.2% of all patients. The rate of new allergen sensitisation was significantly lower in the SIT group (24.3%) compared to the control group (39%) ( $p=0.021$ ). Furthermore, the number of new allergen sensitisations was significantly lower in the SIT group compared to the control group ( $p=0.043$ ). No statistically significant differences were observed between the two groups regarding total IgE levels and eosinophil counts.

**Conclusions:** Our findings indicate that SIT effectively prevents the development of new allergen sensitisations in monosensitised patients. However, further studies with larger populations and detailed assessments of immunological parameters are required to confirm these findings.

**Keywords:** Allergic rhinitis, specific allergen immunotherapy, monosensitised patients, new allergen sensitisation.

## 1. GİRİŞ

Alerji, gelişmiş ülkelerdeki nüfusun yaklaşık %20-30'unu etkileyen ve giderek büyüyen önemli bir sağlık sorunudur. Halkın beşte biri alerji tedavisi ve uzman desteği arayışı içindedir (1). Alerjik rinit (AR), astım ve diğer atopik hastalıklar, çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkmakta ve yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürmektedir.

Hastalar, ilk aşamada korunma yöntemleri ve ardından semptomatik tedaviyle alerjiyi kısmen kontrol altına alabilir. Bu tedaviler hastalığın doğal seyrini değiştirmez ve yan etkilere neden olabilir. Fakat alerjenin, subkutan veya sublingual yolla uygulanmasıyla gerçekleştirilen SİT, yalnızca hastanın duyarsızlaşmasını sağlamakla kalmaz, aynı zamanda semptomlarını hafifletebilir ve tedavi sonlandıktan yıllar sonra dahi devam edebilen uzun vadeli klinik faydalar sunabilir (2). Bu tedavi yöntemi, hastanın duyarlı olduğu alerjen ekstresinin uygulanarak bağışıklık yanıtını modifiye etmeyi ve alerjenle karşılaşıldığında ortaya çıkan semptomların hafifletilmesini amaçlamaktadır (3).

Spesifik alerjen immünoterapi, 1911 yılında İngiliz hekimler Leonard Noon ve John Freeman tarafından saman nezlesinin tedavisi için geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, saman nezlesi olan kişilerin çim poleni alerjenlerine karşı aşırı duyarlılık gösterdiği belirlenmiştir. Araştırmacılar, düzenli ve düşük dozlarda uygulanan çim poleni alerjenleriyle bu duyarlılığın azaltılabileceğini öne sürmüştür. Elde edilen sonuçlar hastaların semptomlarında belirgin bir iyileşme sağlandığını ve duyarlılığın yaklaşık 100 kat azaldığını ortaya koymuştur (4). İlk çift kör çalışmada 1954'te Frankland, mevsimsel astım için çim polenleri ile subkutan immünoterapi (SCİT) uygulanmasının etkinliğini doğrulamış ve etkinlikten sorumlu etkenin, ayrıştırılmış düşük moleküler ağırlıklı fraksiyonlar yerine, alerjen ekstresinin yüksek moleküler ağırlıklı protein içeren bileşeninde yer aldığını göstermiştir (5). Zaman içerisinde SİT'in popülerliği azalsa da son dekatlarda AR, alerjik konjonktivit, alerjik astımda kullanımı rehberlerde tedavi yöntemleri arasında yeniden yerini almıştır.

Son yıllarda yapılan araştırmalar, SİT'in alerjenlere karşı duyarlılık profillerini modüle ederek, yeni alerjen duyarlılıklarının gelişimini engelleyebileceğini öne sürmektedir (6). Ancak mevcut literatürde bu etkinin desteklenmesi için elde edilen verilerin kanıt düzeyi düşük olup, çalışmaların metodolojik sınırlılıkları ve örneklem büyüklükleri nedeniyle sonuçlar değişkenlik göstermektedir (7, 8). Bu nedenle, SİT'in yeni alerjen duyarlılıkları üzerindeki etkisi günümüzde halen kapsamlı araştırmalara konu olmaya devam etmektedir. Özellikle monosensitize hastalarda tedaviye erken dönemde başlanması durumunda; yeni alerjen duyarlılıklarının gelişimini önleyerek, hastalığın ilerlemesini engelleme potansiyeli üzerinde durulmaktadır. Ayrıca epidemiyolojik veriler de alerjik hastalıkların çocukluk döneminde başlayıp erişkinlikte daha da şiddetlendiğini göstermektedir (9, 10). Bu durum, çalışmaların çoğunlukla çocukluk dönemine yoğunlaşmasına neden olmuştur. Fakat erişkin çağa ulaşmış hastaların da erken safhada tedavi edilmesinin, polisensitizasyonu engelleyerek hastalık semptomlarını azalttığı düşünülmektedir. Erişkin yaş grubuna yönelik az sayıda çalışma olması bu yaş grubuna yönelik kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini göstermektedir.

Bu tezin temel amacı, kliniğimizde SİT tedavisi almış monosensitize hastalarda SİT'in yeni alerjen duyarlılığı gelişimini önleme üzerindeki etkisini kapsamlı bir şekilde değerlendirmektir. SİT'in yeni alerjen duyarlılıklarının gelişimini önleme ve hastalığın doğal seyrini modifiye etme potansiyeli, klinik ve immünolojik veriler ışığında ele alınacaktır. Bu çalışmada "Monosensitize hastalarda SİT uygulaması, yeni alerjen duyarlılıklarının gelişimini önleme açısından etkili midir?" sorusuna yanıt aranacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. SPESİFİK ALERJEN İMMÜNÖTERAPİ

#### 2.1.1. Tanımı ve Tarihçesi

Spesifik alerjen immünoterapi; orta, ağır AR ve/veya hafif alerjik astımı olan hastalarda, semptomları ve ilaç ihtiyacını azaltmak için kullanılan bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi yönteminde temel prensip olarak; IgE aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonu hem klinik olarak hem de laboratuvar testleri ile doğrulanmış hastalarda, subklinik dozlardan başlayarak etkili olduğu bilinen konsantrasyona yani idame doza ulaşıncaya kadar alerjen dozu arttırılarak idame faza ulaşılır ve 5 yıl süreyle uygulanır (11). SİT, alerjen kaynaklı immün yanıtları modüle ederek alerjik bireylerde T helper1(Th1) /T helper 2 (Th2) dengesizliğini belirli bir ölçüde düzeltmeye yönelik biyolojik bir yanıt düzenleyici olarak kabul edilir. Bu tedavinin etki mekanizmalarında B hücreleri, T hücreleri, bloke edici antikorlar, İnterlökin 10 (IL-10) ve diğer sitokinler önemli roller üstlenir (12, 13). SİT'in tarihi 20. yüzyılın başlarına uzansa da tedavinin endikasyonları ve uygulama kuralları ile ilgili ilk kapsamlı kılavuz 1993 yılında Avrupa Alerji Derneği tarafından yayınlanmıştır (3). Bunu, 1997 yılında tüm dünyadan alerji, immünoloji ve astım derneklerinin katılımıyla gerçekleştirilen toplantının ardından “Alerjen immünoterapisi: Alerjik hastalıklar için terapötik aşılar” adlı kılavuzun Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanması izlemiştir. (11). Sonrasında SİT ile ilgili çok sayıda kılavuz yayımlanmıştır. Bu kılavuzlar, son yıllarda SİT konusunda yapılan tüm randomize, plasebo kontrollü araştırmaların sonuçlarına dayanan bilimsel veriler ışığında güncellenmiş olup; uygun hasta gruplarına, doğru endikasyon ve teknikle uygulandığında, etkinliğinin kanıt A düzeyinde doğrulandığı ortak görüşünü bildirmektedir (14).

İlaç tedavileri, astım veya AR'nin doğal seyrini değiştiremeyip yalnızca semptomları kontrol altına almaktadır (15). Bu durum, kalıcı tedavi olanağı sunma ihtimali olan SİT'i popüler hale getirmiştir (11). Günümüzde SİT, AR'nin yönetiminde kullanılan üç temel yaklaşım (alerjiden kaçınma, farmakoterapi ve SİT) arasında, immün toleransın indüksiyonu yoluyla hastalığın seyrini modifiye edebilen tek tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır (16).

### **2.1.2. Endikasyon**

Spesifik alerjen immünoterapi; orta ve şiddetli rinit, hafif astım (ağır ve kontrolsüz astımda önerilmez), arı venomlarına bağlı anafilaksi gibi durumların yönetiminde, hastaların semptomlarını hafifleterek kalıcı klinik iyileşme sağlamayı amaçlar (17). Uygun hastaların belirlenmesinde ilk kriter alerjene duyarlılıklarının DPT ve spesifik IgE analizi gibi objektif yöntemlerle ortaya konulmasıdır. Ayrıca hastaların klinik öykülerinde tespit edilen alerjenlere maruz kalınması ve semptomların bununla ilişkilendirilmesi ikinci önemli parametre olarak değerlendirilir. DPT ve semptomları uyumsuz olan hastalara immünoterapi uygulanmamalıdır (18).

Alerjik rinit tanısı konmuş hastalarda, düzenli ve uygun farmakoterapi veya alerjen kaçınma stratejilerine rağmen orta veya şiddetli semptomların günlük aktiviteleri ve uykuyu olumsuz etkilemesi durumunda SİT'in uygulanması düşünülmelidir. Hastaların yaşı, semptomların şiddeti ve süresi, tedaviye uyum potansiyeli ile uygulanacak ürüne bağlı kontrendikasyonlar dikkate alınmalıdır (19).

### **2.1.3. Kontrendikasyon**

Spesifik alerjen immünoterapinin mutlak kontrendikasyonları; kontrolsüz veya şiddetli alerjik astım, Hashimoto tiroiditi ve diyabet hariç aktif haldeki otoimmün hastalıklar (tedaviye cevap vermeyen), gebelik (gebelere SİT başlanmaz ancak idame dozda gebe kalanlara aynı dozda veya bir basamak azaltılarak devam edilir), AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) ve aktif malign neoplazilerdir.

Göreceli kontrendikasyonları ise astım (orta ve şiddetli astım), beta blokör tedavi alan hastalar, organa özgü veya remisyonadaki otoimmün hastalıklar, ağır kardiyovasküler hastalıklar, HIV (Human Immunodeficiency Virüs) (evre A, B; CD4+ >200/μl), ciddi psikiyatrik ve/veya mental hastalıklar, kronik enfeksiyonlar, immün yetmezlikler, immünsüpresör ilaç kullanımı, düşük tedavi uyumu, öncesinde SİT ile ciddi sistemik reaksiyon öyküsü varlığıdır (18) (Tablo 1).

**Tablo 1:** Alerjene özgü immünoterapi için mutlak ve kısmi kontrendikasyonlar

<b>Kısmi Kontrendikasyonlar</b>	<b>Mutlak Kontrendikasyonlar</b>
Astım (kısmi kontrol)	Kontrolsüz veya şiddetli astım
Beta blokör tedavi	Aktif OİH (tedaviye cevapsız)
Organa özgü veya remisyonadaki otoimmün hastalıklar	Aktif malign neoplaziler
Ağır kardiyovasküler hastalıklar	Gebelik (SİT başlamadan önce)
HIV (Evre A, B; CD4+ >200/µl)	AIDS
Ciddi psikiyatrik ve/veya mental hastalıklar	
Kronik enfeksiyonlar	
İmmün yetmezlikler	
İmmün baskılayıcı ilaç kullanımı	
Düşük tedavi uyumu	
Öncesinde SİT ile ciddi sistemik reaksiyon öyküsü varlığı	

*AIDS: "Acquired Immune Deficiency Syndrome", Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü, OİH: Otoimmün hastalık SİT: Spesifik alerjen immünoterapi,*

#### **2.1.4. Uygulama Yöntemleri**

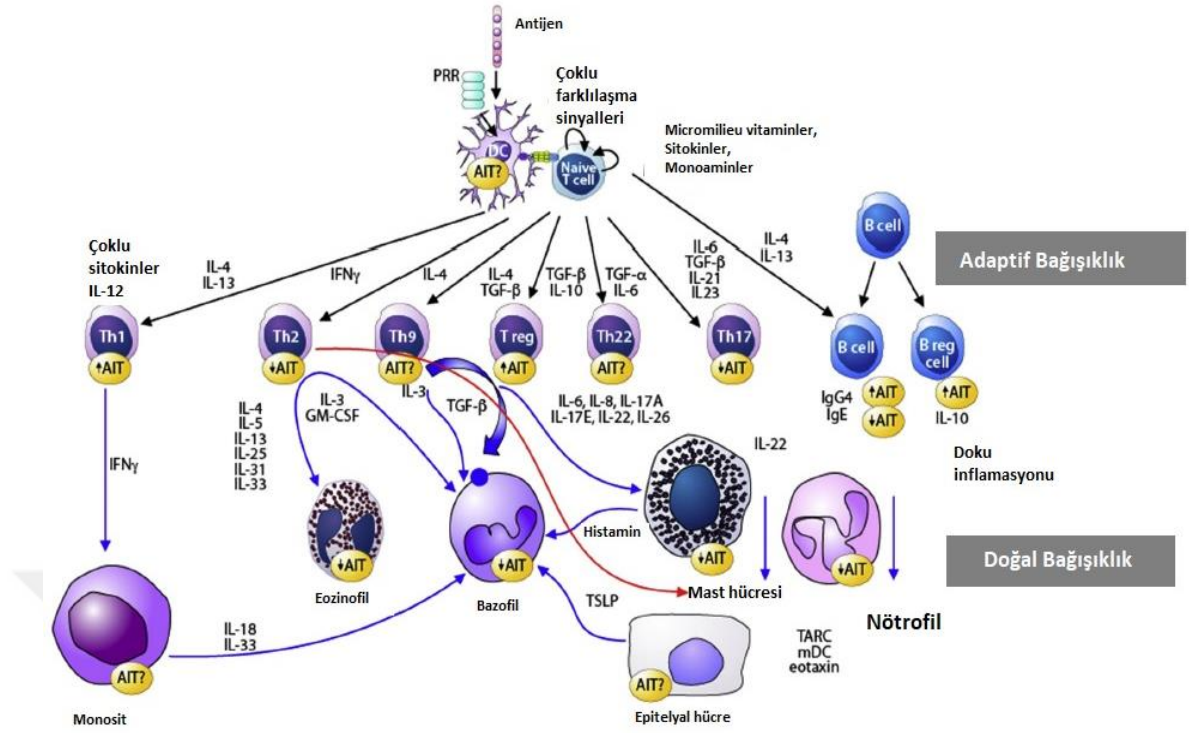
İmmünoterapi, subkutan ve dil altı olmak üzere iki farklı yolla uygulanabilmektedir. SCİT ile sublingual immünoterapi (SLİT) uygulamalarının etkinliği karşılaştırıldığında; her iki yöntemin de kendine özgü avantajları ve dezavantajları bulunmakla birlikte, genel olarak SLİT anaflaksi gibi sistemik komplikasyonlarının nadir olması nedeniyle daha güvenli bir seçenek olarak öne çıkmaktadır (16). Hangi uygulama yolunun kullanılacağı hasta ve hekimin ortak kararı doğrultusunda belirlenir; ayrıca hastanın enjeksiyon istememesi SLİT tercih edilmesinde önemli bir faktördür (18). SLİT'in ilk dozu hastanede hekim gözetiminde verilir ve 30 dakika sistemik komplikasyonlar açısından izlenir. Sonraki dozlarının hastanede uygulanması gerekli olmadığı için hastaya da konfor sağlar (20). SCİT klinikte hekim gözetiminde yapılmalıdır ve hasta 30 dakika izlenmelidir (18).

### **2.1.5. Etki Mekanizmaları**

İmmünoterapinin etki mekanizmaları zamana bağlı olarak gelişen değişiklikler temel alınarak açıklanmıştır.

#### **2.1.5.1. Alerjik immün yanıt**

Alerjik bağışıklık tepkilerinin patofizyolojisi oldukça karmaşıktır ve genetik yatkınlık, maruziyet yolu, alerjen miktarı ile bazı durumlarda alerjenin yapısal özellikleri gibi çeşitli faktörlerin etkisi altında olduğu belirlenmiştir. Yanıtın oluşabilmesi için duyarlanma olmazsa olmazdır. Alerjen duyarlılığı sürecinde, özgül CD4+ Th2 hücrelerinin aktive edilmesi B hücrelerinin IgE antikoru üretmesine yol açar. Bu antikor üretiminde, İnterlökin 4 (IL-4) ile İnterlökin13 (IL-13) gibi Th2 sitokinlerinin salınımı, mukus üretimi ile bazofillerin ve eozinofillerin dokuya göçünü destekler. Üretilen IgE, mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyinde bulunan reseptörlere bağlanarak bu hücreleri duyarlı hale getirir. Alerjenle yeniden karşılaşıldığında, IgE-FcεRI komplekslerinin çapraz bağlanması mast hücreleri ve bazofillerin degranülasyonunu tetikler; bu da histamin, prostaglandinler, sisteinil lökotrienler, sitokinler ve kemokinlerin salınmasıyla alerjik reaksiyonun başlangıçta akut sonrasında da geç fazının ortaya çıkmasına neden olur. Duyarlılaştırma sonrasında, hedef organlarda alerjik enflamasyon gelişir ve bu durum alerjik rinokonjonktivit (ARK) , egzama, astım veya anafilaksi gibi klinik tabloların ortaya çıkmasına yol açar (21).



**Şekil 1:** İmmünoterapi sırasında moleküler ve hücresel değişim

Jutel ve ark'nın 2016 yılına ait "Alerjen İmmünoterapisi Üzerine Uluslararası Mutabakat II: Mekanizmalar, standardizasyon ve farmakoekonomi" adlı yayın referans alınmıştır. (22)  
 AIT: Alerjene özgü İmmünoterapi Breg: B regülasyon hücresi GM-CSF: Granül Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör IFN: İnterferon Ig: İmmünglobulin IL: İnterlökin PRR: Pattern Recognition Receptors (Kalıp tanıma reseptörleri) Th: T helper

Günümüzde, alerjik inflamasyonu modifiye edebildiği ve alerjik hastalıkların seyirini değiştirebildiği kanıtlanmış olan tek tedavi yöntemi SİT'tir. SİT'in etki mekanizmasına ilişkin öne sürülen belirli hipotezlere zamanla yeni yaklaşımlar eklenmektedir. Aşağıdaki alt başlıklarda SİT'in alerjik immün yanıt üzerindeki temel etki mekanizmalarını ele alacaktır.

### 2.1.5.2. İmmünoterapinin erken dönem etkileri

Atopik yapılı kişilerde, düşük konsantrasyondaki çevresel alerjenlere doğal maruziyet sonucu; Th2 tip sitokinlerin etkisiyle alerjene spesifik IgE (sIgE) oluşur, mast hücreleri duyarlı hale gelir ve tekrar aynı alerjenle karşılaşınca alerjik inflamasyon gelişir (23). SİT'in temel hedefi, alerjik hastalıkların temelinde yatan bu fizyopatolojik mekanizmaları düzenleyerek semptomların azaltılmasına katkıda bulunmaktır (24).

Hem SLİT hem de SCİT, serumdaki alerjene sİgE antikor düzeylerinde kısa süreli erken artışlara yol açar, sonrasında doğal alerjen maruziyeti sırasında tipik olarak gözlemlenen mevsimsel İgE artışları baskılanır (25). Bu erken artışların istenmeyen yan etkilere neden olmadığı ve yüksek düzeyde alerjen maruziyeti ile erken dönemde Th2 hücrelerine olan etkilerin, başarılı immünoterapi için kritik öneme sahip olduğu öne sürülmektedir. Ayrıca en az 3 yıl genelde 5 yıl süren uzun dönem SCİT uygulamalarının, sİgE düzeylerinde azalmaya yol açtığı ve bu durumun uzun vadeli immün toleransın oluşumuna katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (26).

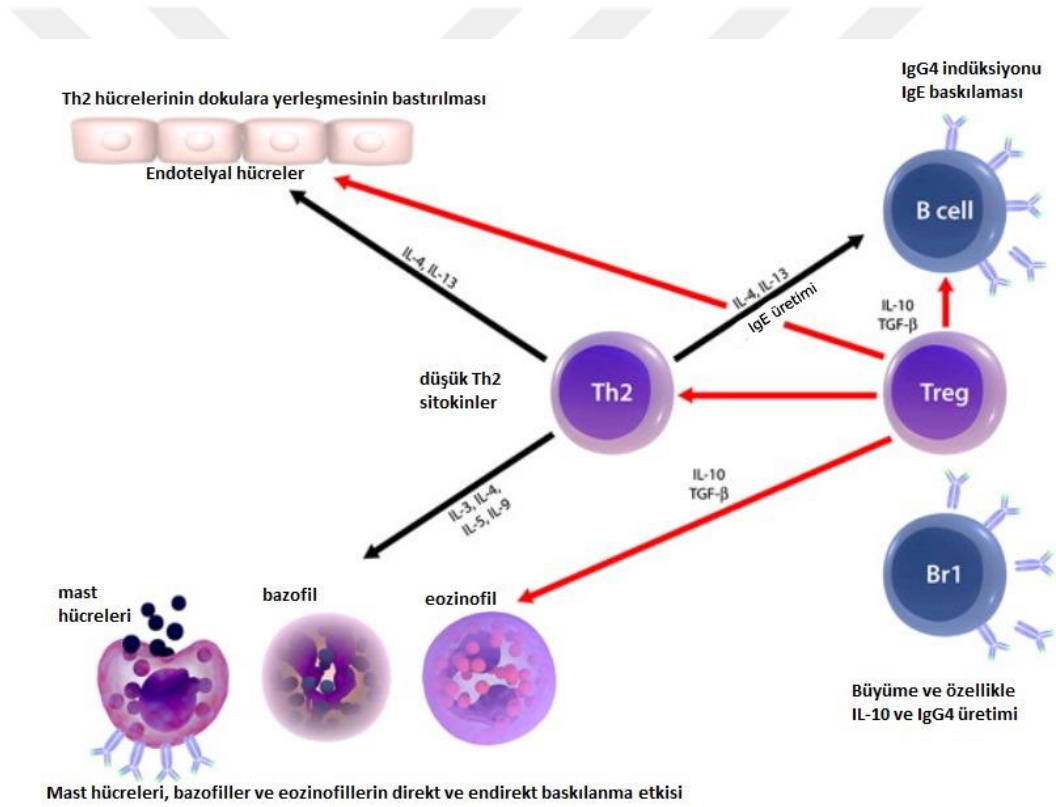
İmmünoterapi uygulandığında alerjene karşı duyarsızlaşma, alerjene özgü bağışıklık toleransının kazanılması ve alerjik inflamasyon üzerine olan etkilerin baskılanması genellikle saatler içinde ortaya çıkar. Bu erken etkiler, alerjene özgü Treg (T regülatör hücre) ve Breg (B regülatör hücre) hücrelerinin üretilmesi, sİgE ile İgG4 antikorlarının düzenlenmesi ve immün toleransın oluşturulması ile devam eder. SİT, özellikle, tip 2 doğal lenfoid hücreler (ILC2) mast hücre, bazofil ve eozinofil aktivasyonunun yanı sıra, İgE antikor üretimini indükleyen IL-4, IL-5 ve IL-13 salgılayan sitotoksik T hücreleri dahil olmak üzere Tip 2 bağışıklık hücrelerini hedef alır (27).

### **2.1.5.3. T regülatör hücre oluşumu ve periferik T hücre tolerans gelişimi**

Spesifik alerjen immünoterapi, alerjene özgü T hücre alt kümelerinde belirgin değişikliklere yol açar. Bu süreçte IL-4 üreten Th2 hücrelerinin oranında azalma; aynı alerjenik epitopa yönelik IL-10 salgılayan indüklenebilir Treg hücrelerinin sayısında ise artış meydana gelir (28, 29). Böylece, alerjik olmayan sağlıklı bireylerde gözlenen bağışıklık profilini andıran bir durum ortaya çıkar ve alerjenlere karşı periferik toleransın gelişiminde önemli bir kilometre taşı olarak değerlendirilebilir (13, 30, 31). Ayrıca immünoterapi sırasında semptomların iyileşmesi ile indüklenebilir Treg hücre sayılarındaki artış arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. İndüklenebilir Treg hücreleri; forkhead box protein 3 (FOXP3)-adaptif Treg hücreleri ve IL-10 üreten tip 1 düzenleyici hücreler olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılır (32).

T regülatör hücreler, alerjen-spesifik immün yanıtta beş ana yolla katkıda bulunarak SİT sürecinde etkin rol oynarlar:

- Efektör Th2 ve Th1 hücrelerinin oluşumunu destekleyen antijen sunan hücrelerin baskılanması,
- Th2 ve Th1 hücrelerinin doğrudan baskılanması,
- Alerjen-spesifik IgE antikor üretiminin yanı sıra IgG4 ve/veya IgA'nın indüklenmesi,
- Mast hücreleri, bazofiller ve eozinofillerin baskılanması,
- Hedef doku hücreleri ile doku remodelingi arasındaki etkileşimin engellenmesi (13).



**Şekil 2:** Alerjik inflamasyonun baskılanmasında Treg ve Breg hücrelerinin rolü

Akdiş ve ark'nın 2014 yılına ait "Alerjen-spesifik immünoterapinin mekanizmaları: Alerjenlere karşı immün toleransta çoklu baskılayıcı faktörler rol oynuyor" yayını referans alınmıştır(13)

Ig: İmmünglobulin, IL: İnterlökin, Treg: T regülatör hücre Th2: T helper 2 hücresi(T yardımcı 2 hücresi), TGF: Transforming Growth Faktör

#### **2.1.5.4. Breg hücre oluşumu ile alerjen spesifik IgE ve IgG'nin oluşması**

Hem SLİT hem de SCİT, sIgE antikor seviyelerinde geçici erken artışlarla ilişkilendirilmiştir ve bunu doğal alerjen maruziyeti sırasında IgE seviyelerindeki olağan mevsimsel artışların körelmesi takip etmektedir. Bunun uzun vadede toleransa katkıda bulunduğu düşünülmektedir (25).

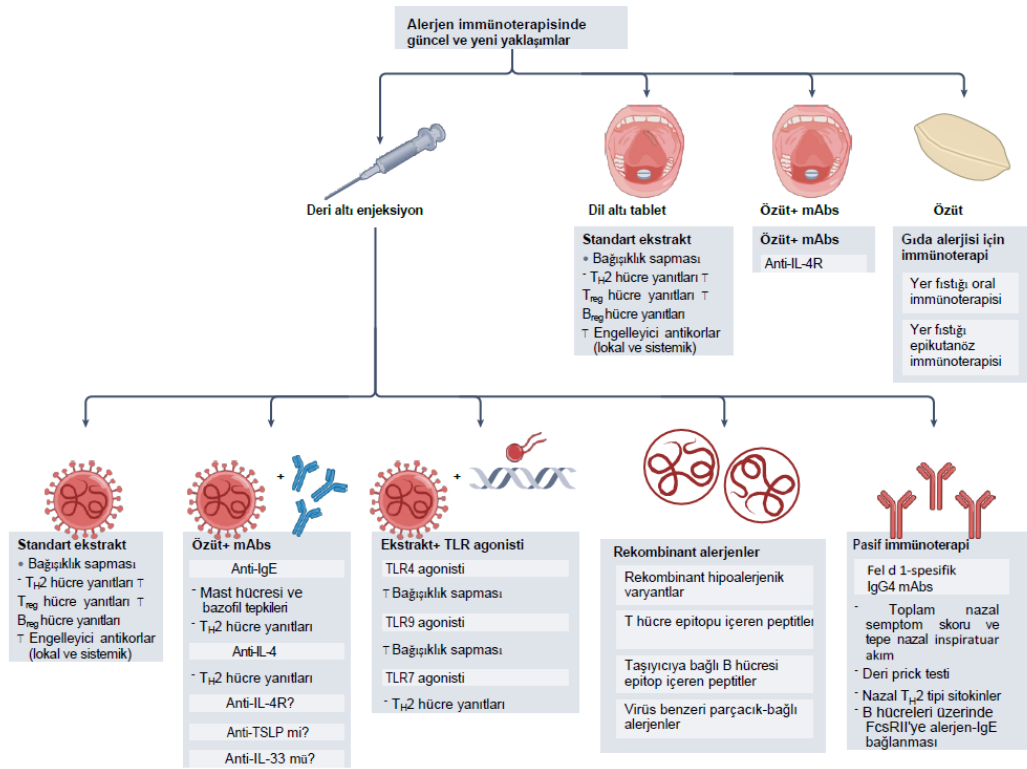
Subkutan immünoterapinin, yüksek IL-10 üreten ve antijen-spesifik T hücre çoğalmasını engelleyen IgG4 pozitif Breg'leri indüklediğine dair artan bilimsel kanıtlar bulunmaktadır (13). Breg hücreleri, IL-10 aracılığıyla proinflamatuvar sitokinlerin salımını baskılar ve Treg hücre farklılaşmasını teşvik ederek aşırı inflamatuvar yanıtların kontrol altına alınmasına katkıda bulunur (33). SCİT uygulamaya başladıktan 12 ay sonra; Treg, Breg profilini, IgE ve alerjenlerin plazma hücrelerine bağlanmasının IgG aracılı blokajını artırır (34).

Alerjen immünoterapinin tamamlanmasından sonraki bir yıl içinde immünoreaktif IgG/IgG4 düzeylerinde %80-90 oranında belirgin bir azalma gözlemlense de IgG ile ilişkili serumdaki IgE inhibitör aktivitesi birkaç yıl boyunca devam etmiştir. Bu durumun SİT'in uzun süreli etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir (35). SİT ile indüklenen IgG alt gruplarının incelenmesi sonucunda, IgG1 ve özellikle IgG4'te 10 kattan 100 kata kadar artış gözlemlenmiştir. Bu durum, başarılı bir SİT' in yalnızca blokan antikorların artan seviyeleriyle değil, aynı zamanda bu antikorların artan fonksiyonel aktiviteleriyle de ilişkili olduğunu göstermektedir (13).

#### **2.1.5.5. Efektör hücrelerin geç faz yanıtlarının baskılanması**

Uzun süreli SİT; deri, nazal ve bronşiyal mukozadaki alerjen provokasyonu ile ortaya çıkan geç faz yanıtını da belirgin ölçüde azaltır. Geç faz reaksiyonları; maruz kalınan bölgede eozinofillerin ve aktive T hücrelerinin birikimini, aktivasyonunu ve hayatta kalmasını kapsar. Başarılı SİT; hedef dokuda erken faz ve geç faz yanıtı tetiklemek için gerekli olan alerjen konsantrasyonunda artış sağlamasının yanı sıra spesifik olmayan uyarıma verilen yanıtlarda da azalma ile sonuçlanır. Altta yatan mukozal enflamasyonu yansıttığı düşünülen nonspesifik uyaranlara karşı bronşiyal, nazal ve konjonktival hiperaktivite, SİT sonrasında azalarak klinik iyileşmeyle korelasyon gösterir. Örneğin çim poleni SİT uygulamasının ardından, nazal ve bronşiyal mukozada eozinofil ve mast hücre infiltrasyonunun azalması,

antiinflamatuvar etkinin bir göstergesi olarak ilişkilendirilir. SİT'in nihai amacı, alerjenlere karşı bağışıklık yanıtını değiştirmek ve tedavi kesildikten sonra da bağışıklık toleransının sürdürülmesini sağlamaktır. Ancak, çevresel alerjenlere doğal maruziyetin değişkenlik göstermesi nedeniyle, bu etkinin tüm tedavilerde gerçekten gerçekleşip gerçekleşmediği kesin olarak söylenememektedir. Örneğin, çim poleni SİT uygulanan birçok hasta, tedavi sonrasında da alerjene çevresel olarak maruz kalmaya devam etmekte; bu sürekli maruziyetin toleransın korunmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (13).



**Şekil 3:** Alerjen immünoterapi mekanizmasına güncel ve yeni yaklaşımlar

Jutel ve ark'nun 2016 yılına ait "Alerjen İmmünoterapisi Üzerine Uluslararası Mutabakat II: Mekanizmalar, standardizasyon ve farmakoekonomi" adlı yayın referans alınmıştır. (23)

AIT: Alerjene özgü İmmünoterapi Breg: B regülasyon hücresi GM-CSF: Granül Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör IFN: İnterferon Ig: İmmünglobulin IL: İnterlökin, mAbs: Monoklonal antikorlar, PRR: Pattern Recognition Receptors (Kalıp tanıma reseptörleri) Th: T helper, TLR: Toll-like reseptör, Treg: T regülasyon hücresi, TSLP: Timik stromal lenfopoyetin

### **2.1.6. İmmünoterapinin Uygulama Alanları**

Alerjik rinit ve astım gibi IgE aracılı alerjik hastalıkların tedavisinde uygulanan üç temel yöntemden (alerjenden kaçınma, farmakoterapi ve SİT) biri olan immünoterapi, immünolojik tolerans indüksiyonu yoluyla hastalığı modifiye eden tek yaklaşımdır. Eğer hastanın maruziyetleri ve semptomlarıyla ilişkilendirilebilen bir alerjene karşı IgE pozitif bir deri veya in vitro testi mevcutsa SİT düşünülebilir (14). SİT, alerjik hastalıklardan korunmada mevcut tedavi yöntemleri arasında beklentilere en iyi yanıt veren seçenek olarak kabul edilmektedir. Alerjik hastalıklardan korunma ise primer sekonder ve tersiyer korunma olarak üç farklı şekilde sağlanabilir.

#### **2.1.6.1. Primer korunma**

Primer korunmanın amacı, duyarlanmanın ve sonrasında gelişebilecek AR ile astım gibi durumların henüz semptom göstermeden önlenmesidir. Primer korunma için; yüksek riskli kadınlarda, gebelikte ve emzirme döneminde annenin diyetinin alerjenden kısıtlanmasının faydalı olacağı düşünülmüştür. Son kanıtlar bu şekilde bir diyetin çocukta atopi riskini azaltmadığını üstelik anne ve bebeğin beslenmesini olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir (36). Ayrıca anne sütü immünolojik olarak zengin olduğu için primer korunma açısından etkili olabileceği düşünülmüştür. Anne sütünün alerjiyi önlemedeki doğrudan etkisi kesin olarak kanıtlanmamıştır (37). IgE üretimi ve IgE aracılı duyarlanmayı engelleyebilmek için özellikle ailesinde alerjik hastalık bulunan bebekler gibi yüksek risk taşıyan gruplara SİT uygulanması hedeflenmektedir. Giderek artan veriler, anne karnında alerjik duyarlanmanın antenatal astım gelişiminde en önemli tetikleyici olduğunu işaret etmektedir. Fakat bu konuyla ilgili elimizde çok az veri bulunmaktadır (38).

#### **2.1.6.2. Sekonder korunma**

Sekonder korunma, duyarlanmaya rağmen hastalığın ortaya çıkışını engellemeyi amaçlayan bir korunma biçimidir. Alerjene duyarlı olup üst solunum yolu hastalığı belirtileri göstermeyen risk altındaki bireylerde, astımdan sekonder korunma sağlamak veya yeni duyarlanmanın gelişimini önlemek amacıyla sekonder korunma stratejileri uygulanabilir.

Alerjik riniti olan hastaların yaklaşık %20'sinde yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde astım gelişir (39). SİT'in bu gelişimi önlediği hipotezi ileri sürülerek

birçok çalışma yapılmıştır. Bu konuyla ilgili ilk çalışmalar 1957 ve 1961’de Johstone tarafından yapılmıştır. Üç yıl boyunca SİT uygulanan çocukların, plasebo enjeksiyonları ile tedavi edilenlere göre astım geliştirme olasılıklarının daha düşük olduğu belirlenmiştir (40, 41). Johstone ve Dutton tarafından 1968’de yapılan 14 yıllık çalışmanın sonucunda SİT uygulanan çocukların %72’sinde astım gelişmemişken, plasebo ile tedavi edilen çocukların %22’sinde astım gelişmediği görüldü (42).

Möller ve ark. tarafından 2002’de yapılan “Preventive Allergy Treatment (PAT)” adlı çalışma; SİT’in astım gelişimini önleyip önleyemeyeceğine dair en kapsamlı prospektif, randomize kontrollü, uzun dönem çalışmalardan biridir. Bu çalışma 6 alerji merkezinden 6–14 yaş arası ARK’ı olan toplam 205 çocuğun katılımı ile gerçekleşmiştir. Toplam 3 yıl süreyle SİT alan çocuklar tedavi bitiminde ve tedavi bitiminden sonraki 2 yıl ve 5 yıllık takipte astım gelişimi açısından değerlendirildi. SİT’e başlamadan önce, çocukların %20’sinde polen mevsimlerinde astım ilaçlarına ihtiyaç duyulmadan hafif astım semptomlarının gözlemlendiği tespit edilmiştir. SİT uygulanan çocuklarda, 3 yıllık takipte odds oranı 2.52 ( $p<0.001$ ) ve 5 yıllık takipte odds oranı 3.1 ( $p<0.01$ ) değerleri ile, daha düşük astım oranları ve daha az astım skorlarında artış bildirilmiştir. Ayrıca ARK semptomları ve konjonktival provokasyon testi sonuçlarında, 3 yıllık SİT sonrasında elde edilen anlamlı iyileşmenin 5 yıllık takipte de sürdüğü belirlenmiştir (43). 2007’de, bu çalışmanın 10 yıllık takip sonuçlarını ortaya koyan makale yayımlandı. 16-25 yaş arası 147 olgu çalışmaya dahil edildi. Rinokonjunktivit ve konjonktival duyarlılıktaki belirgin iyileşmeler, 10 yıllık takip süresince de korundu. Klinik semptomlara göre değerlendirildiğinde, 10 yıllık takipte aktif olarak tedavi edilen olgularda astım gelişme oranı, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşüktü [odds oranı 2.5 (1.1–5.9)]. Kontrol grubunda 53 hastadan 24’ünde astım gelişirken, SİT grubunda 64 hastadan yalnızca 16’sında astım görüldü (44).

Schmitt ve ark. tarafından yayımlanan retrospektif kohort çalışmasında, AR tanı 118.754 hastadan oluşan ardışık bir kohorttan 2431 (%2,0) hastaya SİT uygulanmıştır. Çalışmada, toplam 1646 hastaya yeni astım tanısı konulduğu bildirilmiştir. SİT uygulanan hastalarda astım gelişme riski, SİT almeyan hastalara göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur [RR (Risk ratio): 0,60; %95 GA (Güven aralığı): 0,42–0,84]. Duyarlılık analizleri, hem SİT uygulamasının (RR: 0,54; %95 GA:

0,38–0,84) belirgin önleyici etkiler sunduğunu göstermiştir. Ayrıca üç yıl veya daha uzun süreli SİT'in, daha kısa süreli uygulamalara göre daha güçlü koruyucu etkiler sağladığı belirlenmiştir (45).

### **2.1.6.3. Tersiyer korunma**

Spesifik alerjen immünoterapi, AR ve astım gibi kronik alerjik hastalıklarda tersiyer koruma sağlayarak, mevcut hastalığın ilerlemesini ve komplikasyonlarını azaltmada önemli rol oynar. Giderek artan bilimsel veriler, astım semptomları ortaya çıktığında histopatolojik değişikliklerin kalıcı hale geldiğini gösterse de alerjiden kaçınma ve SİT uygulaması semptomların azaltılmasına katkı sağlayabilir (46). SİT, immün toleransın indüklenmesi, IgE yanıtının modülasyonu ve blokan IgG4 antikorlarının üretilmesi yoluyla, bronşiyal hiperreaktivite, alerjik inflamasyon ve doku remodelingi gibi patofizyolojik süreçleri düzeltebilir. Uzun dönemli takip çalışmalarında, SİT uygulanan hastalarda tedavi sonrasında semptomların kontrol altında tutulduğu ve ilaç kullanımının azaldığı, dolayısıyla yaşam kalitesinin iyileştiği gözlemlenmiştir (44).

### **2.1.6.4. Yeni duyarlanma gelişimi üzerindeki etkileri**

Son yıllarda SİT'in yeni alerjen duyarlılığının gelişimini önlenme etkisi üzerine çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Çocukluk döneminden erişkin yaş dönemine geçişte, yaş ilerledikçe alerjik duyarlılığın arttığı longitudinal araştırmalarla gösterilmiştir (47, 48).

Des Roches ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, standardize ev tozu akarı ekstresi ile 12-96 aydır SİT uygulanan monosensitize ve farmakolojik tedavi almayan 40 astımlı birey çalışmaya alınmıştır. Hastalar 2 gruba ayrıldı. 1. grup 12-35 aydır SİT alanlar 2. grup ise 36 aydan fazla süredir SİT alan hastalar olarak kabul edilmiştir. Hastalar 6 aylık periyotlarla 3 yıla kadar izlenmiş olup hastaların rinit veya astım semptomları ortaya çıktığında veya solunum testleri bozulduğunda nüks kabul edilmiştir. Hastalara tedavi öncesi ve bitiminde DPT yapılmıştır. Hastaların %45'inde nüks gelişmemiştir. SİT'in etkinlik süresinin SİT'in uygulanma süresi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Nüks etmeyen hastaların çoğunda SİT'in sonunda DPT reaktivitesinde azalma görülürken, nükseden hastaların çoğunda herhangi bir değişiklik görülmemiştir

( $p<0,003$ ). SİT'in kesilmesinden sonraki etkinlik süresi SİT'in süresine bağlı olduğu ve SİT'in DPT'ler üzerindeki etkisiyle tahmin edilebileceği sonucuna ulaşılmıştır (49).

Pajno ve ark. tarafından 2001 yılında İtalya'da yapılan bir başka çalışmada AR veya astımı olan monosensitize 134 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Çocuklardan 75'inin ebeveyni tarafından SİT yapılması kabul edilmiş (SİT grubu). Kalan 63 çocuk ise SİT harici ilaçlarla tedavi edilmiş olup kontrol grubu olarak kabul edilmiştir. 3 yıl boyunca SİT grubuna SCİT uygulanmış ve tüm çocuklar 6 yıl boyunca izlenmiştir. 123 çocuk, takip çalışmasını tamamlamış olup çalışmanın sonunda; SİT grubundaki 69 çocuktan 52'sinde (%75,4) yeni duyarlanma görülmezken, kontrol grubundaki 54 çocuktan 18'inde (%33,3) görüldü ( $p<0,0002$ ). Bu çalışmanın sonucunda, monosensitize çocuklarda SİT'in polisensitizasyon oluşumunu engellediği gösterilmiştir (50).

D'Ambrossio ve ark. tarafından yapılan büyük bir retrospektif çalışmada; AR veya astımı olan 8396 monosensitize hasta seçilmiştir. Hastalar A ve B gruplarına ayrılmıştır. Grup A, 4 yıl boyunca SİT (ve gerektiğinde anti-alerjik ilaçlar) uygulanan ve ardından en az 3 yıl boyunca ilaçlarla tedavi edilen 7182 hastayı içeriyordu. Grup B, en az 7 yıl boyunca sadece ilaçlarla tedavi edilen 1214 hastayı içeriyordu. Tüm hastalara standart bir alerjen paneli ile DPT uygulanmış; ayrıca tüm hastalarda, 4 yıllık tedavi öncesinde, tedavi sonrasında ve tedavi bitimini takiben 3 yıl sonra total IgE ve sIgE düzeyleri ölçülmüştür. Çalışma sonucunda polisensitize olgular, 4 yıl sonra Grup A'da %23,75 ve Grup B'de %68,03 ( $p<0,0001$ ) ve 7 yıl sonra sırasıyla %26,95 ve %76,77 idi ( $p<0,0001$ ). Astım hastalarının polisensitizasyon oranı AR'ye göre daha fazlaydı. (4 yıl sonra %27,29 yerine %32,14, 7 yıl sonra %31,33 yerine %36,5;  $p<0,0001$ ). sIgE Grup A'da %24,11 oranında azalırken Grup B'de %23,87 oranında artmıştır ( $p<0,0001$ ). Total IgE Grup A'da %17,53 oranında azalırken Grup B'de %13,71 oranında artmıştır ( $p<0,0001$ ). Çalışmanın sonucunda AR ve astımı olan hastalarda SİT'in polisensitize ve monosensitize hastalarda yeni alerjen duyarlılığı gelişimini azalttığı gözlemlenmiştir (6).

Türkiye'de Gülen ve ark. tarafından 2007'de yayınlanan bir çalışmaya DPT'de sadece ev tozu akarına duyarlı olan 129 astım hastası çocuk dahil edilip SİT'in yeni alerjen duyarlılığına etkisi değerlendirilmiştir. Hastaların ebeveynlerinden 70'i (SİT

grubu); SİT'i kabul etmiş olup ebeveynleri SİT'i kabul etmeyen 59 çocuğa (kontrol grubu) SİT harici ilaçlarla tedavi uygulanmıştır. SİT grubuna 4 yıl boyunca SCİT uygulanmış ve tüm hastalar 6 yıl boyunca izlenmiş. Çalışmanın sonunda tüm hastaların %33'ünde yeni duyarlılıklar geliştiğini tespit edilmiştir. Yeni duyarlılıkların prevalansı, SİT grubunda (%45,5) kontrol grubuna (%18,1) göre önemli ölçüde daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada SİT'in ev tozu akarına monosensitize astımlı çocuklarda yeni duyarlılık gelişimini önlemediği sonucuna varmışlardır (51).

İnal ve ark. tarafından monosensitize çocuklara yönelik yapılan bir diğer çalışmada AR ve/veya astımı olan 147 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. 45 hastaya adsorbe ekstraktlarla, 40 hastaya da aköz ekstraktlarla SİT yapılmıştır. SİT harici ilaçlarla tedavi alan 62 hasta da kontrol grubunu oluşturmuştur. Tedavi başlangıcından 5 yıl sonrasında hastalar değerlendirilmiştir. Beş yılın sonunda, SİT grubunda 85 çocuktan 64'ünde (%75,3) yeni bir duyarlılık görülmezken, kontrol grubunda 62 çocuktan 29'unda (%46,7) görülmüştür (p=0,002). Bu çalışmaya göre de SİT'in, ev tozu akarına karşı monosensitize olmuş AR'li ve/veya astımlı çocuklarda yeni duyarlılıkların başlamasını önleme potansiyeline sahip olduğu düşünülmüştür(52).

Di Lorenzo ve ark. tarafından 2017'de yayınlanan meta-analizde 3 yıl ve üzeri gözlem periyodu olan randomize kontrollü çalışmalar ve gözlemsel çalışmalar incelenmiştir. Toplamda 721 çocuğu kapsayan 8 çalışma (390'ı SİT ile ve 331'i SİT harici ilaçlarla tedavi edilmiştir) dahil etme kriterlerini karşılamış olup çalışmaların yanlılık riskinin yüksek olduğu saptanmıştır. 8 çalışmadan 3'ünde SİT ile tedavi edilen hastalarda yeni duyarlılık gelişiminde azalma tespit edildiği bildirilmiştir. Meta-analizde SİT ile SİT dışı ilaç alan grupların arasında yüksek heterojenlikle [RD (risk farkı), -0,10; %95 GA (güven aralığı), -0,31 ile 0,11; p=0,32] hiçbir fark bulunamamıştır. Bu sistematik incelemede; SİT ile tedavi edilen çocuklarda, SİT dışı ilaçlarla tedavi edilenlere kıyasla, yeni alerjen duyarlılıklarının gelişimini önleyici bir etkinin olmadığını gösterdiği sonucuna varmıştır (8).

Çocuk ve erişkin hastaların dahil edildiği randomize kontrollü 18 çalışmanın incelendiği bir sistematik derleme 2017'de yayınlanmıştır. On sekiz çalışma içerisinde bir çalışma hariç tüm çalışmalar, yüksek yanlılık riski taşımaktadır. Çalışmaların 7'si yetişkin, 11'i çocuk hastaları kapsamaktadır. Düşük düzeydeki kanıtlar, SİT'in yeni

alerjen duyarlılıklarının başlangıcını önlediği görüşünü desteklemektedir. Yapılan 18 çalışmadan 10'u, SİT ile tedavi edilen hastalarda plaseboya kıyasla yeni duyarlılıkların ortaya çıkışında azalma olduğunu bildirmiştir. Bu sistematik derlemenin sonucunda; SİT'in yeni alerjen duyarlılıklarının ortaya çıkışını önlemedeki etkinliğini destekleyen kanıtların, düşük düzeyde olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak yüksek kaliteli çalışmaların bu değerlendirmeyi değiştirebileceği belirtilmiştir (7).

İmmünoterapinin, yeni alerjen duyarlılığına etkisiyle ilgili çalışmaların daha çok çocuklar üzerinde yapıldığı gözlenmiştir. Erişkin yaş grubunda SİT'in uzun dönem etkileri ile ilgili çalışma sayısı yeterli değildir. Bu durum, erişkin yaş grubunda daha fazla ileriye dönük takip çalışmalarının yapılması gerektiğine işaret etmektedir.



### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1. ETİK ONAYI**

Bu çalışma; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 06.09.2023 tarihli 2011-KAEK-25 2023/09-14 sayılı karar yazısı ile uzmanlık tezi olarak onaylandı (EK-1). Çalışma, Helsinki deklarasyonu ilkelerine, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak tasarlandı.

#### **3.2. ARAŞTIRMANIN TİPİ VE EVRENİ**

Çalışmamız retrospektif gözlemsel bir çalışma olarak kurgulanmıştır. Bu çalışma, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi alerji ve immünoloji kliniğinde yürütülmüştür. İmmünoterapi almış olan hastaların öncelikli olarak hastane arşivinden dosyaları incelenmiştir. Dosyaları incelenen hastaların arasından takip edilen 309 hastanın monosensitize olduğu belirlenmiştir. Hastaların Hastane Bilgi Yönetim Sisteminden (HBYS) immünoterapi raporları, reçeteleri ve medikal kayıtları incelenerek dışlanma kriterlerine göre 115 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu da daha öncesinde kliniğimize başvurusu olan hastaların medikal kayıtları incelenerek dahil edilme kriterleri göz önüne alınarak 100 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

##### **3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri**

İmmünoterapi grubu için:

- 18-75 yaş arasında olmak
- Monosensitize olmak
- 3 yıl veya daha fazla kesintisiz immünoterapi almış olmak

Kontrol grubu için:

- 18-75 yaş arasında olmak
- Monosensitize olmak
- İmmünoterapi almamış olmak

### **3.2.2. Dışlanma Kriterleri**

Çalışmaya en az birinin varlığı olan kişiler dahil edilmemiştir.

- İmmünoterapi için mutlak kontrendikasyon
- Yarım bırakılmış immünoterapi öyküsü

### **3.3. ÇALIŞMA İŞLEYİŞİ**

Tüm hastaların HBYS sistemindeki medikal kayıtlara ulaşılarak yaş, cinsiyet ve ek hastalık bilgileri not edildi. SİT uygulanmış hasta grubunun immünoterapi öncesi ve tedavi bitimi sonrası hastane vizitindeki total IgE, eozinofil değerleri ile DPT sonuçları kaydedildi. Kontrol grubunda da hastaların ilk ve en son hastane vizitindeki DPT'leri ile total IgE ve eozinofil değerleri kaydedildi. Medulla sisteminden hastaların SİT raporları ve kullandıkları ilaçlar ve tanıları kontrol edilmiştir. Monosensitize hastaların SİT tedavisi sonrası yeni alerjen duyarlılığı gelişimi istatistiksel olarak incelendi. Çalışmamızda kullanılan parametreler iki farklı dönemde değerlendirildi.

#### **3.3.1. Tedavi Öncesi Dönem (T0 Dönemi):**

Bu dönem, SİT grubundaki hastalar için SİT'in başladığı zamanı ifade eder. Kontrol grubundaki hastalar için ise tanının konulduğu ve düzenli medikal tedavinin uygulanmaya başladığı dönemi ifade etmektedir.

#### **3.3.2. Tedavi Sonrası Dönem (T1 Dönemi)**

Bu dönem, SİT grubunda hastalar için yaklaşık 5 yıllık tedavinin bitiminden hemen sonraki dönemdir. Kontrol grubu içinse tanı aldıktan sonraki ortalama 5 yıl sonraki izlem dönemidir. Bu dönemde tekrarlanan DPT'de yeni alerjen duyarlılıkları ve laboratuvar parametreleri açısından değerlendirilmiştir.

### **3.4. TANI VE TEDAVİDE KULLANILAN YÖNTEMLER**

#### **3.4.1. Laboratuvar Ölçümleri ve Kullanılan Ölçüm Kitleri**

Katılımcılardan tetkik edilmiş tüm laboratuvar parametreleri, çalışmanın yürütüldüğü merkez bünyesindeki laboratuvarlarda periyodik bakımları ve güncel kalibrasyonları yapılmış, standardize edilmiş cihazlarda uygun yöntemlerle çalışıldı.

Hemogram parametreleri, Mindray BC-6200 ve BC-6000 model otomatik hematoloji analizörleri (Mindray, Çin) kullanılarak elde edildi.

Total Ig E, BN II model Otomatik Nefelometre Analizörü (Siemens, Almanya) cihazı kullanılarak nefelometrik olarak ölçüldü.

Testler Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Mikrobiyoloji laboratuvarlarında yapılmıştır.

### **3.4.2. Deri Prick Testi**

Deri prick testi, sık karşılaşılan aeroalerjenlere (çim, yabancı ot, ağaç poleni, ev tozu akarları, küf sporları ve hayvan epitelleri) karşı duyarlılığı değerlendirmek amacıyla uygulandı. Testte, ticari olarak temin edilen Allergopharma (Almanya) skin prick ekstrakt solüsyonları kullanıldı. Negatif kontrol olarak serum fizyolojik, pozitif kontrol olarak ise 10 mg/ml histamin solüsyonu tercih edildi. Uygulamanın ardından 20. dakikada test alanları değerlendirildi. Negatif kontrolle karşılaştırıldığında, en az 3 mm çapında papül oluşumu ve beraberinde eritem varlığı pozitif reaksiyon kriteri olarak kabul edildi.

### **3.4.3. Farmakolojik Tedavi**

Hastalar SCİT alıp almamalarına bakılmaksızın, semptomlarının kontrol altına alınması amacıyla EAACI Alerjik Rinit Konsensus Raporu ve GINA kılavuzu doğrultusunda tedavi edildi (18, 53). Tüm hastalara semptomlarına ve eşlik eden astım, konjonktivit gibi ek hastalıkların varlığına göre tedavilerine inhaler  $\beta$ 2-adrenerjik agonistler ve kortikosteroidler, topikal nazal steroidler ve antihistaminikler, oral veya konjonktival uygulanan antihistaminikler ve lökotrien reseptör antagonistleri tek başına veya kombine olarak eklendi.

### **3.4.4. Subkutan İmmünoterapi**

İmmünoterapi solüsyonları, üretici firmanın (Allergopharma– Novo Helissen Depot ve Allergovit, Almanya) önerdiği protokole uygun olarak, başlangıç ve idame dozlarında uygulandı. Alerjen ekstraktları EAACI kılavuzunda önerildiği gibi subkutan yolla kademeli doz artışı ile maksimum toleran dozda 5 yıl uygulandı (54).

### 3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi için “IBM SPSS Statistics v27” programı kullanıldı. Nicel değişkenler için ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler; nitel değişkenler için frekans ve yüzde gibi değerler kullanılarak veriler ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirilmesinde “Shapiro Wilks” testi ve “Box Plot” grafiklerinden yararlanıldı. Normal dağılım gösteren niceliksel iki grup değerlendirmelerinde “Student T” testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki gruba göre değerlendirilmesinde “Mann-Whitney U” testi, grup içi değerlendirmelerde “Wilcoxon Signed Rank” testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise “Ki-Kare” testi kullanıldı. Tüm sonuçlar, %95 güven aralığında ve istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  kabul edilerek değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmamız Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Alerji ve İmmünoloji Kliniği'nde %20,9'u (n=45) erkek, %79,1'i (n=170) kadın olmak üzere toplam 215 hastayla yapılmıştır. Hastaların yaşları 18 ile 70 arasında değişmekte olup; ortalaması 36,35±12,25'tür. Hastalar SİT ve kontrol grubu olarak 2 grupta incelenmiştir. Hastaların %53,5'i (n=115) SİT grubunda, %46,5'i (n=100) kontrol grubundadır. Hastaların demografik özellikleri ve ek hastalıklarının dağılımı Tablo 2'de verilmiştir. Hastaların demografik özellikleri karşılaştırıldığında, cinsiyetleri ve yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

**Tablo 2:** Gruplara göre tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması

		<b>Tüm hastalar (n=215)</b>	<b>SİT alan (n=115)</b>	<b>Kontrol (n=100)</b>	<b>P</b>
Cinsiyet*	Erkek	45 (20,9)	29 (25,2)	16 (16)	a0,098
	Kadın	170 (79,1)	86 (74,8)	84 (84)	
Yaş <sup>#</sup>		36,35±12,25	37,09±12,19	35,5±12,32	b0,344
Komorbidite*	Var	23 (10,7)	9 (7,9)	14 (14)	a0,215
	Yok	192 (89,3)	106 (92,1)	86 (86)	
Rinit*	Var	215 (100)	115 (100)	100 (100)	-
	Yok	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Astım*	Var	67 (31,2)	31 (27)	36 (36)	a0,153
	Yok	148 (68,8)	84 (73)	64 (64)	
Konjonktivit*	Var	47 (21,9)	33 (28,7)	14 (14)	a0,009
	Yok	168 (78,1)	82 (71,3)	86 (86)	

Veriler \*frekans(%) veya <sup>#</sup>ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

<sup>a</sup>Pearson Chi-Square Test, <sup>b</sup>Student-t Test, SİT: Spesifik alerjen immünoterapi.

Araştırmaya katılan hastaların %89,3'ünde (n=192) herhangi bir komorbidite bulunmazken, %10,7'sinde (n=23) bulunmaktadır. Komorbidite dağılımına bakılacak olursa; SİT grubunda 9 hastada hipertansiyon, kontrol grubunda ise 7 hastada hipertansiyon, 3 hastada kontrol altında tutulan romatolojik hastalık (1 hasta SLE, 1 hasta RA, 1 hasta FMF) 1 hastada DM, 3 hastada da Hashimoto olduğu gözlemlenmiştir. Alerjik hastalıklarına bakıldığında hastaların tamamında (n=215) AR mevcut olup, %31,2'sinde (n=67) ek olarak astım, %21,9'unda (n=47) ise ek olarak

konjonktivit görülmektedir. Gruplara göre hastaların komorbiditelerinin olma durumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Gruplar karşılaştırıldığında hastaların astımı olması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). SİT grubundaki hastalarda konjonktivit görülme oranı kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,009$ ;  $p<0,001$ ).

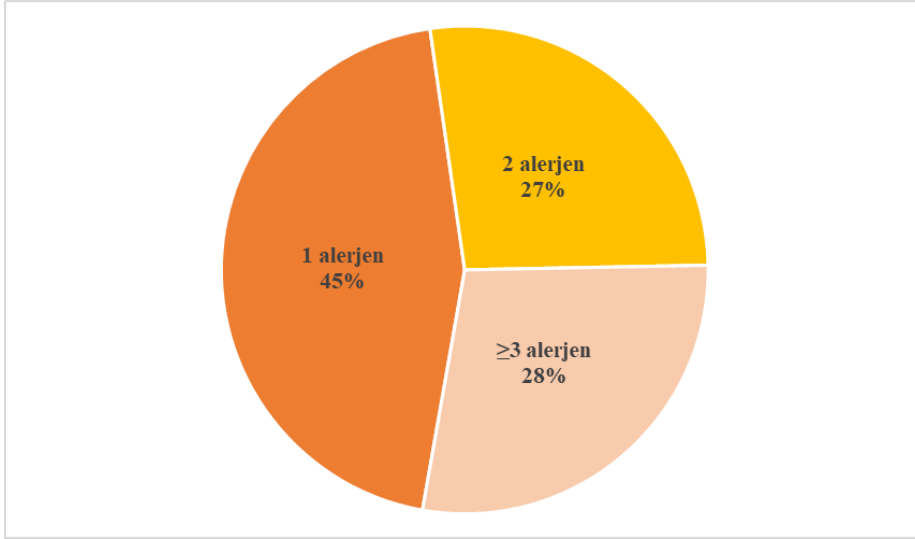
Hastaların T1 dönemindeki DPT'deki yeni alerjen sayısı; %44,8'inde ( $n=30$ ) tek alerjen, %26,9,0'unda ( $n=18$ ) 2 alerjen, %28,4'ünde ( $n=19$ ) 3 veya daha fazla alerjendir (Şekil-5). Hastaların tamamında yeni alerjen duyarlılığı gelişmeyenlerin oranı %68,8 ( $n=148$ ) iken, yeni alerjen duyarlılığı gelişenlerin oranı %31,2'dir ( $n=67$ ). İmmünoterapi alanların %94,8'i ( $n=109$ ) ev tozu akarına yönelik, %5,2'si ( $n=6$ ) diğer alerjenlere yönelik tedavi almıştır. T0 ve T1 dönemindeki hastaların DPT'deki alerjenlerin dağılımı Tablo 3'te verilmiştir.

Araştırmaya katılan hastaların %92,1'i ( $n=198$ ) ev tozu akarına, %6'sı ( $n=13$ ) polene ve %1,9'u ( $n=4$ ) diğer alerjenlere (2 hastada kedi, 1 hastada mantar, 1 hastada hamamböceği) duyarlıdır. Hastaların alerjen duyarlılıklarının ve yeni gelişen alerjen duyarlılıklarının dağılımı Tablo 4'te gösterilmiştir. Hastaların tamamı ( $n=215$ ) tek alerjene duyarlıdır. Kontrol grubunda T0 ve T1 dönemleri arasındaki süre 3 ile 8 yıl arasında değişmekte olup; ortalaması  $4,94\pm 0,74$  yıldır. SİT grubunda ise aradaki süre 5 yıldır.

**Tablo 3:** T0-T1'deki DPT sonuçlarının değerlendirilmesi

Parametre	T0 (n)		T1(n)		Toplam n (%)
	SİT	Kontrol	SİT	Kontrol	
Yeni alerjen gelişimi					
Yok	-	-	87	61	148 (68,8)
Var	-	-	28	39	67 (31,2)
DPT'deki alerjen sayısı					
1 alerjen	115	100	87	61	148 (68,8)
2 alerjen	-	-	10	20	30 (14,0)
≥3 alerjen	-	-	18	19	37 (17,2)
Yeni alerjen sayısı					
1 alerjen	-	-	10	20	30 (44,8)
2 alerjen	-	-	12	6	18 (26,9)
≥3 alerjen	-	-	6	13	19 (28,4)

*DPT: Deri prick testi SİT: Spesifik alerjen immünoterapi*



**Şekil 4:** Hastaların T1'de saptanan yeni alerjen sayısının dağılımı

**Tablo 4:** Gruplarda yeni gelişen alerjen duyarlılıklarının dağılımı

		SİT grubu (başlangıç duyarlılık)			Kontrol grubu (başlangıç duyarlılık)			
		Toplam	ETA	Polen	Toplam	ETA	Polen	Diğer
<b>Kişi sayısı</b>		115	108	7	100	90	6	4
<b>Bir yeni duyarlılık gelişen kişi sayısı</b>		10	10	-	20	18	1	1
<b>Yeni duyarlılık</b>	ETA			-			-	1
	Polen*		2	-	4	1	-	
	Mantar		-	-	5	-	-	
	Kedi/köpek epiteli		2	-	-	-	-	
	Hamam böceği		6	-	9	-	-	
<b>Birden çok yeni duyarlılık gelişen kişi sayısı</b>		18	18	-	19	16	2	1
<b>Yeni duyarlılık</b>	ETA			-			2	-
	Polen*		12	-	24	3	-	
	Mantar		10	-	8	-	-	
	Kedi/köpek epiteli		4	-	3	-	-	1
	Hamam böceği		8	-	3	-	-	1

\*: İlk duyarlılıktan farklı bir alerjen ile gelişmiş, SİT: Spesifik alerjen immünoterapi, ETA: Ev tozu akarı  
Diğer: kedi, köpek, hamamböceği, mantar

Hastalar T0 ve T1 dönemlerinde izlenmiştir ve bu iki dönem arasındaki süre yaklaşık  $4,94 \pm 0,74$  yıldır. T1 döneminde yapılan DPT sonucunda gruplara göre, toplam alerjen sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,032$ ;  $p<0,05$ ). SİT grubundaki hastalarda 1 alerjen görülme oranı kontrol grubundakilerden daha yükseken; 2 alerjen olma oranı daha düşüktür. SİT grubu ve kontrol grubunun T0 ile T1 dönemindeki DPT'lerin sonuçlarının karşılaştırılması Tablo-5 ve Şekil-6'da yapılmıştır. Kontrol grubundaki hastalarda T1 döneminde yapılan DPT'deki yeni alerjen gelişme oranı, SİT grubundaki hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,021$ ;  $p<0,05$ ). Gruplara göre hastaların T1 döneminde yapılan DPT'deki yeni gelişen alerjen sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,043$ ;  $p<0,05$ ). SİT grubundaki hastalarda 1 alerjen görülme oranı kontrol grubundakilerden daha yüksektir. Hastaların izlem sonrası yapılan DPT'de saptanan yeni gelişen alerjen sayısının dağılımı Şekil-6'da verilmiştir.

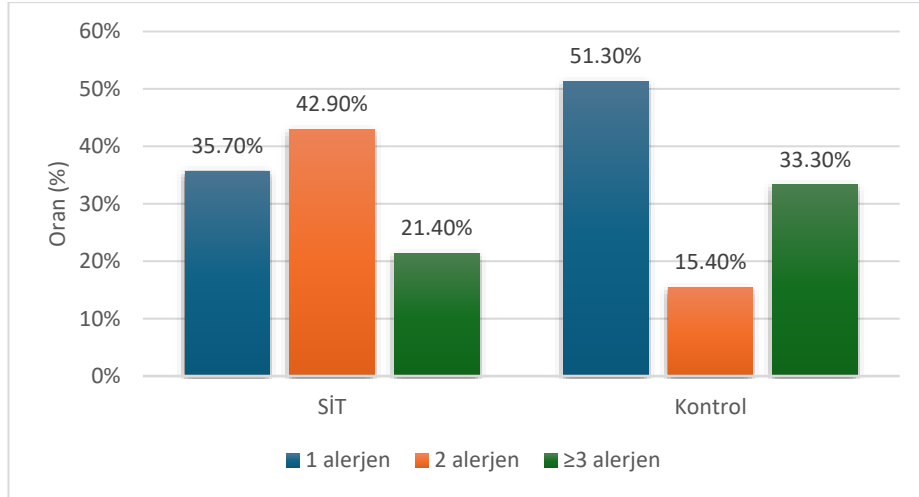
**Tablo 5:** Gruplara göre deri prick test sonuçlarının sayısal karşılaştırılması

		SİT	Kontrol	P
T0'daki alerjen duyarlılığı <sup>&amp;</sup>	Ev tozu akarı	108 (93,9)	90 (90)	<sup>a</sup> 0,289
	Polen	7 (6,1)	6 (6)	
	Diğer <sup>**</sup>	-	4 (4)	
T1'deki alerjen sayısı <sup>&amp;</sup>	1 alerjen	87 (75,7)	61 (61)	<sup>a</sup> 0,032*
	2 alerjen	10 (8,7)	20 (20)	
	≥3 alerjen	18 (15,7)	19 (19)	
T1'deki yeni alerjen gelişimi <sup>&amp;</sup>	Yok	87 (75,7)	61 (61)	<sup>a</sup> 0,021*
	Var	28 (24,3)	39 (39)	
T1'deki yeni alerjen dağılımı (n=67) <sup>&amp;</sup>	1 alerjen	10 (35,7)	20 (51,3)	<sup>a</sup> 0,043*
	2 alerjen	12 (42,9)	6 (15,4)	
	≥3 alerjen	6 (21,4)	13 (33,3)	
T0-T1 arasındaki süre (yıl) <sup>#</sup>		5 (5-6)	5 (3-8)	<sup>c</sup> 0,127

Veriler <sup>&</sup>frekans(%) veya <sup>#</sup>medyan(min-max) olarak verilmiştir.

<sup>a</sup>Pearson Chi-Square Test, <sup>c</sup>Mann Whitney-U Test, \* $p < 0,05$

<sup>\*\*</sup>Diğer: Kedi, köpek, hamam böceği, mantar SİT: Spesifik alerjen immünoterapi



**Şekil 5:** T1'deki deri prick testinde saptanan yeni gelişen alerjen sayısının dağılımı

İmmünoterapi ve kontrol grubundaki hastaların; T0 ve T1 dönemlerindeki total IgE ve eozinofil ölçümlerinin değişimi istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo 6:** Gruplara göre ölçülen laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

			<b>SİT</b> <b>(n=115)</b>	<b>Kontrol</b> <b>(n=100)</b>	<b><sup>c</sup>p</b>
<b>Total IgE</b> <b>(IU/ml)</b>	T0	Med (Min-Maks)	116 (14-1370)	98,7 (4,7-2040)	0,462
	T1	Med (Min-Maks)	91 (16-1430)	95 (17,5-1800)	0,779
		<b><sup>d</sup>p</b>	0,304	0,304	
	Δ	Ort±Ss	-13,87±183,57	19,94±178,9	0,183
<b>Eozinofil</b> <b>(10*3/ml)</b>	T0	Med (Min-Maks)	0,2 (0-1,5)	0,2 (0-1,8)	0,805
	T1	Med (Min-Maks)	0,2 (0-1)	0,2 (0,1-1,8)	0,609
		<b><sup>d</sup>p</b>	0,115	0,118	
	Δ	Ort±Ss	-0,05±0,21	-0,02±0,27	0,668

<sup>c</sup>Mann Whitney-U Test, <sup>d</sup>Wilcoxon Signed-Rank Test\* SİT: Spesifik alerjen immünoterapi. Δ: Değişim

## 5. TARTIŞMA

Spesifik alerjen immünoterapi, alerjik hastalıkların yalnızca semptomatik tedavisini sağlamakla kalmayıp hastalığın doğal seyrini değiştirme potansiyeline sahip tek tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (18, 19, 45). SİT; alerjenlere karşı immün tolerans gelişimini destekleyerek yeni alerjen duyarlılıklarının gelişimini önleyebilme etkisiyle de öne çıkmaktadır(6, 7, 49, 50, 52). Bu koruyucu etkinin, özellikle monosensitize hastalarda ve hastalığın erken döneminde uygulandığında daha belirgin olduğu bildirilmiştir (9). Bu doğrultuda planladığımız çalışmada, monosensitize hastalarda uygulanan SİT' in yeni alerjen duyarlılığı gelişimi üzerindeki etkisi retrospektif olarak değerlendirilmiş olup, SİT'in uzun dönem bağışıklık yanıtı üzerindeki olası katkıları ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Des Roches ve ark. tarafından yayımlanan çalışmada, 44 monosensitize çocuk hasta 3 yıl boyunca izlenmiş ve SİT uygulanan grupta %45, kontrol grubunda ise %100 oranında yeni alerjen duyarlılığı geliştiği bildirilmiştir ( $p < 0,003$ ). Bu bulgular, SİT'in yeni duyarlılıkları önleyici etkisini ortaya koymaktadır (49). Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamız erişkin popülasyonda, daha geniş örnekleme( $n=215$ ) ve retrospektif tasarımla yürütülmüştür. Çalışmamızda SİT grubunda yeni alerjen gelişim oranı %24,3, kontrol grubunda %39 olarak bulunmuştur. Ancak her iki çalışma da SİT'in yeni alerjen duyarlılığını azaltıcı etkisini tutarlı biçimde desteklemektedir.

D'Ambrossio ve ark.'nın retrospektif çalışmasında, 8396 monosensitize erişkin hasta değerlendirilmiş; 4 yıl SİT uygulamasını takiben 3 yıl farmakolojik tedaviyle toplam 7 yıllık izlem yapılmıştır. SİT grubunda polisensitizasyon oranı %26,9, yalnızca ilaçla tedavi edilen kontrol grubunda ise %76,8 olarak bildirilmiştir ( $p < 0,0001$ ). Ayrıca SİT grubunda total IgE ve sIgE düzeylerinde anlamlı düşüş gözlenmiştir ( $p < 0.0001$ ) (6). Bizim çalışmamızda ise daha küçük bir örnekleme ( $n=215$ ) ve yaklaşık 5 yıllık izleme benzer sonuçlar elde edilmiş; ayrıca farklı olarak eozinofil düzeyleri de değerlendirilmiştir. SİT grubunda yeni alerjen gelişimi(%4,3) kontrol grubuna (%39) kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ( $p=0,02$ ). Ancak total IgE düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum, SİT'in total IgE üzerindeki etkisinin izlem süresi ve hasta özelliklerine bağlı olarak farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir.

Eng ve ark. tarafından yürütülen çalışmada; daha öncesinde astım ve/veya AR tanısı bulunan, çim polen alerjisi olan monosensitize 28 çocuk izlenmiştir. SİT'in başlamasından 8 yıl sonra, SİT grubundaki çocukların %61'inde, kontrol grubundaki çocukların ise %100'ünde yeni alerjen duyarlılığı geliştiği bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (55). Bizim çalışmamız daha büyük bir örnekleme yapılmış olup (115'e karşı 28) yeni alerjen gelişimi SİT grubunda %24,3, kontrol grubunda ise %39 oranında saptanmıştır. Ayrıca Eng ve ark.'nın çalışması randomize kontrollü prospektif tasarımıyla, bizim çalışmamız ise retrospektif tasarımıyla yürütülmüştür. Farklı yaş grupları, alerjen türleri ve protokollere rağmen her iki çalışma da SİT'in yeni alerjen duyarlılığını azaltma potansiyelini ortaya koymaları yönünden birbirini desteklemektedir.

Tella ve ark.'nın çalışmasında hem çocuk hem de erişkin yaş grubundan oluşan 100 hasta değerlendirilmiş; 66 hasta SİT ile, 34 hasta ise farmakolojik tedavi ile izlenmiştir. Çalışmanın sonucunda, yeni alerjen gelişimi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (RR = 0,97; %95 GA: 0,72–1,3) (56). Bizim çalışmamız ise retrospektif olarak, daha geniş bir örnekleme ( $n=215$ ) ve ortalama 5 yıllık izlem süresiyle yürütülmüş; SİT grubunda yeni duyarlılık gelişiminin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır ( $p=0,021$ ).

Asero ve ark. tarafından 2004'te yayımlanan çalışmada 691 polen alerjisi olan monosensitize hasta incelenmiştir. Bu hastaların 284'üne 3 yıl boyunca SİT uygulanmıştır. 5 yıllık izlem sonunda, yeni duyarlılık gelişimi, SİT uygulanan hastalarda (132/284; %46), anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (57). Asero ve ark.'nın çalışması yalnızca polen alerjisine sahip hastaları içermekte olup, özellikle huş ağacı ve ragweed polenlerine yönelik yeni alerjen duyarlılığı gelişimini değerlendirmiştir. Ayrıca bu çalışmanın örneklem büyüklüğü bizim çalışmamızdan daha fazladır (284'e karşı 115) ve SİT uygulama süresi de daha kısadır. Öte yandan, bizim çalışmamızda SİT grubunda 108 ev tozu akarına, 7 polen alerjenine duyarlı hasta yer almakta; kontrol grubunda ise 90 ev tozu akarına, 6 polen ve 4 farklı diğer alerjene duyarlı hasta bulunmaktaydı. Bu nedenle hasta profili bakımından daha heterojen bir yapı söz konusudur. Ayrıca bizim çalışmamızda SİT grubunda yeni alerjen duyarlılığı gelişimi anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ( $p=0,021$ ); bu sonuç, Asero ve ark.'nın çalışmasından farklılık göstermektedir.

Di Bona ve ark. tarafından 2017 yılında 18 adet randomize kontrollü çalışmanın incelendiği sistematik derleme yayınlanmıştır. 18 çalışmadan 10'unda SİT'in plaseboya oranla yeni duyarlılıkların ortaya çıkışında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda SİT'in yeni alerjen duyarlılıklarının ortaya çıkışını önlemedeki etkinliğini destekleyen kanıtların, düşük düzeyde olduğu sonucuna varılmıştır (7).

Çalışmamızın sonucunda yalnızca yeni alerjen gelişimi oranı değil aynı zamanda yeni gelişen alerjenlerin sayısı da kontrol grubunda daha yüksek saptanmıştır. İstatistiksel olarak da SİT alan hastalarda yeni gelişen alerjen sayısı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ( $p=0,043$ ). Bu durum; immünoterapinin, immün tolerans mekanizmalarını aktive ederek yeni alerjen duyarlılıklarının gelişimini önleyebileceğine yönelik hipotezi desteklemektedir.

Cevit ve ark. tarafından yayınlanan çalışmada; ev tozu akarına duyarlı astımlı çocuklarda SİT'in immünolojik ve klinik etkileri incelenmiştir. 1 yıl boyunca SİT uygulanan grupta da kontrol grubunda da total IgE düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ( $p>0,05$ )(58). Bizim çalışmamızda ise yaklaşık 5 yıllık izlem süresinde, SİT uygulanan ve kontrol grubundaki hastaların, total IgE düzeylerinde T0 ve T1 dönemleri arasında anlamlı bir değişim saptanmamıştır ( $p=0,304$ ). Ayrıca gruplar arasında da total IgE düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,183$ ). Bizim çalışmamızda ayrıca eozinofil sayıları da değerlendirilmiştir ve eozinofil düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ( $p=0,115$ ).

Akbaş ve ark. tarafından yürütülen çalışmada, AR tanılı 30 hasta değerlendirilmiş; 20 hasta SİT, 10 hasta ise sadece medikal tedavi almıştır. Hastalar 3 yıl boyunca izlenmiştir. Total IgE, sIgE düzeylerinde tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. ( $p>0,05$ ) (59). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da yaklaşık 5 yıllık izlem sürecinde SİT uygulanan hastalarda total IgE düzeylerinde anlamlı bir değişim saptanmamıştır. Ancak çalışmamız daha geniş bir örneklem ( $n=215$ ) ile yapılmış ve yalnızca AR değil, aynı zamanda eşlik eden astım ve konjonktiviti olan hastaları da kapsamıştır.

İnal ve ark. tarafından yayımlanan çalışmada, 4 ve 6 yıl süreyle SİT uygulanan 148 hastada tedavi sonrası total IgE seviyeleri karşılaştırılmış; 6 yıl SİT uygulanan grupta total IgE düzeylerinde anlamlı bir düşüş saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Bu çalışmada,

SİT almayan bir kontrol grubu bulunmamakta olup, yalnızca tedavi süresi farklı iki grup karşılaştırılmıştır(60). Bizim çalışmamızda ise yaklaşık 5 yıllık SİT uygulamasını takiben tedavi öncesi ve sonrası total IgE düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu durum, total IgE düzeylerindeki değişimin SİT süresi, uygulama protokolü ve hasta özellikleri gibi çeşitli faktörlere bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca total IgE düzeyleri çeşitli enfeksiyonlar, paraziter hastalıklar ve sigara kullanımı gibi durumlarda artış gösterebilir(61). Alerjik bireyleri kesin olarak ayırt edebilecek net bir cut-off değeri de tanımlanmamıştır ve klinik durum ve immün tolerans gelişimi ile her zaman doğrudan korelasyon göstermediği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (62–65).



## 6. ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI

Çalışmanın tek merkezli olarak yürütülmesi, hasta grubunun sınırlı bir coğrafi bölgeyi temsil etmesi nedeniyle sonuçların genel popülasyona genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Ayrıca çalışmanın retrospektif tasarımı olması, bazı verilere ulaşamamasına ve olası bilgi eksikliklerine yol açmıştır. Bu nedenle, elde edilen bulguların daha geniş hasta popülasyonlarında ve farklı demografik gruplarda doğrulanması gerekmektedir. İncelenen hasta gruplarında cinsiyet dağılımının homojen olmaması ve kadınların oranının daha yüksek olması yer almaktadır. Bu durum, sonuçların genellenebilirliğini ve cinsiyet açısından karşılaştırılabilirliğini sınırlamaktadır. İzlem süresi yaklaşık beş yıl olmakla birlikte, immünoterapinin yeni alerjen duyarlılıkları üzerindeki uzun dönem etkilerini daha net değerlendirebilmek için daha uzun süreli, çok merkezli ve prospektif tasarımı çalışmalara ihtiyaç vardır. Tüm bu sınırlamalar dikkate alındığında, çalışmamız mevcut literatüre değerli katkılar sunmakta ancak bulguların daha geniş kapsamlı araştırmalarla desteklenmesi gerekliliğini de ortaya koymaktadır.

## 7. SONUÇ

Bu çalışmada monosensitize AR tanılı hastalarda SİT'in, yeni alerjen duyarlılığı gelişimi üzerindeki etkisi retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Beş yıllık takip süresince elde edilen veriler, immünoterapi alan hasta grubunda yeni alerjen gelişme oranının kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğunu göstermiştir. Bu durum, SİT'in sadece mevcut semptomları baskılamakla kalmayıp, aynı zamanda immün tolerans oluşturarak yeni alerjenlere karşı duyarlanmayı önleyebileceğini düşündürmektedir. Çalışma bulguları, immünoterapinin hastalığın doğal seyrini değiştirebilen "hastalık modifiye edici" etkisini destekler niteliktedir. Bununla birlikte, total IgE ve eozinofil düzeyleri gibi klasik laboratuvar parametrelerinin SİT'in etkinliğini belirlemede sınırlı katkı sunduğu sonucuna varılmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda, özellikle monosensitize hastalarda immünoterapinin erken dönemde başlatılmasının, hastalığın ilerleyişini yavaşlatma ve yeni duyarlılıkların gelişimini önleme açısından etkili bir yaklaşım olduğu söylenebilir. Ancak, bu etkinin daha net bir şekilde ortaya konulabilmesi için prospektif, çok merkezli, daha geniş örneklemlili ve sIgE, IgG4 ve IL-10 gibi daha spesifik immünolojik parametreleri de kapsayan çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Lee TH. Allergy: the unmet need. *Clin Med (Lond)* 2003;3(4):303–305.
2. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases. *Allergo J Int* 2014;23(8):28–67.
3. Mailing H -J, Weeke B. Position paper: Immunotherapy. *Allergy* 1993;48(14 Suppl):9–35.
4. Loon L. Prophylactic Inoculation against Hay Fever. *Int Arch Allergy Immunol* 1953;4(4):285–288.
5. Frankland AW, Augustin R. Prophylaxis of summer hay-fever and asthma: a controlled trial comparing crude grass-pollen extracts with the isolated main protein component. *Lancet* 1954;266(6821):1055–1057.
6. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001;31(8):1295–1302.
7. Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, La Piana S, Macchia L, Di Lorenzo G. Efficacy of allergen immunotherapy in reducing the likelihood of developing new allergen sensitizations: a systematic review. *Allergy* 2017;72(5):691–704.
8. Di Lorenzo G, Leto-Barone MS, La Piana S, Plaia A, Di Bona D. The effect of allergen immunotherapy in the onset of new sensitizations: a meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7(7):660–669.
9. Pajno GB. Allergen immunotherapy in early childhood: between Scylla and Charybdis! *Clin Exp Allergy* 2005;35(5):551–553.
10. Silvestri M, Rossi GA, Cozzani S, Pulvirenti G, Fasce L. Age-dependent tendency to become sensitized to other classes of aeroallergens in atopic asthmatic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83(4):335–340.
11. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD, et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(4 Pt 1):558–562.
12. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(6):1485–1498.
13. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(3):621–631.

14. Wise SK, Damask C, Roland LT, Ebert C, Levy JM, Lin S, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023. *Int Forum Allergy Rhinol* 2023;13(4):293–859.
15. Levy ML, Bacharier LB, Bateman E, Boulet LP, Brightling C, Buhl R, et al. Key recommendations for primary care from the 2022 Global Initiative for Asthma (GINA) update. *npj Primary Care Respiratory Medicine* 2023 33:1 2023;33(1):1–13.
16. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015;136(3):556–568.
17. Muraro A, Roberts G, Halken S, Agache I, Angier E, Fernandez-Rivas M, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Executive statement. *Allergy* 2018;73(4):739–743.
18. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018;73(4):765–798.
19. Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72(11):1597–1631.
20. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J* 2014;7(1). doi:10.1186/1939-4551-7-6.
21. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007;119(4):780–789.
22. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2016;137(2):358–368.
23. Durham SR, Shamji MH. Allergen immunotherapy: past, present and future. *Nature Reviews Immunology* 2022 23:5 2022;23(5):317–328.
24. Pavón-Romero GF, Parra-Vargas MI, Ramírez-Jiménez F, Melgoza-Ruiz E, Serrano-Pérez NH, Teran LM. Allergen Immunotherapy: Current and Future Trends. *Cells* 2022;11(2). doi:10.3390/CELLS11020212.
25. Shamji MH, Francis JN, Würtzen PA, Lund K, Durham SR, Till SJ. Cell-free detection of allergen-IgE cross-linking with immobilized phase CD23: inhibition by blocking antibody responses after immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(4). doi:10.1016/J.JACI.2013.05.025.

26. Scadding GW, Calderon MA, Shamji MH, Eifan AO, Penagos M, Dumitru F, et al. Effect of 2 Years of Treatment With Sublingual Grass Pollen Immunotherapy on Nasal Response to Allergen Challenge at 3 Years Among Patients With Moderate to Severe Seasonal Allergic Rhinitis: The GRASS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317(6):615–625.
27. Agache I, Sugita K, Morita H, Akdis M, Akdis CA. The Complex Type 2 Endotype in Allergy and Asthma: From Laboratory to Bedside. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15(6). doi:10.1007/S11882-015-0529-X.
28. Möbs C, Ipsen H, Mayer L, Slotosch C, Petersen A, Würtzen PA, et al. Birch pollen immunotherapy results in long-term loss of Bet v 1-specific TH2 responses, transient TR1 activation, and synthesis of IgE-blocking antibodies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012;130(5):1108-1116.e6.
29. Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszczyk M, Blaser K, et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol* 2003;33(5):1205–1214.
30. Radulovic S, Jacobson MR, Durham SR, Nouri-Aria KT. Grass pollen immunotherapy induces Foxp3-expressing CD4+CD25+ cells in the nasal mucosa. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008;121(6):1467-1472.e1.
31. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organ J* 2015;8(1). doi:10.1186/S40413-015-0063-2.
32. Suárez-Fueyo A, Ramos T, Galán A, Jimeno L, Wurtzen PA, Marin A, et al. Grass tablet sublingual immunotherapy downregulates the TH2 cytokine response followed by regulatory T-cell generation. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(1). doi:10.1016/J.JACI.2013.09.043.
33. Mauri C, Bosma A. Immune regulatory function of B cells. *Annu Rev Immunol* 2012;30:221–241.
34. Wachholz PA, Soni NK, Till SJ, Durham SR. Inhibition of allergen-IgE binding to B cells by IgG antibodies after grass pollen immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003;112(5):915–922.
35. James LK, Shamji MH, Walker SM, Wilson DR, Wachholz PA, Francis JN, et al. Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(2). doi:10.1016/J.JACI.2010.12.1080.

36. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2012(9). doi:10.1002/14651858.CD000133.PUB3.
37. Duchén K, Casas R, Fagerås-Böttcher M, Yu G, Björkstén B. Human milk polyunsaturated long-chain fatty acids and secretory immunoglobulin A antibodies and early childhood allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11(1):29–39.
38. Alhamwe A, Potaczek DP, Grijincu M, Buzan M-R, Zbîrcea L-E, Păunescu V, et al. Prenatal Factors in the Development of Allergic Diseases. 2024. doi:10.3390/ijms25126359.
39. Linna O, Kokkonen J, Lukin M. A 10-year prognosis for childhood allergic rhinitis. *Acta Paediatr* 1992;81(2):100–102.
40. JOHNSTONE, CRUMP. Value of hyposensitization therapy for perennial bronchial asthma in children. *Pediatrics* 1961:39–44.
41. Johnstone DE. Study of the role of antigen dosage in the treatment of pollenosis and pollen asthma. *AMA J Dis Child* 1957;94(1):1–5.
42. D E Johnstone, A Dutton. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children--a 14-year study. *Pediatrics* 1986:793-802.
43. Müller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-Study). *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2002;109(2):251–256.
44. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62(8):943–948.
45. Schmitt J, Schwarz K, Stadler E, Wüstenberg EG. Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: Results from a large retrospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(6):1511–1516.
46. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD, et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(4 Pt 1):558–562.
47. Kjellman N -I M. Natural course of asthma and allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5(6 Suppl):13–18.
48. Van Asperen PP, Kemp AS. The natural history of IgE sensitisation and atopic disease in early childhood. *Acta Paediatr Scand* 1989;78(2):239–245.

49. Roches A Des, Paradis L, Knani J, Hejjaoui A, Dhivert H, Chanez P, et al. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996;51(6):430–433.
50. Pajno GB, Barberio G, De Luca FR, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31(9):1392–1397.
51. Gulen F, Zeyrek D. Development of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy - PubMed. *Asian Pac J Allergy Immunology* 2007:7–11.
52. Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, Karakoc GB, Kendirli SG, Sertdemir Y. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite - PubMed. *J Investig Allergol Clin Immunol* . 2007:85–91.
53. Dubin S, Patak P, Jung D. Update on Asthma Management Guidelines. *Mo Med* 2024;121(5):364.
54. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, Calderón MA, Angier E, Pfaar O, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28(8):728–745.
55. Eng PA, Reinhold M, Gnehm HE. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002;57(4):306–312.
56. Tella R, Bartra J, San Miguel M, Olona M, Bosque M, Gaig P, et al. Effects of specific immunotherapy on the development of new sensitisations in monosensitised patients. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003;31(4):221–225.
57. Asero R. Injection immunotherapy with different airborne allergens did not prevent de novo sensitization to ragweed and birch pollen north of Milan. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133(1):49–54.
58. Resumen ■, Cevit O, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Immunologic and Clinical Effects of Immunotherapy Specific Allergen Immunotherapy: Effect on Immunologic Markers and Clinical Parameters in Asthmatic Children.; 2007.
59. Akbas Y, Saatci R. Alerjik rinitte immünterapi etkinliginin izlenmesinde semptom skoru ve deri testi.; 2003.
60. Ali I, Goksal K, Ozan B, Gulsen D. Long-term allergen-specific immunotherapy correlates with long-term allergen-specific immunological tolerance. *Adv Ther* 2008;25(1):29–36.

61. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010;125(2):S73–S80.
62. Klink M, Cline MG, Halonen M, Burrows B. Problems in defining normal limits for serum IgE. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1990;85(2):440–444.
63. Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, Leuenberger P, Perruchoud AP, Wüthrich B, et al. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Allergy* 1998;53(6):608–613.
64. Bañuelos Arias Adel C. IgE sérica específica e IgE total en el diagnóstico de pacientes con rinitis alérgica perenne [Skin tests, serum specific IgE and total IgE in the diagnosis of patients with perennial allergic rhinitis]. *Rev Alerg Mex.* 2003.
65. Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, Mirakian R, Buckley RJ, Dixon T, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clin Exp Allergy* 2017;47(7):856–889.

