



**T.C.  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ÇOCUK ALLERJİ VE İMMÜNOLOJİ BİLİM DALI**

**SUBLİNGUAL / SUBKÜTAN İMMUNOTERAPİ ALAN  
ASTİM-RİNİTLİ ÇOCUKLARIN 3. YILDA  
KLİNİK VE İMMÜNOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ**

**DR. ELİF KARAKOÇ AYDINER  
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL, 2011**



**T.C.  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ÇOCUK ALLERJİ VE İMMÜNOLOJİ BİLİM DALI**

**SUBLİNGUAL / SUBKÜTAN İMMUNOTERAPİ ALAN  
ASTIM-RİNİTLİ ÇOCUKLARIN 3. YILDA  
KLİNİK VE İMMÜNOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ**

**DR. ELİF KARAKOÇ AYDINER  
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: PROF. DR. İŞİL BARLAN**

**İSTANBUL, 2011**

## ÖNSÖZ

Hayata, hekimlik sanatına ve bilime dair kendisinden pek çok şey öğrendiğim tez danışmanım ve hocam Prof Dr Işıl Barlan'a, prensiplerini ve dürüstlüğünü örnek aldığım büyüğüm ve hocam Doç Dr Cevdet Özdemir'e, bu projenin hayat bulmasında önemli rolü olan hocam Prof Dr Nerin Bahçeciler'e, asistanlığımdan bu yana üzerimde emeği bulunan tüm hocalarıma ve anabilim dalı başkanımız Prof Dr Mustafa Bakır'a, araştırmacı kimliğime katkılarından dolayı Doç Dr Tunç Akkoç'a, mesai arkadaşlarım; Dr Arif Eifan, Dr Sevgi Keleş, Dr Safa Barış, Dr Ahmet Özen, Hülya Sarıçoban, Dr Hasret Çağan, Dr Ayça Kıyıkım, Ayşe Gül İzgi, Ayzer Tevetoğlu ve Özlem Yiğit'e, mesai arkadaşlığının çok üstünde paylaşımlarım olan dostlarım Dr Hacer Aktürk ve Dr Elif Günay'a, burada edindiğim mesleki ve insani birikime olağanüstü katkıları olan hastalarım, halen beni, eşimi ve kızımı yetiştirmekte olan annem ve babama, ailem Ömer ve Yasemin Aydın'er'e

Teşekkür ederim.

ELİF KARAKOÇ AYDINER

Ocak, 2011

## ÖZET

**Giriş:** Allerjen spesifik immünoterapi, allerjik hastalıkların doğal seyrini etkileyebilen tek tedavi seçeneğidir. Bu çalışmada, astım ve/veya rinitli çocuklarda sublingual (SLİT) ve subkütan (SKİT) immünoterapi yöntemlerinin etkinliği tedavinin üçüncü yılında sadece farmakoterapi alanlar ile klinik ve immünolojik açıdan karşılaştırılmaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya ev tozu akarına duyarlı hafif-orta persistan astım ve/veya rinitli 31 (17K, 14E, yaş; 10.01±2.13 yıl) çocuk alındı. Hastaların 9'u SLİT, 12'si SKİT ve 10'u farmakoterapi kullanmaktaydı. Bu olgular tedavi başlangıcında, birinci ve üçüncü yıllarda semptom-medikasyon skorları, görsel astım skalası (VAS), solunum fonksiyon testi (SFT), metakolinle bronş provokasyonu (BPT), allerjen spesifik nazal provokasyon (ASNPT) ve cilt prik testi (SPT) açısından değerlendirildi. Ayrıca aynı zamanlarda immünolojik açıdan total ve spesifik IgE, allerjenle uyarılmış periferik kan mononükleer hücre (PKMH) kültürlerinde ELISA ile IL-4, IL-5, IL-13, IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-17 ve TGF-  $\beta$  bakıldı.

**Bulgular:** Demografik özellikler açısından üç grup benzerdi. Total semptom skoru 1.ve 3. yıllarda hem SKİT hem SLİT gruplarında farmakoterapiye göre anlamlı düşük bulundu. Bu duruma paralel olarak total medikasyon skorlarında 1.ve 3. yıllarda hem SKİT hem de SLİT gruplarında başlangıca göre anlamlı azalma gözlenirken tedavi sonunda her iki grupta da ilaç ihtiyacı farmakoterapiye göre anlamlı düşük bulundu. SLİT, SKİT ve farmakoterapi gruplarında VAS skorunda 1.ve 3. yılda anlamlı azalma gözlemlendi. Ancak 3. yılda VAS skoru sadece SKİT'de farmakoterapiye göre anlamlı düşük saptandı. SPT çapları açısından SKİT ve SLİT'de başlangıca göre anlamlı azalma saptandı. Der p 1 ve Bet v 1 ile uyarılmış



PKMH kùltùrlerinde TGF-  $\beta$  dÙzeyi her ùç grupta da yıllar içinde artarken bu artış sadece SKİT ve SLİT'de istatistiksel anlamlı bulundu. IL-10 dÙzeyi ùç grupta da yıllar içinde azalırken, bu azalma sadece SKİT ve SLİT'de istatistiksel anlamlılığa ulaştı.

**Sonuç:** SLİT, hastaların şikayetlerini, ilaç ihtiyacını ve SPT çaplarını azaltmada SKİT ile benzer etkinlikte, farmakoterapiye gÙre anlamlı şekilde ùstÙn ve yan etki açısından ise gÙvenli bulundu.

**ANAHTAR KELİMELELER:** *Astım, ocuk, Der p 1, ev tozu akarı, IL-10, rinit, sublingual ve subkÙtan immÙnoterapi, TGF- $\beta$ .*

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Specific allergen immunotherapy (SIT) is the only treatment modality to change the natural course of the allergic diseases in childhood. The aim of the present study is to compare sublingual (SLIT), subcutaneous (SCIT) routes of immunotherapy and pharmacotherapy at the end of the 3<sup>rd</sup> year of follow-up in relation to clinical efficacy and immunologic responses.

**Methods:** The study included 31 children (17 girls, 14 boys, mean age $\pm$ SD; 10.01 $\pm$ 2.13 years) with mild persistent asthma-rhinitis mono-sensitized to house dust mites. Twelve patients received SCIT, 9 SLIT and 10 pharmacotherapy for 3 years. At baseline, 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> years of follow-up, patients were evaluated with respect to clinical primary and secondary outcomes, and for production of allergen induced interleukins (IL)-4, IL-5, IL-13, IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-17 and TGF- $\beta$  by ELISA.

**Results:** Total symptom scores (TSS) decreased in SCIT and SLIT groups at 3<sup>rd</sup> year compared to baseline, whereas no change was detected in pharmacotherapy. In addition, SCIT and SLIT groups demonstrated lower TSS compared to pharmacotherapy at 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> years. At 3<sup>rd</sup> year, a reduction in total medication score (TMS) was detected in both SCIT and SLIT groups compared to baseline and pharmacotherapy group. At 3<sup>rd</sup> year of follow-up, a significant reduction in visual asthma score (VAS) for asthma was detected in all groups compared to baseline. Additionally, at 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> years VAS for asthma in both immunotherapy groups were lower than the pharmacotherapy group. At the end of 3 years therapy, skin reactivity to house dust mite was decreased in both immunotherapy groups. Analyses of allergen induced cytokine production showed a significant increase in Der p 1

induced TGF- $\beta$  and a decrease in Der p 1 induced IL-10 at the end of 3 years when compared to baseline.

**Conclusion:** HDM sensitized children with asthma and/or rhinitis treated with either allergen specific subcutaneous or sublingual immunotherapy improved the clinical outcome at 3<sup>rd</sup> year when compared to pharmacotherapy alone.

**KEYWORDS:** *Asthma, children, Der p 1, house dust mites, IL-10, rhinitis, sublingual and subcutaneous immunotherapy, TGF- $\beta$ .*

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AMS</b>	Astım medikasyon skoru
<b>APC</b>	Antijen sunan hücre
<b>ASNPT</b>	Alerjen spesifik nazal provokasyon testi
<b>ASS</b>	Astım semptom skoru
<b>Bet v 1</b>	Rekombinant <i>Betulacea verrucosa 1</i>
<b>BHR</b>	Bronşial hiperreaktivite
<b>BPT</b>	Bronş provokasyon testi
<b>cAMP</b>	Siklik adenozin monofosfat
<b>CO<sub>2</sub></b>	Karbondioksit
<b>D.F.</b>	<i>Dermatophagoides Farinae</i>
<b>D.P.</b>	<i>Dermatophagoides Pteronyssinus</i>
<b>Der p 1</b>	Rekombinant <i>Dermatophagoides Pteronyssinus 1</i>
<b>EAACI</b>	Avrupa allerji ve klinik immünoloji akademisi
<b>EDTA</b>	'Ethylene Diamine Tetraacetic Acid'
<b>ELISA</b>	'Enzyme linked immunosorbent assay'
<b>FEF-25-75</b>	Zorlu vital kapasitenin %25 ile %75'i arasındaki akım hızı
<b>FEV<sub>1</sub></b>	1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm
<b>FVC</b>	Zorlu vital kapasite
<b>FT</b>	Farmakoterapi
<b>GATA-3</b>	'GATA binding protein 3'
<b>GM-CSF</b>	Granülosit monosit koloni stimülasyon faktörü
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	İnterferon gama
<b>Ig</b>	İmmunglobulin
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>İKS</b>	İnhale kortikosteroid
<b>İNS</b>	İntranazal kortikosteroid
<b>IT</b>	İmmünoterapi
<b>LNIT</b>	Lokal nazal immünoterapi
<b>LNIT</b>	Lokal nazal İmmünoterapi
<b>mRNA</b>	Haberci ribonükleik asit
<b>NaCl</b>	Sodyum klorür
<b>NF-kB</b>	Nükleer faktör kB
<b>NKT</b>	Doğal katil T hücreleri
<b>NSBPT</b>	Nonspesifik bronş provokasyon testi
<b>PC<sub>20</sub></b>	FEV <sub>1</sub> 'de %20 düşüşe neden olan provokatif konsantrasyon
<b>PD<sub>20</sub></b>	FEV <sub>1</sub> 'de %20 düşüşe neden olan provokatif doz
<b>PEF</b>	Zirve akım hızı
<b>PKMH</b>	Periferik kan mononükleer hücreleri
<b>RAST</b>	Radyoallergosorbent
<b>RMS</b>	Rinit medikasyon skoru
<b>ROR<math>\gamma</math>t</b>	'RAR-related orphan receptor $\gamma$ t'
<b>RPM</b>	"rate per minute"
<b>RPMI</b>	"Roswell Park Memorial Institute"
<b>RSS</b>	Rinit semptom skoru
<b>SCIT</b>	Subcutaneous immunotherapy

<b>SFT</b>	Solunum fonksiyon testi
<b>SİT</b>	Spesifik immünoterapi
<b>SKİT</b>	Subkütan immünoterapi
<b>SLIT</b>	Sublingual immunotherapy
<b>SLİT</b>	Sublingual immünoterapi
<b>SPSS</b>	'Statistical Package for Social Sciences'
<b>SPT</b>	Cilt prik testi
<b>STAT-6</b>	'Signal transducer and activator of transcription 6
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	"Transforming Growth Factor Beta"
<b>Th</b>	"T helper" yardımcı T hücreleri
<b>TMS</b>	Total medikasyon skoru
<b>Treg</b>	"T regulatuar" düzenleyici T hücreleri
<b>TSS</b>	Total semptom skoru
<b>VAS</b>	Görsel analog skala/Visual analogue scale

## ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1:** Çalışma tasarımı
- Şekil 2:** İmmünoterapi verilme şeması
- Şekil 3:** SLİT, SKİT ve farmakoterapi gruplarında total semptom skoru
- Şekil 4:** SLİT, SKİT ve farmakoterapi gruplarında total medikasyon skorları
- Şekil 5:** İzlem süresinde SLİT grubunda TSS ve TMS’de gözlenen değişim
- Şekil 6:** İzlem süresinde SKİT grubunda TSS ve TMS’de gözlenen değişim
- Şekil 7:** İzlem süresinde FT grubunda TSS ve TMS’de gözlenen değişim
- Şekil 8:** Astıma ilişkin VAS değerlerinin gruplara ve yıllara göre dağılımı
- Şekil 9:** Cilt alerji testinde *Dermatofagoides pteronissinus* (DP) çapları
- Şekil 10:** Cilt alerji testinde *Dermatofagoides farinae* (DF) çapları
- Şekil 11:** Der p 1 ile uyarılmış ortamda TGF- $\beta$  düzeyleri
- Şekil 12:** Bet v 1 ile uyarılmış ortamda TGF- $\beta$  düzeyleri
- Şekil 13:** Der p 1 ile uyarılmış ortamda IL-10 düzeyleri

## TABLÖLAR DİZİNİ

- Tablo 1:** Astımın klinik sınıflaması
- Tablo 2:** Tedavi protokolü (8)
- Tablo 3:** Hastaların demografik bulguları
- Tablo 4:** SKİT, SLİT ve FT gruplarında klinik değerlendirme
- Tablo 5:** SLİT, SKİT ve FT gruplarında solunum fonksiyon parametreleri
- Tablo 6:** SLİT, SKİT ve FT gruplarında laboratuvar testlerin sonuçları

## İÇİNDEKİLER

Önsöz.....	i
Özet.....	ii
İngilizce özet.....	iv
Simgeler ve kısaltmalar.....	vi
Şekiller dizini.....	viii
Tablolar dizini.....	ix
İçindekiler.....	x
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Patogenez.....	3
2.2.1. Enflamasyon.....	3
2.2.2. Havayollarının yeniden yapılanması (Remodelling).....	9
2.3. Tanı.....	9
2.3.1. Öykü.....	9
2.3.2. Fizik muayene.....	10
2.3.3. Tanıya yardımcı testler.....	10
2.3.3.1. Solunum fonksiyon testleri.....	10
2.3.3.2. Bronş provokasyon testi.....	12
2.3.3.3. Atopi varlığını gösteren testler.....	12
2.4. Klinik Sınıflama.....	14
2.5. Tedavi.....	15
2.5.1. Farmakoterapi.....	15
2.5.1.1. Rahatlatıcı ilaçlar.....	15
2.5.1.2. Kontrol edici ilaçlar.....	16
2.5.2. Tedavinin değerlendirilmesi ve izlemi.....	19
2.5.3. Allerjene özgü immünoterapi.....	21
2.5.3.1. İmmünoterapi uygulama yöntemleri.....	22
2.5.3.2. Nazal SİT'in etkinliği.....	22
2.5.3.3. Oral SİT'in etkinliği.....	22
2.5.3.4. Subkütan SİT'nin etkinliği, güvenilirliği ve etki mekanizması.....	23
2.5.3.5. Sublingual SİT'nin etkinliği, güvenilirliği ve etki mekanizması.....	25
3. Gereç ve Yöntem.....	29
3.1. Hastalar ve izlem.....	29
3.2. Astım ve rinit semptom skoru.....	32
3.3. Astım ve rinit medikasyon skoru.....	32
3.4. Astım ve rinit görsel değerlendirme skalası (VAS).....	33
3.5. Solunum fonksiyon testi.....	33
3.6. Bronkodilatatörlü solunum fonksiyon testi.....	33
3.7. Nonspesifik bronş provokasyon testi.....	34
3.8. Allerjen spesifik nazal provokasyon testi.....	34



3.9. Cilt prik testi.....	35
3.10. Spesifik IgE ve kanda eozinofil ölçümü.....	36
3.11. Periferik kandan hücre izolasyonu ve hücre kültürü.....	36
3.12. Allerjene özgü immunoterapi.....	37
3.13. İnhale kortikosteroidler.....	39
3.14. İntranazal kortikosteroidler.....	39
3.15. İstatiksel analiz.....	40
4. Bulgular.....	41
4.1. Klinik açıdan değerlendirme.....	42
4.1.1. Semptom skorlarının değerlendirilmesi.....	43
4.1.1.1. Astım semptom skoru.....	43
4.1.1.2. Rinit semptom skoru.....	43
4.1.1.3. Total semptom skoru.....	44
4.1.2. Medikasyon skorlarının değerlendirilmesi.....	45
4.1.2.1. Astım medikasyon skoru.....	45
4.1.2.2. Rinit medikasyon skoru.....	45
4.1.2.3. Total medikasyon skoru.....	45
4.1.3. Semptom ve medikasyon skorlarının kombine değerlendirilmesi.....	46
4.1.4. Astım ve rinit görsel değerlendirme skalası.....	47
4.1.4.1. Astım görsel değerlendirme skalası.....	47
4.1.4.2. Rinit görsel değerlendirme skalası.....	48
4.1.5. İmmünoterapi ve yan etkiler.....	48
4.2. Laboratuvar testlerin değerlendirilmesi.....	49
4.2.1. Solunum fonksiyon testi parametreleri.....	49
4.2.2. Reversibilite, bronşial ve nazal reaktivite.....	50
4.2.3. Cilt allerji testi.....	50
4.2.4. Spesifik IgE ve kanda eozinofil ölçümü.....	52
4.3. Lenfositlerin ev tozu akarına özgü sitokin salımları; <i>in vitro</i> .....	54
5. Tartışma.....	57
5.1. Klinik etkinlik ve güvenlik.....	58
5.2. Laboratuvar sonuçları.....	60
5.3. İmmunolojik veriler.....	61
6. Kaynaklar.....	66
7. Ekler.....	85
Ek-1: Bilgilendirme ve onam formu.....	85
Ek-2: Etik onay.....	86
Ek-3: Semptom ve medikasyon takip çizelgesi.....	87
Ek-4: Vizüel analog skala.....	88
Ek-5: Allerjen spesifik nazal provokasyon değerlendirme formu.....	89
Ek-6: Sublingual İmmünoterapi.....	90
Ek-7: Subkütan İmmünoterapi.....	92

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Allerjik hastalıklar tüm dünyada, özellikle gelişmiş ve halen gelişmekte olan ülkelerde son iki dekatta prevalansı giderek artan önemli bir sağlık sorunudur (1,2). Solunum yollarının allerjik hastalıklarında tedavi olarak allerjenden kaçınma ile birlikte ilaç tedavileri yaygın olarak kullanılmaktadır (3). Ancak inhalasyonla ya da sistemik olarak uygulanan ilaç tedavileri hastalığın doğal seyrini değiştirememekte sadece semptomları kontrol altına almaktadır. Günümüzde allerjen spesifik immünoterapi (SİT) hastalığın doğal seyrini etkileyebilen tek tedavi seçeneği olarak bilinmektedir (4). SİT, allerjik hastaya duyarlı olduğu allerjeni içeren ekstrenin tekrarlayan ve giderek artan dozlarda verilmesiyle allerjenlerle karşılaşma sonucu ortaya çıkacak semptomları azaltmayı ve tolerans geliştirmeyi hedefleyen uzun süreli bir tedavidir.

Allerjen ile aşılama, ilk kez tıp literatürüne 1911 yılında Noon ve Freeman tarafından bir tedavi seçeneği olarak sunulmuştur (5). İmmunoterapi, uygulanmaya başlandığı ilk günlerden günümüze kadar geçen sürede genel olarak sübkutan olarak uygulanmıştır. Yapılan çalışmalarda oral, dil altı, nazal gibi yollarla lokal immünoterapi de denenmiştir. Lokal immünoterapi ile amaç, yan etkileri en aza indirgenmiş etkili bir hiposensitizasyon sağlamaktır. Bu uygulama yolları ile en az sübkutan immünoterapi (SKİT) kadar etkili immün yanıt oluşturulabildiği, etkili olması yanında uyumun daha kolay olduğu ve ciddi sistemik yan etkilerin olmadığı bildirilmiştir (6). Bu alternatif yöntemlerden sublingual immünoterapinin (SLİT) etkinliği ve güvenilirliği ise plasebo kontrollü çalışmalarla özellikle mevsimsel allerjenlere karşı kanıtlanmıştır. Bunun yanı sıra ev tozu akarına duyarlı solunumsal

allerjisi olan çocuklarda SLİT'in en az SKİT kadar ve her ikisinin de sadece farmakoterapiye göre klinik bulguları ve ilaç ihtiyacını azaltmada tedavinin ilk bir yılında başarılı olduğu bildirilmiştir (7).

Bu çalışmada ise Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji ve İmmunoloji Bilim Dalı tarafından takip edilmekte olan ev tozu akarına duyarlı astım ve/veya rinitli çocuklarda tedavinin üçüncü yılında SLİT ve SKİT'in etkinliği, güvenilirliği ve immünolojik etki mekanizmaları sadece farmakoterapi alanlarla karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Tanım**

Astım çeşitli çevresel allerjenlere/etkenlere karşı oluşan ve genetik faktörlerin de yatkınlıkta rol oynadığı hava yollarının kronik enflamatuar bir hastalığıdır. Birçok hücre ve hücre elementin katıldığı bu enflamasyon astımın en belirgin özelliği olan hava yolu hiperreaktivitesi ile karakterizedir. Bunun sonucunda da tekrarlayan nefes darlığı, hışıltı, göğüste sıkışıklık hissi ve özellikle gece ile sabaha doğru ortaya çıkan öksürük semptomları ile karşımıza çıkar. Bütün bu bulgular akciğerde değişken hava yolu obstruksiyonuna bağlıdır ve şiddetine göre kendiliğinden ya da tedavi ile iyileşmektedir (8).

### **2.2. Patogenez**

Astımı oluşturan temel etmen kronik enflamasyonun varlığıdır. Klinik bulgular değişken ve aralıklı olsa bile aynı durum enflamasyonun varlığı için geçerli değildir. Astım patolojisini hava yollarındaki mukus bezi hipertrofisi, mukus hipersekresyonu, bronş duvarında epitel deskuamasyonu, vazodilatasyon, enflamatuar hücre infiltrasyonu, bazal membranda kalınlaşma, anjiogenez, düz kas hipertrofisi ve hiperplazisi oluşturur ve özetle astım patogenezini enflamasyon ve havayollarının yeniden yapılanması (airway remodelling) gibi iki bileşenden oluşur (9, 10).

#### **2.2.1. Enflamasyon**

Astım patogenezinin enflamasyon bileşeni çeşitli ve yoğun bir enflamatuar hücre infiltrasyonundan oluşur (10). Astım ataklarında ve ciddi astımlılarda *nötrofilik infiltrasyon* saptanmıştır ancak bu hücrelerin patofizyolojik rolleri kesin değildir (11).

*Dendritik hücreler* antijen sunumunda anahtar hücre konumunda görünmektedirler. Hava yolundaki allerjenleri tanıyarak T hücrelerine sunar ve nihayetinde Th2 aktivasyonuna yol açarlar (12).

Allerjenler tarafından yüksek afiniteli IgE reseptörleri aracılığıyla uyarılan *mast hücreleri* salgıladıkları mediatörler yoluyla akut hava yolu cevabında önemli rol oynarlar. Hava yolu düz kasındaki mevcudiyetleri havayolu hiperreaktivitesi ile ilişkilendirilebilir. Aynı zamanda bu hücrelerin kronik astımda havayollarının yeniden yapılanmasına katkıda buldukları düşünülmektedir (13).

Astımın tanımlayıcı özelliklerinden biri de hava yollarında, lenfosit ve mast hücresi gibi hücrelerden açığa çıkan sitokinlerin (IL-5, IL-3, GM-CSF) etkisi ile aktive olan *eozinofillerin* varlığıdır (14). Aktive eozinofiller yoluyla ortaya çıkan bazı proteinler, enzimler, lipid mediatörler ve oksijen radikalleri bronş epitelinin bütünlüğünün bozulmasına ve deskuamasyonuna neden olurlar. Eozinofillerin büyüme faktörü salınımı ile havayolu yeniden yapılanmasında da katkıda bulunmaktadır (15).

*Alveolar makrofajlar* fagositoz yapıp T hücrelere antijen sunarak, düşük afiniteli IgE reseptörleri yoluyla allerjenler tarafından aktive edilip ortama proenflamatuar sitokinler, lipid mediatörler ve kemotaktik faktörler salarak hava yolu enflamasyonuna katkıda bulunurlar (16).

*T lenfositler* bu enflamasyonu yöneten ve düzenleyen hücrelerdir. İmmun yanıtın gelişmesinde ilk basamak, inhalasyon yolu ile alınan allerjenin antijen sunucu hücreler tarafından fagosit edilmek üzere CD4+ T helper hücrelere sunulmasıdır. Bu dönemde Th0 olarak adlandırılan T lenfositler genetik ve çevresel faktörler, sunulan

antijenin ve sunan hücrenin özelliği/yapısı, ortamda bulunan sitokin tipi ve yoğunluğu ile kostimulatör sinyaller gibi birçok etkenin rol oynamasıyla Th1 ve Th2 hücreleri olarak farklılaşırlar. (17).

*Th2 tip lenfositler* allerjik enflamasyonda rol alır. Daha önce de belirtildiği gibi atopik kişilerde allerjenlerin Th0 hücrelere sunumu Th2 tip hücrelerin oluşmasına ve ardından Th2 tip sitokinlerin (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) salınmasına neden olur. Bu tip bir immün yanıtın en belirgin özelliği allerjen spesifik IgE üretimidir. IL-4 ve onunla birçok özelliği benzer olan IL-13 B lenfositlerde izotip dönüşümüne neden olarak bu hücrelerden IgE üretimine neden olurlar. IL-4, Th2 tip hücrelerin oluşumunda da kritik bir role sahiptir. IL-13 aynı zamanda eozinofillerin ve mast hücrelerinin farklılaşmasında ve yaşam sürelerinin uzamasında etkilidir (18, 19). *IL-5*, kemik iliğinde eozinofil yapımını uyarır, havayollarına infiltrasyonunu sağlar ve aktivasyonunda rol alır (20). *IL-9*, mast hücrelerinin farklılaşması için önemlidir ve bronşlarda mukus sekresyonunu indükler (21).

*Th1 tip lenfositler* Th2 hücrelere karşı doğal bir karşı-denge sağlayan hücre aracılı koruyucu bir immün yanıt oluştururlar. Protozoa, bakteri ve virüsler gibi yabancı ajanlarla karşılaşıldığında indüklendikleri gibi gecikmiş tip hipersensitivite, otoimmün hastalıklar ve allograft rejeksiyonundan da sorumludurlar. Karakteristik olarak IL-12 ve IFN- $\gamma$  salgırlarlar (22). *IL-12*, Th1 farklılaşmasını indükler ve IgE sentezini inhibe eder. Allerjik astımlı hastalarda düşük seviyelerde bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır (23). Ayrıca allerjenle duyarlanmış hayvanlarda havayolu eozinofilisini ve hiperreaktivitesini azalttığı görülmüştür (24). *IFN- $\gamma$* , geniş ve farklı bir hücre topluluğu üzerinde immünregulatuvar etkileri olan bir sitokindir. Hücre aracılı immün yanıtı uyarırken allerjik enflamasyonu baskılar. Th2 hücreleri üzerinde

inhibitör etkisi vardır (25). IL-4 tarafından indüklenen IgE sentezinin kuvvetli ve spesifik inhibitörüdür. Havayolu eozinofilisi ve hiperreaktivitesini engeller. Astımlı hastalarda IFN- $\gamma$  üretimi düşük bulunmuş ve bunun hastalığın şiddetiyle uyumlu olduğu görülmüştür (26). Bununla beraber pro-enflamatuar etkiler de gösterebilmektedir. Hava yolu epitel hücrelerini sitokin ve adhezyon molekülleri salınımı için uyarır (27). Astım gelişimi için daima koruyucu olmayıp bazı durumlarda patolojik tarafta yer alabileceğini, kronikleşme sürecine ve efektör faza katkıda bulunabileceğini gösteren çalışmalar vardır (28, 29).

Son yıllarda immünsupresif veya immünmodülatuar etkiye sahip ve sitokin profili Th1 ve Th2 lenfositlerden farklı bir T hücre popülasyonu tanımlanmıştır: *T regulatuar hücreler*; self antijenlere ve allerjenlerin de dahil olduğu çevresel antijenlere karşı immün yanıt oluşumunu engeller, aşırı doku hasarını önlemek için patojenlere karşı oluşan yanıtı da sınırlarlar (30). Hücre-hücre kontaklarına bağlı yolaklar, büyüme faktörleri için yarış, sitotoksinite, inhibitör sitokinler (TGF- $\beta$ , IL-10) salgılamak gibi çeşitli mekanizmaları kullanarak T lenfositleri, antijen sunucu hücreleri ve doğal immüniteyi inhibe ederler (31). Çeşitli gruplara ayrılmışlardır ve bunlardan IL-10 üreten Treg hücrelerin (Tr1 veya IL-10-Treg) özellikle akciğer ve astım immün homeostaziyle ilgili olduğu düşünülmektedir. IL-10, proenflamatuar sitokinlerin sentezini, dendritik hücre maturasyonunu, mast hücre ve eozinofillerin medyatörlerini inhibe eden, Th1 ve Th2 immün yanıtları baskılayan, anti-enflamatuar bir sitokindir (32). Astımlı hastaların akciğerlerinde IL-10 üretimi sağlıklı kontrollere göre azalmıştır. IL-10 düzeyleri ile astım ve allerjik hastalıkların ciddiyeti arasında ters bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır (33, 34).

Son olarak IL-33 ile uyarıldıklarında IL-5 ve IL-13 salgılayan yeni bir T hücre topluluğu (*Th5*) bulunmuştur. IL-33'e bağlı T hücre differansiasyonu STAT-6 (signal transducer and activator of transcription 6) ve IL-4'e ihtiyaç duymaz, 'mitojen-aktive protein kinaz' fosforilasyonu ve NF-κB (aktive B hücrelerde nükleer faktör kapa-kısa zincir çoğaltıcı faktör) bağımlıdır. Bu yeni T hücre popülasyonu (*Th5*) IL-4'den bağımsız olarak havayolu inflamasyonundan sorumludur (35).

Astmatik hastaların bronş biopsilerinde CD4+ T hücrelerinin %60'ını oluşturan bir kısım T hücre grubu daha bulunmuştur. *Doğal öldürücü T* (NKT) hücreler olarak da tanımlanan bu hücrelerin IL-4 ve IL-13 sekrete ettikleri görülmüştür. Nasıl aktive oldukları ve görev aldıkları henüz çalışma aşamasındadır (36).

*Th17 hücreler* enflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda önemli yeri olan yeni bir CD4+ T hücre alt grubu olarak son yıllarda ilgi odağı olmuştur (37, 38). Kronik astımda *Th17*'nin yeri hakkında bilgiler günümüzde kısıtlıdır. Bu hücreler, IL-17, IL-22, IL-23, IL-25 sitokinlerini salgılama kapasitesine sahiptirler. Kronik astımlı hastaların periferik kan, balgam, bronkoalveoler lavaj (BAL), akciğer dokusundaki *Th-17* tipi sitokinlerin yüksek düzeylerde bulunduğu gösterilmiştir. Allerjik hastalarda hava yolu duyarlılığı arttıkça IL-17 düzeyinin arttığı görülmüştür (39). *Th17* hücreler, IL-21 salgılayarak FoxP3 inhibisyonu ile Treg hücrelerin fonksiyonlarını baskılar ve allerjik enflamasyona katkıda bulunur (40).

Naif T hücreleri, IL-12 ile karşılaştıklarında T-bet transkripsiyon faktörü sayesinde *Th1* gelişimi yoluna girer ve IFN-γ düzeyi artar. Naif T hücreleri IL-4 ile karşılaşırsa GATA3 ekspresyonu artar ve *Th2* hücre gelişimi olur. *Th17* hücre



gelişimi ve yayılımı ise, naif T hücrelerin, TGF- $\beta$  ve IL-6 ile karşılaştıklarında IL-21 sitokini sekrete ederek otokrin yolla kendini uyarması ve transkripsiyon faktör ROR $\gamma$ t'nin (retinoid-related orphan receptor gamma) upregüle olmasıyla başlar ve IL-23 yardımı ile Th17 hücrelerin gelişimi tamamlanır. IFN- $\gamma$  (Th1 sitokini) ve IL-4 (Th2 sitokini) Th17 gelişimini önlerler. Günümüzde Th17 hücreler ve IL-17 sitokin salınımının astımdaki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır.

*B lenfositler* allerjen spesifik IgE üretimi açısından önemlidir. IgE sentezi ve regülasyonunda en önemli sitokin IL-4'dür. IL-4 ile IL-4 reseptörü arasındaki etkileşim B hücrelerinin IgE üretimi için gereken izotip çevrimini sağlayan ilk sinyali oluşturur. Bu sinyal aktive T hücreleri üzerindeki CD40 ligandının (CD40L) gösterimine yol açar (41). Aynı zamanda IgE için öncül mRNA olan  $\epsilon$  mRNA'nın transkripsiyonuna ve epsilon sınıfına çevrimini başlatır. Antijenle temastan sonra B hücre yüzeyinde beliren CD40 antijeni, T hücre yüzeyindeki CD40 ligandına (CD40L) bağlanarak IgE izotip çevrimi için gereken ikinci sinyali oluşturur. B ve T hücreleri arasındaki etkileşimi güçlendiren T hücre yüzeyindeki CD28 kofaktörü ve onun ligandı olan B7-1 (CD80)'in ilişkisi T hücresi yaşam süresi ve sitokin salınımı üzerine etki ederek Th<sub>2</sub> yönünde farklılaşmada ve IgE üretiminde rol alır (29). Ayrıca IL-4 etkisi ile T hücre yüzeyinde CD23 gösterimi artar, B hücresindeki ligandı CD21 ile bağlanarak, IL-4 ve IL-13 eşliğinde B hücresinden allerjen spesifik IgE yapımı gerçekleşir (42).

*Havayollarının yapısal hücreleri (epitel, endotel ve düz kas hücreleri)* de enflamasyona çeşitli şekillerde katkıda bulunurlar. Enflamatuar mediatörler üretir, bazı kemokinler salgılayarak enflamatuar hücrelerin havayollarına göçünü sağlarlar (43). Endotel hücreleri, bu enflamatuar hücrelerin dolaşımdan havayolu

interstisyumuna geçişini sağlamak için yüzeylerini adhezyon molekülleri salgılar (44). Ayrıca havayolu hücreleri GM-CSF gibi bazı sürvi faktörleri üreterek enflamasyon alanında enflamasyon hücrelerinin ömrünü uzatırlar (45).

### **2.2.2. Havayollarının Yeniden Yapılanması (Remodelling)**

Havayolu epitel hücrelerinin hasarlanması ve koruyucu bariyer görevini kaybetmesiyle birlikte bronş duvarı yapıları çevresel antijenlere/allerjenlere açık hale gelir. Bu durum hem enflamatuvar hem de yapısal hücrelerin çeşitli büyüme faktörleri salgılamasına neden olur ve bunun sonucunda anjiogenez, düz kas hipertrofisi ve hiperplazisi, bazal membran kalınlaşması ve fibrozis meydana gelir (46). Bronşlarda düz kas kitlesinin artmasıyla havayolu çapı daralır ve bronkokonstriktör uyarılara daha fazla bir kuvvetle yanıt verilir. Bu, bronş duyarlılığının artması demektir. Havayollarının yeniden yapılanmasında önemli rol oynayan sitokin ve enzimler TGF- $\beta$ , epidermal growth faktör ve matriks metalloproteinazlarıdır (47).

## **2.3. Tanı**

Astıma özgü kesin tanı koydurucu bir immünolojik, biyolojik ya da fizyolojik gösterge henüz bulunamamıştır. Bu nedenle astım tanısı hastanın şikayetleri, aile hikayesi, risk faktörleri, labaratuvar bulguları ve tedaviye yanıtı bir bütün olarak değerlendirilerek konur.

### **2.3.1 Öykü**

Aralıklarla gelen öksürük, nefes darlığı, hışıltı ve göğüste sıkışıklık hissi astımı düşündüren klasik şikayetlerdir. Bu şikayetlerin allerjen maruziyeti sonrasında oluşması, mevsimsel seçicilik göstermesi ve aile öyküsünde astım/atopi varlığı tanıya

yardımcı olur. Astım tanısını kuvvetle destekleyen diğer bazı önemli klinik ipuçları vardır. Bunlar, semptomlarda değişkenlik; asemptomatik ara dönemlerin olması; geceleri şikayetlerin artması; egzersiz, duman, soğuk hava, kuvvetli kokular, çok gülme/ağlama gibi nonspesifik irritan ve tetikleyicilerle şikayetlerin ortaya çıkması ve astım tedavisine yanıt alınmasıdır. (8)

### **2.3.2 Fizik muayene**

Kliniği değişken ve ataklarla gelen bir hastalık olduğundan astımın asemptomatik dönemlerinde fizik muayene bulguları normal olabilir. Hasta atak döneminde ise en sık saptanan fizik muayene bulgusu havayolu obstrüksiyonu sonucu ortaya çıkan hışıltı/vizing'dir. Ancak bazı hastalarda havayolu obstrüksiyonu olmasına rağmen normal solunumda hışıltı duyulmayabilir ve ancak zorlu ekspiryum yaptırıldığında ortaya çıkabilir. Ciddi astım ataklarında da hışıltı duyulmayabilir (sessiz akciğer). Ancak bu gibi durumlarda atağı ve ciddiyetini gösteren takipne, siyanoz, taşikardi, yardımcı solunum kaslarının kullanılması, konuşmada güçlük, akciğerde hava hapsi bulguları gibi başka belirteçler vardır (8). Ayrıca astımlı bir hastada eşlik eden rinit ve/veya sinüzit ile ilişkili bulgular da saptanabilir.

### **2.3.3 Tanıya yardımcı testler**

#### **2.3.3.1 Solunum fonksiyon testleri**

Astımın tanı, derecelendirme ve takibinde objektif değerlendirme olanağı sağlayan testlerdir. Solunum fonksiyonlarının üç özelliği astım için tipik kabul edilir: Havayolu obstrüksiyonu olması ve bunun değişken olması (zaman içinde düzelme ve/veya kötüleşme gösterebilmesi), havayolu obstrüksiyonunun geri dönüşümlü olması ve bronş aşırı duyarlılığının olması.

*Spirometre* değişik solunum manevraları sırasında akciğere giren ve çıkan havanın lmdr. Efor bağımlı bir test olduğundan aynı hastaların yaptığı test sonuçlarında büyük değişkenlikler olabilmektedir. Beş yaş üzeri çocuklara uygulanabilen bu testin tekniği uygulama öncesinde çok iyi anlatılmalı ve üç kez yaptırılarak en yüksek değer dikkate alınmalıdır. Bir spirometre cihazında yirmiden fazla spirometrik değişken llebilmekle birlikte astım tanı ve izleminde genellikle dört parametre incelenir: FVC (maksimal bir inspirasyondan sonra zorlu bir ekspirasyonla çıkarılan hava hacmi), FEV1 (zorlu ekspirasyonda ilk saniye içinde çıkarılan hava miktarı), PEF (ekspiratuar zirve akım hızı), FEF 25-75 (zorlu vital kapasitenin %25'i ile %75'i arasındaki ortalama akım). PEF'in büyük bronşlar, FEV1'in büyük ve orta çaplı bronşlar, FEF 25-75'in ise orta ve kk çaplı bronşlar hakkında fikir verdiği kabul edilmektedir. Hastanın sonucu değişik yaş, cins, boy ve ırkı olan sağlıklı kişilerden elde edilen normal değerlerle kıyaslanır ve bu beklenen değerin yüzdesi olarak ifade edilir. Havayollarında daralmayı gösteren en iyi lm FEV1/FVC oranıdır. Bu oran sağlıklı çocuklarda genellikle >0,90, erişkinlerde ise >0,75-0,80'dir. Daha düşük değerler havayolu obstruksiyonuna işaret eder. Bir hastanın testinde bronkoobstruksiyon saptandığında bu obstruksiyonun bronkodilatör ile geri dönüşümlü olup olmadığının tespiti gerekir. Bu test sonucunda FEV1'de %12 veya 200 ml ve üzerinde artış olması astımın en önemli özelliklerinden olan reverzibilitenin varlığını gösterir. (8, 48, 49).

*Peak flow metre* ile PEF lm astım tanısında ve izleminde çok faydalıdır. Taşınabilir, ucuz ve hastaların evde kullanabileceği pratik cihazlardır. PEF lmleri hastaların kendi cihazlarıyla yaptıkları en iyi değerlerle karşılaştırılmalıdır. Astım

tanısı koymada, astım kontrolünü sağlamada ve izleminde, kişinin astım semptomlarına sebep olan çevresel faktörlerin tanınmasında faydalıdır (8).

### **2.3.3.2 Bronş provokasyon testi**

Spesifik ve nonspesifik uyarılara karşı hava yollarının kolay ve daha fazla bronkokonstriktör yanıt vermesi astımın karakteristik özelliklerindedir ve bronş hiperreaktivitesi (BHR) olarak isimlendirilip derecesi bronkoprovokasyon testleri ile ölçülür. Kistik fibroz, allerjik rinit, bronşiektazi, kronik obstruktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetersizliği gibi diğer hastalıklarda, ve hatta bazen genel popülasyondaki asemptomatik kişilerde de görülebilir. Bu nedenle astım için sensitivitesi yüksek ancak spesifitesi sınırlı bir testtir (50). Havayollarının metakolin gibi direkt veya mannitol gibi indirekt uyarılara karşı verdiği bronkokonstriktör cevap spirometre ile ölçülür. Sonuçlar başlangıç FEV1 değerini %20 düşüren provokatör ajanın dozu (PD20) veya konsantrasyonu (PC20) olarak ifade edilir (51).

### **2.3.3.3 Atopi varlığını gösteren testler**

Atopi, allerjen maruziyeti sonrası genetik olarak IgE oluşturma eğilimi şeklinde tanımlanır ve astım için kanıtlanmış, önemli bir risk faktörüdür (52, 53, 54, 55). Atopik/nonatopik astım oranı konusunda ortak bir görüş yoktur. Ancak çeşitli çalışmalarda atopik astımlı hastaların oranının %30 ila %60 arasında olduğu bildirilmektedir (56, 57, 58). Astım ve allerji arasındaki bu kuvvetli ilişkiden dolayı solunumsal yakınmaları olan bir hastada atopinin ve diğer atopik hastalıkların varlığının gösterilmesi hastanın astım olma ihtimalini kuvvetlendirir. Bu amaçla geliştirilmiş testler ayrıca hastanın duyarlı olduğu allerjenleri belirleyerek kaçınması

gereken çevresel risk faktörlerini de göstermiş olur ve astım kontrolünün sağlanmasını kolaylaştırır.

Bu amaçla pratikte en çok kullanılan testler *allerjen prik deri testleridir*. Perkutan olarak uygulanan allerjenler eğer hasta daha önce bu allerjenlere karşı duyarlanmışsa deri mast hücreleri yüzeyinde bulunan spesifik IgE'ye bağlanır. Mast hücre granüllerinde depolanan medyatörlerin salınmasıyla tip 1 hipersensitivite reaksiyonu oluşur ve bunun sonucunda deride eritem/endurasyon gelişir. Basit, hızlı, düşük maliyetli ve yüksek sensitiviteye sahip bir yöntemdir, her yaşta uygulanabilir. *Serum allerjen spesifik IgE* ölçümü ise allerjene karşı oluşmuş özgün IgE düzeyini ölçmektedir. Cilt testi için hasta ile uyum sağlanamıyorsa, hikaye ve deri testi sonuçları arasında uyumsuzluk varsa, dermografizmi olan çocuklarda, deri testi için uygun olmayan allerjenler söz konusu olduğunda uygulanır. Herhangi bir yolla spesifik IgE pozitifliği saptanan ancak asemptomatik kişiler de mevcut olduğundan belirtilen testlerin pozitif bulunması mevcut durumun bir allerjik hastalık olduğunu söylemek için yeterli değildir. Bu pozitifliklerin bir anlam ifade etmesi için öyküde ilgili allerjene maruziyet sonrası semptomların oluştuğu bilgisi olmalıdır (8, 59).

Kan eozinofil düzeyinin yüksek olması allerjik hastalıklarda olduğu gibi diğer pek çok hastalıkta da görülebilir. Varlığı tek başına allerjik hastalık tanısı için yeterli olmadığı gibi olmaması da bu tanıyı dışlamaz. Astımlı hastalarda kan eozinofil sayısının yüksek olması enflamasyonun devam ettiğini gösterir ve relaps için risk faktörü olarak kabul edilir (60). Nazal eozinofili (> %10) ise IgE aracılı allerjik rinitin varlığını gösteren bir belirteçtir ve deri testi pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur (61).

## 2.4. Klinik Sınıflama

Astımın şiddetine göre yapılan böyle bir sınıflandırma hasta ilk kez değerlendirildiğinde tedavinin planlanması için yararlıdır. Ancak tedavi başlandığında semptomların sıklığı azalabileceğinden ya da süreç içinde farklı etkenlerle artabileceğinden astım şiddetinin derecesi değişkendir. Bu nedenle son rehberlerde sınıflamanın (Tablo 1) henüz tedavi başlanmamış hastalarda veya bir çalışmaya dahil edilecek hastaların sınıflandırılmasında kullanılması tavsiye edilmiştir (8).

**Tablo 1:** Astım klinik sınıflaması (8)

ASTIM SINIFLAMASI
İntermittan
<ul style="list-style-type: none"><li>• Gündüz semptom &lt;1 /hafta</li><li>• Gece semptom &lt;2/ay</li><li>• Normal aktivite</li><li>• FEV1 veya PEF &gt;%80 / PEF /FEV1 değişkenliği &lt;%20</li></ul>
Hafif persistan
<ul style="list-style-type: none"><li>• Gündüz semptom , haftada 1'den fazla fakat günde 1'den az</li><li>• Semptomlar, aktivite veya uykuyu etkiler</li><li>• Gece semptom &gt;2/ay</li><li>• FEV1 veya PEF &gt;%80 / PEF /FEV1 değişkenliği &lt;%20-30</li></ul>
Orta persistan
<ul style="list-style-type: none"><li>• Semptomlar günlük</li><li>• Semptomlar, aktivite veya uykuyu etkiler</li><li>• Gece semptom &gt;1/hafta</li><li>• Günlük kısa etkili inhale <math>\beta</math>2 agonist ihtiyacı</li><li>• FEV1 veya PEF %60-80 / PEF /FEV1 değişkenliği &gt;%30</li></ul>

### Ağır persistan

- Semptomlar günlük
- Sık noktural semptomlar
- Fiziksel aktivite kısıtlı
- FEV1 veya PEF%60 / PEF /FEV1 değişkenliği>%30

## 2.5. TEDAVİ

### 2.5.1 Farmakoterapi

Astım tedavisinde ilaçlar çok büyük çoğunlukla inhaler yolla verilir. Her yaştaki çocuk uygun cihaz ve eğitimle inhaler yolla ilaç alabilir. Farklı yaş grupları için çeşitli cihazlar geliştirilmiştir. Her çocuk için en uygunun bulunup eğitiminin hassasiyetle verilmesi ilaç tedavisinin ilk ve en önemli basamağıdır.

#### 2.5.1.1 Rahatlatıcı ilaçlar

*Kısa etkili inhaler  $\beta$ 2 agonistler* mevcut en etkili bronkodilatörlerdir. Semptomların giderilmesinde oldukça etkin ve güvenilir ilaçlardır. Ancak altta yatan enflamatuvar olaylar üzerinde önemli bir etkisi yoktur. Sıklık AMP düzeylerini artırıp potasyum kanallarını açarak havayolu düz kaslarında gevşemeye neden olurlar. Ayrıca mikrovasküler permeabiliteyi azaltmak, mast hücre degranulasyonunu inhibe etmek, mukosilyer temizliği artırmak gibi diğer bazı fonksiyonlarının olduğu da bilinmektedir. Salbutamol ve terbutalin kısa etkili  $\beta$ 2 agonistlerdir; etkileri hemen başlar 4-6 saat sürer. Lüzum halinde ya da egzersizle indüklenen bronkostroksiyondan korunmak amacıyla egzersizden 0,5-2 saat önce kullanılırlar (62). Tüm yaşlardaki çocuklar için akut astım atağında ilk tercih edilen ilaçlardır (8).



Yan etkileri arasında kas tremorları, hiperglisemi, hipokalemi, ajitasyon, taşikardi, hipertansiyon sayılabilir. Uzun süreli kullanımında taşiflaksi gelişebilir (59).

*İnhale antikolinergikler* çocuklarda astımın uzun süreli tedavisinde önerilmemektedir (63).

### **2.5.1.2 Kontrol edici ilaçlar**

Astım semptomlarının kontrolünü sağlamak ve bu kontrolü devam ettirmek amacıyla uzun süreli günlük kullanılan ilaçlardır. Havayolu enflamasyonunu azaltırlar. Koruyucu, profilaktik veya idame tedavisi olarak da bilinirler.

*İnhale kortikosteroidler*, günümüzde astım semptomlarını kontrol altına alan ve enflamasyonu azaltan en etkili ilaçlar olup tüm yaşlardaki çocuklar için önerilen ilk seçenek astım tedavisidir (8).

Kortikosteroidler hedef hücrenin sitoplazmasında bulunan glikokortikoid reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterirler. Bu reseptörleri aktive ederek bazı hedef genlerin transkripsiyonunu direkt veya indirekt olarak düzenlerler. Proenflamatuar sitokinleri, kemokinleri, enflamatuar enzimleri ve adhezyon moleküllerini kodlayan enflamatuar genlerin transkripsiyonunu azaltırlar. Öte yandan lipokortin 1 (lipid mediatörlerin salınımını azaltan antiinflamatuvar bir protein),  $\beta$ 2 adreno reseptörler, nötral endopeptidaz (bronkokonstriktör ve enflamatuar peptidleri parçalayan enzim), IL-10, IL-12 gibi antiinflamatuvar molekülleri kodlayan genlerin transkripsiyonunu arttırırlar. GM-CSF, IL-5 gibi sitokinlerin yapımını azaltmak yoluyla dolaşımdaki eozinofillerin sayısını, yaşam süresini, degranulasyonunu ve kemik iliğinde yapımını azaltırken eozinofil apoptozunu arttırırlar. Bronş mukozasında bulunan mast hücre, dendritik hücre ve lenfosit sayısını azaltırlar. T

lenfositlerden ve makrofajlardan enflamatuar sitokin salınımını azaltırlar. Vazokortin isimli proteinin sentezini artırarak mikrovasküler permeabilityi önlerler. Çeşitli direkt ve indirekt etkilerle mukus sekresyonunu inhibe ederler (64,65).

Kortikosteroidler bahsi geçen bu çeşitli yollar aracılığıyla kronik havayolu enflamasyonunu baskılar ve böylece BHR'nin de azalmasına neden olur. Ancak uzun süredir İKS tedavisi alan ve klinik semptomları kaybolmuş hastalarda bile altta yatan enflamasyonun halen aktif olabileceği gösterilmiştir. Benzer şekilde İKS ile uzun süreli tedavi sonrası spesifik ve nonspesifik uyaranlar ile tetiklenen havayolu aşırıduyarlılığı da tamamen normale dönmeyebilir. Buna sebep olarak kortikosteroidlerin kronik enflamasyonu tamamen ortadan kaldıramaması ve hava yolundaki yapısal değişikliklere etki edemiyor olması gösterilmektedir (64-66).

Klinik etkilerine bakıldığında İKS tedavisinin astımlı çocuklarda semptom skorlarını,  $\beta_2$  agonist kullanımını, egzersize bağlı şikayetlerin sıklığını, akut atak sayısını, hastaneye başvuru sıklığını anlamlı olarak azalttığı, solunum fonksiyonu parametrelerini ve hayat kalitesini ise anlamlı olarak arttırdığı görülmektedir (67-69). Semptom kontrolü ve akciğer fonksiyonlarındaki iyileşme 1-2 hafta gibi kısa sürelerde sağlanmakta iken BHR'de maksimum etkiye ulaşabilmek için daha uzun süreli tedavi ve daha yüksek dozlar gerekebilir (67). İKS tedavisi kesildiğinde hastaların bir kısmında astım kontrolü bozulmakta diğer bir kısmında ise uzun süreli remisyon devam etmektedir (70-72).

İnhale kortikosteroidler yan etkileri açısından incelendiğinde karşımıza ilk olarak büyüme üzerine olan etkileri çıkmaktadır. Günlük 100-200 mcg inhaler steroid dozlarının büyüme üzerine olumsuz etki yaptığına dair çalışma yoktur. Yüksek

dozlarda tüm İKS'ler büyüme geriliği yapabilir. Ancak yüksek dozlara ihtiyaç gösteren ciddi astımlılarda hastalığın bizzat kendisinin de büyüme geriliği yapabileceği unutulmamalıdır. Büyümeleri etkilenen çocukların daha geç bir yaşta da olsa potansiyel nihai boylarına ulaştığı gösterilmiştir (73). İKS'lerin kemik mineral dansitesine negatif etkileri olduğu ya da kırıklara yol açtığı gösterilememiştir. Ancak çocukları tepe kemik mineral dansiteye ulaştıkları yaşa kadar takip eden prospektif çalışma yoktur (8, 74). Yüksek dozlarda İKS'lerin hipotalamo-hipofizo-adrenal aks fonksiyonu üzerinde küçük değişiklikler yaptığı saptanmıştır, ancak bunların kliniğe yansımalarıyla ilgili bilgi yoktur. Çok yüksek dozlarda kullanımda adrenal krize sebep olduğu bildirilen vakalar vardır (8 75). Lokal yan etkilerinden oral kandidiyazis eş zamanlı antibiyotik kullanımı, yüksek doz, sık doz aralıkları ve inhaler cihazın çeşidine bağlı olarak nadiren de olsa görülmektedir. Kullanım sonrası ağzı çalkalamak faydalıdır (76). Ses kısıklığı ise plasebo ile eşit oranda görülmüştür (77).

*Lökotrien modifiye edici ilaçlar* ülkemizde henüz mevcut olmayan lipooksijenaz inhibitörleri (zileuton) ve lökotrien reseptör antagonistlerinden (montelukast, zafirlukast) oluşmaktadır. Tüm seviyelerdeki astımlılarda klinik fayda göstermesine karşın genel olarak bu etkileri düşük doz inhaler steroidlerden daha azdır (78). Egzersizle indüklenen bronkokonstriksiyonda alındıktan sonra saatler içinde kısmi koruma sağladığı bildirilmiştir. Düşük doz İKS ile kontrol altına alınamayan astımda tedaviye eklenmeleri halinde klinik olarak orta düzeyde fayda sağlarken atakları da azalttığı bildirilmektedir. (78-80). Çocuklarda önemli bir yan etki bildirilmemiştir (8).

*Uzun etkili inhaler  $\beta_2$  agonistler*, orta doz İKS ile astımı kontrol altına alınamayan 5 yaş üstü hastalarda tedaviye eklenebilir. Solunum fonksiyonlarında

iyileştirme sağladığı gösterilmiş olmasına rağmen atak hızını, rahatlatıcı ilaç kullanımını ve semptomları azaltmada aynı durum söz konusu değildir. Tek doz alındığında egzersizle indüklenen bronkokonstriksiyonu birkaç saat engellemektedir. Uzun etkili  $\beta_2$  agonistlerin mutlaka yanlarında uygun dozda İKS ile birlikte tercihen aynı cihaz içinde kullanılmaları önerilmektedir (8, 81-83).

*Teofilin*, monoterapi olarak ya da İKS'lere eklenmek suretiyle 5 yaş üstü çocuklarda etkili oldukları gösterilmiştir. İKS'lerle tedavi edilen ciddi astımlılarda tedaviye eklenmesinin astım kontrolünü artırdığı ve idame steroid dozunun azaltılmasını sağladığı bildirilmiştir Ancak teofilininin etkinliği düşük doz İKS'lerden daha azdır (8, 84, 85).

Omalizumab, rekombinant monoklonal anti IgE antikorudur olup IgE aracılı hastalıkların tedavisi için üretilmiştir. Serbest IgE'ye yüksek affiniteli IgE reseptörlerinin bağlandığı yerden bağlanarak mast hücre ve diğer efektör hücrelerle temasını ve sonucunda oluşacak IgE aracılı enflamasyonu engeller. Birkaç kontrollü çalışmada standart ilaç tedavisinin önerilen maksimal dozlarıyla kontrol altına alınamayan allerjik astımlı hastalarda etkinliği ve güvenliği gösterilmiş ve uluslararası tedavi rehberlerine girmiştir (8, 86, 87).

### **2.5.2. Tedavinin değerlendirilmesi ve izlemi**

Astımın tanımında bulunan değişkenlik (varyabilite), ağırlığının kişiden kişiye veya aynı kişide zaman içinde değişiklik gösterebilme özelliğine işaret eder. Buna uygun olarak hastalığın ağırlığına göre ilaç çeşidi ve dozu ayarlanır ve bu yöntem basamak tedavisi olarak isimlendirilir (Tablo 2).

**Tablo 2:** Tedavi protokolü (8)

1.basamak	2.basamak	3.basamak	4.basamak	5.basamak
<i>Hasta Eğitimi ve Çevresel Kontrol</i>				
<i>İntermittan</i>	<i>Hafif persistan</i>	<i>Orta persistan</i>	<i>Ağır persistan astım</i>	
gerektiğinde kısa etkili $\beta$ 2 agonist	<i>Birini seç</i>	<i>Birini seç</i>	<i>Birini veya daha fazlasını ekle</i>	<i>Birini veya ikisini ekle</i>
	Düşük doz İKS	Düşük doz İKS + uzun etkili $\beta$ 2 agonist	Orta veya yüksek doz İKS + uzun etkili $\beta$ 2 agonist	Oral steroid (en düşük doz)
	Lökotrien reseptör antagonisti	Orta veya yüksek doz İKS	Lökotrien reseptör antagonisti	Anti-IgE tedavisi
		Düşük doz İKS + Lökotrien reseptör antagonisti	Teofilin	
		Düşük doz İKS + Teofilin		

Mevcut tedaviyle 3 ile 6 aydır kontrol altına alınmış bir hastada basamak inilir. Amaç, ilaç yan etkilerini ve maliyeti azaltmak için en düşük dozlar ile kontrolü sağlayabilmektir. Basamak tedavisinin temelini hastanın ağırlığına göre arttırılıp azaltılan İKS'ler oluşturur. Henüz tedavi almamış hastaların tedavisine genellikle 2. basamaktan başlanır. Ancak hastanın semptomları tümüyle kontrolsüz bir astımı işaret ediyorsa tedaviye 3. basamaktan da başlanabilir. Tüm basamaklarda lüzüm halinde kısa etkili  $\beta$ 2 agonistler verilir. Ancak bunların düzenli kullanımı (>2 kez/hafta) bir üst basamağa çıkılmasını gerektirir. Tüm basamaklarda hastalık kontrolden çıktığında kısa süreli sistemik steroid verilir (8). Genellikle hasta takibinin 3 aylık aralıklarla yapılması uygundur. Alevlenme sonrasında ise 2 hafta-1 ay içinde kontrole çağrılmalıdır.

### **2.5.3 Allerjene özgü immünoterapi**

Allerjik hastalıkların doğal seyri üzerine etkili tedavi seçeneği olan allerjen spesifik immünoterapinin (SİT) temel prensibi, artan miktardaki allerjeni vererek allerjenle karşılaşma sırasında bireyde gelişen semptomların önlenmesine dayanır. İnhalan allerjenlerle ve arı venomu ile yapılan spesifik immünoterapinin endikasyonları ve izlenmesi gereken kuralları belirleyen rapor 2006 yılında European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)'nin immünoterapi grubu tarafından yayınlanmıştır (88).

#### **Allerjen spesifik immünoterapi endikasyonları:**

- IgE aracılıklı mekanizmalarla ortaya çıkan hastalıkların tedavisi için kullanılır.
- Sorumlu allerjene maruziyet sonrası hastadaki klinik bulguların ortaya çıkması.
- Bir ya da bir kaç allerjene karşı duyarlanmış olması.
- Mevsim uzunsa veya ard arda birçok polen mevsimi ile karşı karşıya kalıyorsa.
- Hastanın uzun süreli farmakolojik tedaviye yeterli yanıt vermemesi.
- Uzun süre farmakolojik tedavi almak istemeyen hastalarda.
- Farmakolojik tedavi ile istenmeyen yan etkiler oluştuğunda.

#### **Allerjen spesifik immünoterapi kontraendikasyonları:**

- Allerjik hastalık ile ciddi otoimmün hastalık veya malignensi olması.
- Ağır astım olan hastalarda ( $FEV1 < \%70$ ).
- Ciddi atopik dermatit.
- Beta-bloker tedavisi kullananlar.
- Hastanın uyum probleminin olması, ciddi bir psikiyatrik hastalığının bulunması durumlarında SİT başlanamaz.

Spesifik immünoterapi'ye hastalığın erken dönemlerinde başlanmasının aşağıda yer alan avantajları olabileceği kabul edilmektedir. Öte yandan 5 yaş altındaki çocuklarda özellikle subkütan yolla SİT başlanması önerilmemektedir (89, 90):

- Kronik inflamasyonun azaltılmasından öte engellenmesi,
- Var olan allerjik hastalığın daha kötüye gitmesinin engellenmesi (örneğin rinitli hastada astım gelişiminin engellenmesi),
- Yeni duyarlılıkların gelişmesinin engellenmesi mümkün olabilir.

Klinik semptomlardaki düzelmeyi sürdürecekt immünoterapi süresi halen bilinmemektedir. Birçok klinisyen tedaviye cevap veren hastalar için 3-5 yıllık tedavi önermektedir. Bununla birlikte immünoterapinin ne zaman kesileceği hastaya göre belirlenmelidir (88).

#### **2.5.3.1. İmmünoterapi uygulama yöntemleri:**

#### **2.5.3.2. Nazal SİT'nin etkinliği:**

Lokal nazal SİT (LNİT) subkütan yoldan uyguladığımız antijen dozunun 100 katı kadar yüksek dozdaki antijenin nazal yoldan uygulanması ile gerçekleştirilmektedir. Bugüne kadar yapılan 16 çift kör plasebo kontrollü çalışmada rinitteki klinik etkinliğinin iyi olduğu gözlemlenmiştir (91). LNİT özellikle erişkin, polen allerjisi olanlarda SKİT'e alternatif olarak seçilmektedir.

#### **2.5.3.3. Oral SİT'nin etkinliği:**

Oral immunoterapi yöntemiyle yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmaların çoğunda allerjik rinitli hastalarda etkinliği saptanmamıştır (88). Bazı gastrointestinal

yan etkiler bildirilmiş ve bunların doza bağılı olarak artış gösterdiği saptanmıştır (92, 93). Bu nedenle günümüzde tercih edilmemektedir.

#### **2.5.3.4. Subkütan SİT'nin etkinliği, güvenirliliği ve etki mekanizması:**

Elimizdeki farmakolojik ajanlar etkin semptomatik tedavi sağlamaktadır. Spesifik immünoterapinin farmakolojik tedaviden en önemli farkı hastalığın doğal seyrine etki edebilme potansiyeline sahip olmasıdır.

**Etkinlik:** Allerjik rinit ve astım olan hastalarla yapılan kontrollü çalışmalarda SKİT'nin etkin olduğu gösterilmiştir (94). Rinokonjuktivitteki etkinliği araştıran bir meta-analizde Ross ve arkadaşları prospektif, tek-kör veya çift-kör, plasebo kontrollü olarak yapılmış 16 araştırmanın sonuçlarını incelemişlerdir. On beş araştırma SKİT'i allerjik rinit tedavisinde etkin bulmuştur (95). Yakın bir zamanda yayınlanan Cochrane derlemelerinde 3188 astımlı olguda yapılan 75 araştırmanın sonuçları incelenmiştir. SKİT'in astımda etkin olduğu, özellikle semptom skorlarında ve ilaç ihtiyacında azalmayı sağladığı ve spesifik olmayan bronş aşırı duyarlılığını azalttığı belirtilmiştir (96). Astım, rinokonjuktivit ve venom allerjisinde SKİT'in etkinliğinin derecesi "A" olarak belirlenmiştir (97). Bir kaç çalışmada allerjik rinitlilerde üç yıllık çimen polenine karşı yapılan SKİT'in etkisinin 6-12 yıl sonra bile devam ettiği gösterilmiştir (98, 99). Çok merkezli olarak yapılan PAT çalışmasında da çimen ve/veya huş ağacı allerjisi olan rinokonjuktivitli çocuklarda SKİT uygulanmasının astım gelişimine engel olduğu Moller ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (100, 101). Des Roches ve arkadaşları ev tozu akarı allerjisi bulunan astımlı çocukları SKİT alan ve almayanlar şeklinde karşılaştırdığında SKİT alan grupta IT'nin yeni sensitizasyonları önlediğini göstermişlerdir (102).



**Güvenlik:** SKİT'nin majör riski anafilaksidir. Calderon ve arkadaşları (103) tarafından yapılan SKİT ile ilgili sistematik derlemede, toplam 14085 enjeksiyondan % 0.13'ünde adrenalin gerektiren ağır sistemik yan etki rapor edilmiştir. SKİT uygulanan hastanın astım (104) ve çimen poleni duyarlılığı (105) olması sistemik reaksiyonlar için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

**Etki mekanizması:** SKİT'nin etki mekanizmaları hem karmaşıktır hem de kullanılan allerjene, tedavi protokolü ve aşılama kullanılan yola göre değişebilir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda SİT'nin ortak etki mekanizmasının doğal allerjen ile karşılaşma sonucu gelişen dendritik, T ve B hücre cevabının modifiye edilmesine bağlı olduğunu göstermektedir (106). Bu konuda yapılan birkaç çalışmada dendritik hücrenin SİT ile uyarılması sonucu T hücre yanıtının T reg (IL-10) yanıtına doğru kaydırılması (107, 108), böylelikle allerjen-spesifik IgE yanıtını ve allerjik semptomlardan sorumlu inflamatuvar hücrelerin etkisini baskılamak üzerinden meydana geldiği ileri sürülmektedir (109, 110).

Periferik kan mononükleer hücreden ve hedef organda yapılan çalışmalarda SKİT uygulamasından sonra IL-4, IL-5 ve IL-13 salınımının azaldığı, IFN- $\gamma$  salınımının arttığı ve T hücre immün yanıtının TH2 tipten TH1 tipe doğru kaydığı öne sürülmüştür (111, 112). Bazı çalışmalarda spesifik allerjen uyarısından sonra sitokin salınımında IL-4 yapımının değişmediği ancak sadece IFN- $\gamma$  üreten T hücrelerinde artış olduğu gösterilirken, bazı çalışmalarda ise IL-4 ve IL-5 salınımındaki azalmaların yanı sıra IFN- $\gamma$  düzeyinde artış olmadığı gözlemlenmiştir (113, 114). IL-10 ve TGF- $\beta$  üreten T regülatuar hücrelerin de immünoterapinin etki mekanizmasında yeri olduğu gösterilmiştir. Jutel ve arkadaşları da astımlı ve rinitlilerde ev tozu akarı ile İT sonrası Th1 (IFN- $\gamma$ ) ve Th2 (IL-5, IL-13)

sitokinlerinde azalma, ve artmış IL-10 ve TGF- $\beta$  cevabını göstererek, SKİT'nin CD4+CD25+ T hücrelerinde antijene özgü baskılayıcı aktiviteyi indüklediğini göstermişlerdir (115). SİT sırasında artan IL-10'un total ve spesifik IgE'yi baskıladığı, IgG4'ü artırdığı gösterilmiştir (116). Bunun sonucunda IL-10 hem allerjene özgü T hücre anejisi oluşturarak allerjene tolerans geliştirmekte, hem de IgE/IgG4 çapraz regülasyonunu sağlamaktadır (117). Ayrıca salgılanan allerjen spesifik IL-10'un mast hücrelerin aktivasyonunu ve IL-5 salınımını baskıladığı ve bunlara ait mediatörlerin salınımını azalttığı gösterilmiştir (118).

#### **2.5.3.5. Sublingual SİT'nin etkinliği, güvenilirliği ve etki mekanizması:**

**Etkinlik ve Güvenlik:** Polen ve ev tozu akarına duyarlı allerjik rinit ve astım hastalarında yapılan çift-kör, plasebo-kontrollü sublingual immünoterapi (SLİT) çalışmalarında bu immünoterapi yönteminin etkinlik derecesinin 'A' olduğu gösterilmiştir (97).

Marcucci ve arkadaşlarının yaptığı çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada yaşları ortalama 8.5 yıl olan 24 çocuğun 13'üne ev tozu akarı ile SLİT, 11'ine plasebo 1 yıl süreyle uygulandığında aktif tedavi alan hastaların semptom skorlarında düzelme, nazal spesifik IgE düzeylerindeki spontan artışta baskılanma saptanmıştır (119). Tari ve arkadaşları ev tozu akarı allerjisi olan 5-12 yaşlarındaki astımlı ve rinitli çocukların 18 ay süreyle SLİT kullananlarında astım skorunun %40, rinit skorunun ise %43 oranında düştüğünü gözlemlemişlerdir (120). Yine diğer bir çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada ortalama 24 yaşlarında 60 hasta 2 yıl süreyle ev tozu akarı ile dilaltı-yutma SİT veya plasebo tedavisi uygulanmak üzere randomize edilmişlerdir. Tedavinin sonunda allerjen-spesifik IgE düzeylerinde ve deri testi

sonuçlarında gruplar arasında fark bulunmazken konjunktival provokasyon testinde allerji semptomları geliştiren doz SLİT grubunda anlamlı oranda artmış, SLİT'in yan etkisi olarak 2 hastada göz kaşıntısı, bir hastada ise dilde ve gingivada kaşıntı gelişmiştir (121).

Marmara Üniversitesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalında yürütülen bir çalışmada ise ev tozu akarı allerjisi bulunan astımlı çocuklarda 6 ay süreyle SLİT kullanımı sonrasında astım ve  $\beta$ 2 kullanım skorları, intranazal steroid ihtiyacı, astım atağı sayıları, plasebo grubundaki çocuklara kıyasla anlamlı düşük bulunmuştur (122). Bilim Dalı'mızda yürütülen diğer çalışmada ise ev tozu akarına duyarlı astımlı çocuklarda SLİT kullanımının birinci yılından sonra astım semptomlarını kontrol etmek için gerek duyulan günlük İKS dozunun ve yıllık kullanım süresinin anlamlı azaldığı, 3 yıllık takip sonunda ise İKS dozu ve İKS'nin yıllık kullanım süresinin sadece farmakoterapi kullananlara kıyasla anlamlı az olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, ev tozu akarına duyarlı persistan astımlı çocuklarda SLİT'in İKS ihtiyacını azalttığını ve hatta hastaların büyük bir çoğunluğunda ortadan kaldırdığını göstermektedir (123).

Erişkin ve çocuklarda SLİT'in allerjik rinitte kullanımı ile ilgili yayınlanan iki önemli meta-analizde, rinit semptomlarında ve ilaç kullanımında SLİT sonrası istatistiksel anlamlı azalma olduğu sonucuna varılmıştır (124, 125). Calamita ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yayınlanan Cochrane derlemesinde 25 SLİT çalışmasının sonuçları incelenmiştir. Toplam 1706 astımlı hastanın SLİT'ye verdikleri yanıtın değerlendirildiği çalışmada astım semptomlarındaki azalma ve astımda ilaç kullanımı incelendiğinde SLİT ile istatistiksel anlamlı olmayan iyileşme saptanmıştır. Ancak tüm allerjik semptomlar ve semptom+ilaç skoru birlikte ele

alındığında düzelme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (126). Ayrıca her iki meta-analiz çalışmasında ciddi yan etki görülmediğinden bu tedavi yöntemi etkinliği yanında emniyetli olarak da kabul edilmektedir.

Literatürde çocukluk yaş grubunda SLİT ile SKİT'in prospektif olarak klinik etkinliğini karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Erişkinde uzun dönem SİT tedavisini prospektif olarak karşılaştıran 2 çalışma mevcuttur. Mungan ve arkadaşları SLİT, SKİT ve plasebo kullanan ev tozu akarına duyarlı astımlı ve rinitli hastaları prospektif olarak karşılaştırmışlardır. İlaç skoru her iki immünoterapi yönteminde de azalmıştır. Prik testinde deri cevabı SKİT kullananlarda belirgin olarak azalmıştır (127). Diğer çalışmada ise huş ağacı poleni allerjisi bulunan allerjik rinitli 48 erişkinde çift kör, plasebo kontrollü olarak 3 yıl boyunca SKİT/SLİT/plasebo tedavisi verilmiştir. Her iki immünoterapi yönteminde de plaseboya göre anlamlı düzeyde klinik düzelme saptanırken, etkinlik açısından iki immünoterapi grubu arasında fark bulunmamıştır. (128).

**Etki mekanizması:** Günümüzde SLİT'in etki mekanizması henüz tam anlamıyla açıklığa kavuşmamıştır (129). SLİT'in etkinliğinin allerjenin lokal olarak oral mukoza'ya temas etmesi sonucunda ortaya çıktığı kabul edilmektedir (130). Bu süreçte oral Langerhans hücrelerinin (dendritik hücreler) allerjeni bölgesel lenf bezlerine sunup burada allerjik yanıtı baskılayıcı tipteki T hücrelerini uyararak immünolojik yanıtın gelişmesine yol açtığı düşünülmektedir (131). Sublingual uygulama sonucunda ortaya çıkan etki mekanizmasını aydınlatabilmek amacıyla radyoaktif Iodine<sup>123</sup> ile işaretlenmiş allerjen uygulanmıştır. Bu çalışma allerjenin mukozada uzun süre kalabildiğini ve sistemikten çok lokal mukozal immün yanıtın rol aldığını göstermektedir (132).

Sublingual immünoterapi etki mekanizmasının SKİT'e benzediği düşünölmektedir. Sublingual yoldan uygulamanın sonrasında allerjenin bölgesel lenf bezlerine sunulduğu, burada blokan IgG antikor üretimi, özellikle de IgG4 tipi antikor üretiminin meydana geldiği kabul edilmektedir (133, 134). SLİT sonrası allerjen spesifik IgG4 seviyesinde artma ve eozinofil göcü ve aktivasyonunun baskıladığını gösteren çalışmaların yanında (135, 136, 137), sistemik T hücre yanıtı, spesifik IgE ve sitokin seviyelerinde her hangi bir değişimin olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (138, 139, 140). Regülatuar T hücrelerin IL-10 ve TGF- $\beta$  üretimi ile allerjik immün cevabı baskıladığı düşünölmektedir (97). IL-10 total ve allerjene özgü IgE seviyelerini baskılarırken, spesifik IgG4 üretimini de arttırır. Buna paralel olarak TGF- $\beta$ , IgA üretimine neden olur (141, 142). Yakın bir zamanda çocuklarda polen allerjeni ile yapılan bir çalışmada, düşük ve yüksek doz polen ekstresi ile SLİT verilmiş ve yüksek doz alan hastalarda IL-5 seviyeleri baskılanırken, TGF- $\beta$  gösteriminin mRNA düzeyinde arttığı gösterilmiştir (143).

Literatürde erişkinlerde sublingual ve subkütan İT yöntemlerinin klinik sonuçlarını karşılaştıran sadece 2 tane prospektif çalışma yayınlanmıştır (127, 128). Çocukluk çağında ise sublingual ve subkütan İT yöntemlerini klinik ve immünolojik olarak 1 yıl süreyle prospektif olarak kontrol grubu ile karşılaştıran sadece bir çalışma bulunmaktadır (7).

Bu çalışmada ise sadece ev tozu akarına duyarlı astımlı ve/veya rinitli çocukların randomize olarak SKİT, SLİT ve sadece farmakoterapi grupları olacak şekilde; 3 paralel grupta açık, kontrollü ve prospektif 3 yıl süreyle prospektif izlenerek immünoterapi yöntemlerinin klinik ve immunolojik etkinliklerinin karşılaştırmalı olarak araştırılması amaçlanmıştır.

### 3. GEREÇLER VE YÖNTEM:

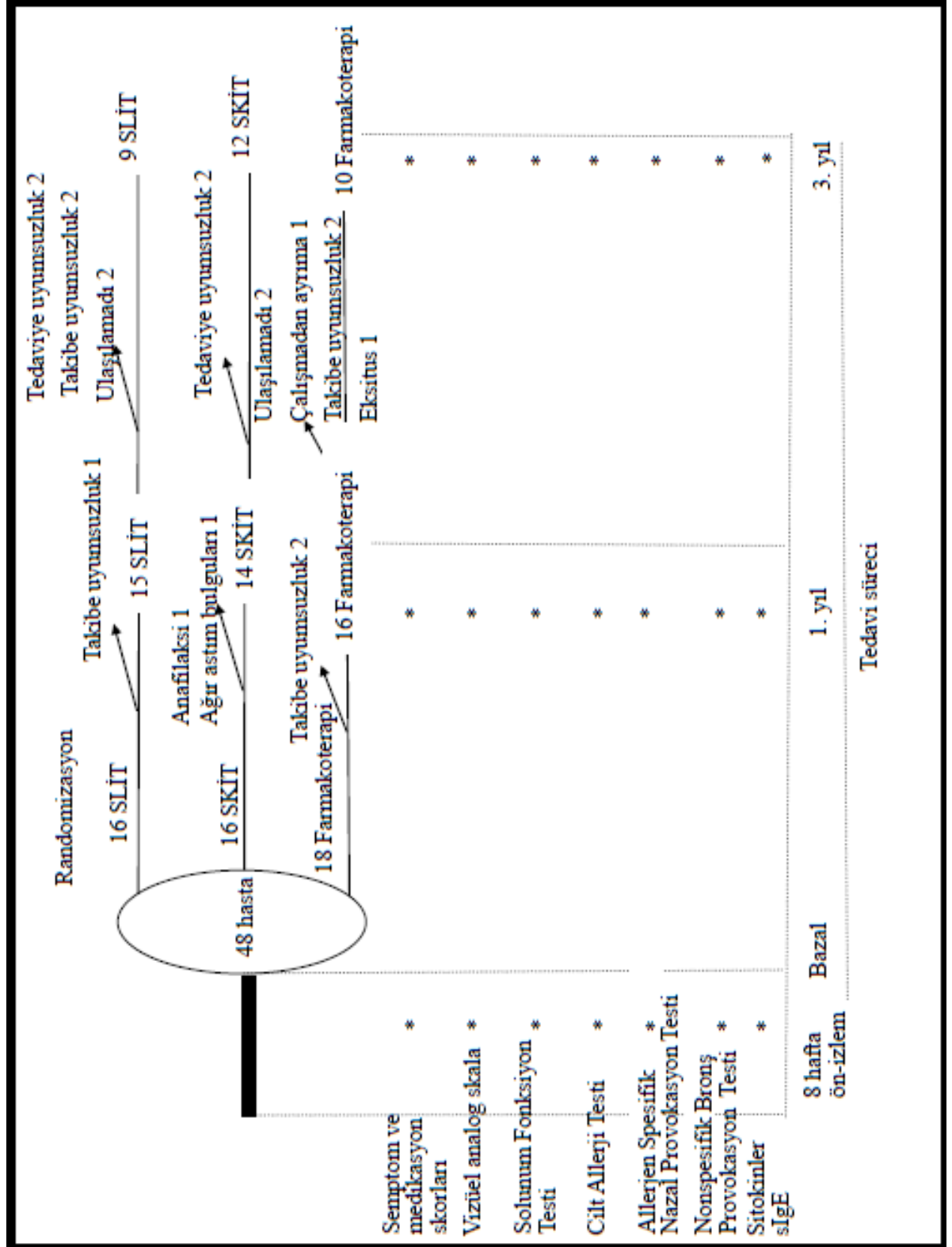
#### 3.1. Hastalar ve İzlem:

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı tarafından en az bir yıldır hafif-orta persistan astım ve/veya rinit tanısı ile izlenmekte olan ve sadece ev tozu akarına (*Dermatophagoides farinae* ve *Dermatophagoides pteronyssinus*) karşı duyarlılığı bulunan 5–15 yaş arasındaki 48 çocuk çalışmaya dahil edildi. Açık ve kontrollü olarak **Grup-I**: Subkütan immünoterapi (SKİT) ve farmakoterapi alanlar; **Grup-II**: Sublingual immünoterapi (SLİT) ve farmakoterapi alanlar; **Grup-III**: Sadece farmakoterapi (FT) alanlar olmak üzere randomize edilerek 3 yıl süreyle izlenmiştir. Çalışma tasarımı Şekil 1’de özetlenmektedir.

Çalışmaya alınan çocukların ebeveynlerinden yazılı bilgilendirilmiş onam (Ek-1) alınmıştır. Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından **09.2010.0057** protokol ile onay almıştır (Ek-2).

Çalışmaya alınma kriterlerine uyan hastalara spesifik immünoterapi başlanmadan önce, tedavi ve takibin 1. ve 3. yıllarında 3 ay süre ile semptom ve ilaç kullanım kayıtları ve skorları, görsel analog skalası (visual analog skala-VAS), cilt allerji testi (SPT), solunum fonksiyon testi (SFT), metakolinle nonspesifik bronş provokasyon testi (NSBPT), allerjene spesifik nazal provokasyon testi (ASNPT), serum total IgE, spesifik IgE düzeyi ve kanda eozinofil ölçümleri ve periferik kan mononükleer hücrelerinin (PKMH) Der p 1 ve Bet v 1 uyarımı sonrasında ELİSA yöntemi ile IL-4, IL-5, IL-13, IL-10, IL-17 (sadece 3. yılda), IFN- $\gamma$ , ve TGF- $\beta$  sitokin düzeylerinin analizleri uygulandı. Çalışma düzeninin özeti Şekil 1’de sunulmaktadır.

Şekil 1: Çalışma tasarımı ve değerlendirme parametreleri



### **Çalışmaya alınma kriterleri:**

- En az 2 yıldır Bilim Dalımızda hafif-orta persistan astım (8) ve/veya rinit (144) tanısı ile takipte olması
- Beş yaşından büyük ve 15 yaşından küçük olması
- Allerjen cilt prik testinde ve/veya spesifik IgE ölçümlerinde sadece ev tozu akarları *Dermatophagoides farinae* ve *Dermatophagoides pteronyssinus*' a karşı duyarlı olması
- Ev tozu akarına karşı gerekli çevresel önlemlerin alınmasına ve uygun teknik, dozda ve 1 yıl süreyle inhale kortikosteroid tedaviye rağmen astım semptomların kontrol altına alınmaması
- Önceden allerjene spesifik immünoterapi almamış olması
- FEV1 değerinin %80'in altında olmaması
- Çalışmaya katılmaya onam vermiş olması

### **Çalışmadan dışlanma kriterleri:**

- Ağır astım varlığı (FEV1 < % 60)
- Tedavi ve takip kriterlerine uyumsuzluk
- Eşlik eden kronik hastalık varlığı
- Ağır atopik dermatit varlığı
- Multi- allerjen duyarlılığı



### **3.2. Astım ve Rinit Semptom Skoru:**

Hastalar öksürük, hışıltı ve nefes darlığını içeren astım semptomlarını ve burun akıntısı, tıkanıklığı, kaşıntısı ve hapşırığı içeren rinit semptomlarını takip formuna 0'dan 3'e kadar rakamla skorlayarak günlük olarak kaydettiler (0: semptom yok, 1: hafif, 2: orta, 3: ağır). Günlük astım semptom skoru (ASS) astımla ilgili skorların ortalaması, rinit semptom skoru (RSS) da burunla ilişkili skorların ortalaması alınarak hesaplandı. Total semptom skoru (TSS) ise ASS ve RSS'nin toplamı olarak hesaplandı. Hastaların semptomları, kullandıkları ilaçları ve bunların dozlarını kaydettikleri günlük takip formu Ek-3'de sunulmuştur. Bu değerlendirmeler tüm hastalara bazalde, 1. ve 3. yıllarda 3 aylık çizelgeler üzerinde yapıldı.

### **3.3. Astım ve Rinit Medikasyon Skoru:**

Günlük inhale kortikosteroid (İKS) dozu ve ihtiyaç anında kullanılan  $\beta_2$  mimetik dozu izlem süresinde ve çalışma boyunca günlük olarak hastalar tarafından kaydedildi. Hastanın  $\beta_2$  agonist ihtiyacı olduğunda dozuna bakmaksızın bir puan verildi. İn hale ve intranazal kortikosteroid kullanılan her gün için de 2 puan verildi. Toplam medikasyon skoru (TMS) ise astım medikasyon skoru (AMS) ve rinit medikasyon skorunun (RMS) toplamı olarak hesaplandı. Hastaların semptomları, kullandıkları ilaçları ve bunların dozlarını kaydettikleri günlük takip formu Ek-3'de sunulmuştur. Bu değerlendirmeler tüm hastalara bazalde, 1. ve 3. yıllarda 3 aylık çizelgeler üzerinden yapıldı.

### **3.4. Astım ve Rinit Görsel Değerlendirme Skalası (VAS):**

Astım ve rinit ile ilişkili semptomlar 0-10 ölçekli skorlama sistemine göre aileler tarafından haftalık olarak skorlandı (Ek-4). Bazalde, 1. ve 3. yıllarda astım ve rinit VAS değerleri 3 aylık çizelgeler üzerinden yapıldı.

### **3.5. Solunum Fonksiyon Testi:**

Solunum fonksiyon testi ZAN 100 Flowhand II (Germany) Spiromed adlı spirometre ile yapıldı. Laboratuvarda hastanın önce kimlik bilgileri, doğum tarihi, yaşı ve boyu spirometrenin bağlı olduğu bilgisayar programına girildi. Testin nasıl yapılacağı hakkında hastaya bilgi verildi. Test hastanın burnu özel sünger destekli mandalla kapatıldıktan sonra zorlu bir inspirasyon sonrası zorlu ekspirasyon manevrası ile spirometrenin okuyucu kısmına üflenerek uygulandı. Test üç kez tekrarlanıp elde edilen en yüksek değerler kaydedildi. Testin doğru sonuç vermesi için hastaların test günü kısa etkili  $\beta$ 2 agonist kullanmamış olmaları sağlandı. Bu ölçümler tüm hastalara bazalde, 1. ve 3. yıllarda tekrarlandı.

### **3.6. Bronkodilatatörlü Solunum Fonksiyon Testi:**

Basit solunum fonksiyon testini takiben hastalara aracı alet (aerospacer volumatic) vasıtasıyla 100  $\mu$ g/dozluk salbutamol inhallerden dört püskürtme verildi. Bu uygulamadan 15 dakika sonra solunum fonksiyon testi tekrarlandı ve bilgisayar programı aracılığıyla değişimler hesaplandı. %FEV1 değerlerinde başlangıca göre %12 ve üzeri değişim 'reversibilite' olarak kabul edildi. Testin doğru sonuç vermesi için hastaların test günü kısa ve uzun etkili  $\beta$ 2 agonist kullanmamış olmaları istendi. Bu ölçümler tüm hastalara bazalde, 1. ve 3. yıllarda tekrarlandı.

### **3.7. Nonspesifik Bronş Provokasyon Testi:**

Nonspesifik bronş hiperreaktivitesi (BHR) metakolin provokasyon testi ile tidal soluma metodu kullanılarak değerlendirildi. Metakolin klorün toz formu (Sigma katalog no:2251) %0,9 luk NaCl ile, başlangıç ve son konsantrasyon sırası ile 0,0625 mg/mL ve 8 mg/mL olacak şekilde her seferinde 2 kat artan konsantrasyonlarla dilue edildi. Testin doğru sonuç vermesi için hastaların test günü kısa etkili  $\beta$ 2 agonist kullanmamış olmaları sağlandı. Test öncesi elde edilen en yüksek FEV1, başlangıç değeri olarak kabul edildi. Daha sonra %0,9 luk NaCl solüsyonu ve 0,0625 mg/mL konsantrasyonlarından 3'er mL, 5'er dakika ara ile ZAN ProcAir II kompresörü, (partikül çapı: 1-5 mikron, nebulizasyon hızı: 0,13-15 mL/dk) ile hastaya otomatize tetikleyici aracılığıyla 2 dakika süre ile inhale ettirildi. İnhalasyon sırasında hastanın burnu süngerli mandal ile kapatıldı. Her inhalasyondan 30-90 saniye sonra hastanın FEV1 değeri ölçüldü. %FEV1 değerini başlangıç değerinden %20 veya daha fazla düşüren ilk konsantrasyonda test sonlandırıldı. Test sonucunda bilgisayar programından PC20 değerleri tespit edildi. Metakolin dozu 8mg/mL ve altındaki dozlarda bazal %FEV1'de %20 ve daha fazla düşme durumunda BHR pozitif olarak kabul edildi. Bu ölçümler tüm hastalara bazalde, 1. ve 3. yıllarda tekrarlandı.

### **3.8. Allerjen Spesifik Nazal Provokasyon Testi:**

Der p 1 ile yapılan ASNPT de bazal ve immünoterapinin birinci yılında yapıldı. Teste serum fizyolojik ile başlanarak daha sonra 2, 4, ve 8 BU/mL Der p 1 içeren allerjen solusyonları (ALK-Abello) ile devam edildi. Allerjenler her iki buruna uygulandı ve buruna mandal takılarak 5 dk mukozanın allerjele teması sağlandı. Daha sonra mandal çıkarılarak 10 dakika beklendi ve bu dönemdeki hastanın

semptomları takip edildi ve skorlandı. Allerjen verilmesininden itibaren 15 dk içinde anterior veya posterior burun akıntısı, 3-4 hapşırık, burundan nefes almada zorluk ve burun kaşıntısı oluştuğunda 1 puan, burun deliklerinden birinde tam tıkanıklık olduğunda veya kulak ya da yumuşak damakta kaşıntı olduğunda 2 puan, hem anterior hem de posterior burun akıntısı, 5 veya daha fazla hapşırık, her iki burun deliğinde tam tıkanıklık veya konjonktivit olduğunda 3 puan verildi. Skor 6 veya üzerinde olduğunda test pozitif olarak kabul edildi. Test puanlama formları Ek-5’de sunulmuştur. Bu ölçümler tüm hastalara bazalde, 1. ve 3. yıllarda tekrarlandı.

### **3.9. Cilt Prik Testi:**

Cilt prik testi sık görülen 20 aeroallerjenle yapıldı. Bunlar ev tozu akarları (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*), küf mantarları *Alternaria*, *Aspergillus* karışımı (*A. fumigatus*, *A. nidulans*, *A. niger*), *Alternaria*, *Penicillium* karışımı (*P. digitatum*, *P. expansum*, *P. notatum*), *Candida albicans*, *Betulaceae* (*kestane ağacı*, *huş ağacı*, *fındık ağacı*, *gürgen ağacı*), *Aesculus ippo* (*at kestanesi ağacı*), *Olea Europea* (*zeytin ağacı*), 5’li çimen karışımı (*parmak otu*, *delice otu*, *çayır kelp kuyruğu*, *çayır salkım otu*, *tatlı ilkbahar otu*), yabancı otlardan *plantago* (*sinir otu*), *artemisia vulgaris* (*pelin otu*), *parietaria officinalis* (*yapışkan otu*), hububat polenleri *secale cereale* (*çavdar*), *triticum vulgare* (*buğday*), *zea mays* (*mısır*), kümes hayvan tüy karışımı (*tavuk*, *kaz*, *ördek*), köpek tüyü, kedi tüyü, hamam böceğidir (ALK-Abello). Histamin and saline pozitif ve negatif kontrol olarak kullanılmıştır. Her allerjen ekstresinden birer damlanın önkolun iç yüzüne prik lansetleri (Mizollen, Germany) kullanılarak nüfuz etmesi sağlanmıştır. Uygulamadan 15 dakika sonra çevresinde kırmızı bir hale (eritem) olan açık sarımsı bir kabartının (wheal) birbirini dik kesen en uzun iki çapı milimetrik cetvelle ölçüldü. Ciltteki

kabartı  $\geq 3$  mm ise testin pozitif olduğu kabul edildi. Bu değerlendirmeler tüm hastalara bazalde, 1. ve 3. yıllarda tekrarlandı.

### **3.10. Spesifik IgE ve Kanda Eozinofil Ölçümü**

Çocukların antekubital bölgesinden 3-4 cc vakumlu kuru tüplerle kan alındıktan sonra 2500 RPM'da serumları ayrıldı. Serum total IgE, spesifik *Dermatophagoides pteronyssinus* (D.P.) ve *Dermatophagoides farinae* (D.F.) ölçümleri Immulite® metodu ile Marmara Üniversitesi Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvar'ında çalışıldı. Yapılan kan sayımı ve periferik yaymalar değerlendirilerek % eozinofil ve mutlak sayı belirlendi. Bu ölçümler tüm hastalara bazalde, 1. ve 3. yıllarda tekrarlandı.

### **3.11. Periferik Kandan Hücre İzolasyonu ve Hücre Kültürü:**

Çocuklardan 5 cc EDTA'lı tüpe kan alındı ve 3 cc fikol üzerine yayılarak 20 dak 2040 RPM'de santrifüj edildi. Lenfositten zengin tabaka pastör pipeti ile alınarak ve 3 kere fosfatlı tampon çözelti ile yıkandı. Son yıkamadan sonra hücreler hücre kültür mediumu olarak RPMI 1640 ve 2mmol/L L-glutamine (Gibco, invitrogen NY, USA) ve 100 U/mL penisilin/streptomisin ve %1% fetal calf serum (Sigma Chem Co., St Louis, MO, USA) ile 1 mL'ye sulandırıldı. Bir mL'deki lenfosit sayısı tayini için lenfosit süspansiyonundan 10  $\mu$ L alınarak 10  $\mu$ L tripan mavisi ile karıştırıldı. Karışım thoma lamında 16 büyük kare 40x'lık büyütme altında sayıldı. Çıkan sayı  $2 \times 10^4$  ile çarpılarak 1 mL'deki lenfosit sayısı belirlendi. Periferik kan mononükleer hücreleri ( $6 \times 10^5$ ) Der p 1 (10  $\mu$ g/mL) (Indoor Biotechnologies Ltd, Cardiff, UK) ve Bet v 1 (5  $\mu$ g/mL) (Indoor Biotechnologies Ltd, Cardiff, UK) içeren ve uyarının bulunmadığı 1000  $\mu$ L 24 kuyulu plaklarda (Costar Corp., Cambridge, MA, USA) 3

farklı koşulda 5 gün süreyle %5'lik CO<sub>2</sub>'li 37°C etüvde inkübe edildi. Kültür süresi sonunda uyarılan kuyulardaki ve uyaransız kuyulardaki kültür üst sıvıları alındı. Burada IL-5, IL-13, IL-10, IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$  ve IL-17 düzeyleri Invitrogen<sup>®</sup>, Camarillo, CA, USA'den temin edilen kitler ile ölçüldü. Ölçüm işlemi ELISA yöntemi ile üretici firmanın önerdiği şekilde gerçekleştirildi.

### **3.12. Allerjene Özgü İmmünoterapi:**

*Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p 1) ve *Dermatophagoides farinae* (Der f 1) karışımının 1:1 oranında olduğu gliserinli (SLIT<sup>®</sup>, ALK-ABELLO, S.A., Madrid, Spain) ya da alimünyum hidroksidli standard ekstraktlarla (SCIT, ALUTARD<sup>®</sup> SQ, ALK-ABELLO, Madrid, Spain) immünoterapi verildi. Her immünoterapi için uygulama yöntemi ve dozları Şekil 2'de özetlendi.

SLİT grubuna immünoterapinin ilk dozu hastanede hekim gözetiminde devamı ise evde uygulandı (Ek-6). Bu hastalar sabah kahvaltıdan önce dilaltına aşırı damlatıp, damlaları 2 dakika dilaltında beklettikten sonra yuttular. Dozlar 1 damladan başlayarak giderek arttırıldı. Bir ayda idame doza ulaşıldıktan sonra bu doz haftada 3 gün (pazartesi-çarşamba-cuma) uygulamaya devam edildi.

SKİT grubunda immünoterapi hastanede acil müdahale şartlarının bulunduğu bir odada hekimler tarafından en düşük dozdan başlayarak haftalık enjeksiyonlar şeklinde uygulandı. Dördüncü ayda idame dozuna ulaşıldıktan sonra aylık enjeksiyonlar şeklinde enjeksiyonlara devam edildi (Ek-7). Herhangi ciddi lokal reaksiyon ya da astım atağı/atopik dermatit gibi sistemik reaksiyon görüldüğü takdirde doz %20-40 azaltıldı. Ağır astım atağı ya da anafilaksi gözlenmesi halinde tedaviye son verildi.

	SKİT	SLİT	
	Yükleme fazı	Yükleme fazı	
Şişe 1 100 SQ-U/ml Haftalık enjeksiyon	0.2 ml 0.4 ml 0.8 ml	Şişe 0 1.6 STU /ml Günlük (10gün)	1 damla 1 damla 2 damla 2 damla 3 damla 3 damla 4 damla 4 damla 5 damla 5 damla
Şişe 2 1000 SQ-U/ml Haftalık enjeksiyon	0.2 ml 0.4 ml 0.8 ml		1 damla 2 damla 3 damla 4 damla 5 damla
Şişe 3 10.000 SQ-U/ml Haftalık enjeksiyon	0.2 ml 0.4 ml 0.6 ml 0.8 ml	Şişe 1 8 STU / ml Günlük (5 gün)	1 damla 2 damla 3 damla 4 damla 5 damla
Şişe 4 100.000 SQ-U/ml Haftalık enjeksiyon	0.1 ml 0.2 ml 0.4 ml 0.6 ml 0.8 ml 1 ml	Şişe 2 40 STU / ml Günlük (5 gün)	1 damla 2 damla 3 damla 4 damla 5 damla
		Şişe 3 200 STU / ml Günlük (5 gün)	1 damla 2 damla 3 damla 4 damla 5 damla
		Şişe 4 1000 STU / ml Günlük (5gün)	1 damla 2 damla 3 damla 4 damla 5 damla
16 hafta	331.540 SQ-U	30 gün	750,7 ST-U
İdame fazı		İdame fazı	
Şişe 4 100.000 SQ-U/ml Aylık enjeksiyon	1 ml	Şişe 4 1000 STU / ml Haftada 3 gün	5 damla
140 hafta	3.500.000 SQ-U	152 hafta	91.200 ST-U

Şekil 2: İmmünoterapi verilme şeması ve 3 yılda uygulanan majör allerjen üniteleri.

İmmünoterapi gruplarının yüklenme fazı ve idame fazında aldıkları Der p 1 ve Der f 1 dozları SKİT grubunda; 16,2 µg ve 171,5 µg Der p 1 ve 22,9 µg ve 241,5 µg Der f 1, SLİT grubunda; 1,5 µg ve 182,4 µg Der p 1 ve 1,5 µg ve 182,4 µg Der f 1'e eş değer idi. Her iki gruptaki hastalar immünoterapi yanında astım için gerekli olan diğer ilaçlarını almaya devam ettiler.

### **3.13. İn hale Kortikosteroidler:**

Çocukluk çağı astım tedavi rehberine göre (8) tedavi şeması belirlenen hastalar inhale budesonid ve ya flutikazon propiyonat kullanmaktadırlar. Hastalar günlük semptom ve ilaç kullanım formları ile izlenip birinci ayın sonunda tekrar değerlendirilmektedir. Hastaların semptomlarında düzelme görülürse bir alt basamağa inilerek takip eden vizitlerde semptomları kontrol eden en düşük dozla devam edilmektedir. Hastalar çalışma süresince de aynı protokolle İKS almaya devam ettiler. En düşük dozla 3 ay semptomsuz olan hastalarda ise İKS tedavisi kesilmiştir.

### **3.14. İn tranazal Kortikosteroidler:**

Rinit tedavi protokolüne (144) göre serum fizyolojik ile nazal lavajlara rağmen burun tıkanıklığı olan çocuklarda intranazal kortikosteroid olarak da flutikazon propionat veya budesonid her iki burun deliğine günde bir püskürtme çok şiddetli hallerde de sabah ve akşam olmak üzere günde iki püskürtme şeklinde uygulanıp, semptomların kontrol altına alınmasıyla beraber ilacın kesilmesi şeklinde uygulanmaktadır. Hastalar çalışma süresince de aynı protokolle İNS almaya devam ettiler.



### 3.15. İstatiksel Analiz:

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metotlar olarak frekans, yüzde, ortalama ve standart sapma'dan faydalanıldı. Normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov-Smirnov dağılım testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi uygulandı. İki grup arasındaki niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerde bağımsız örnekler (Independent samples) t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Niceliksel verilere sahip ikiden fazla grup olması durumunda, normal dağılım gösteren parametreler tek yönlü (One way) Anova testi ile karşılaştırıldı ve farklılığa neden olan grup Tukey testi ile tespit edildi. Aynı durumda normal dağılım göstermeyen parametreler ise Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı ve farklılığa neden olan grup Mann Whitney U testi ile belirlendi. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında eşlenik örnekler (Paired samples) t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren ve zaman içinde tekrarlanan parametrelerin grup karşılaştırmaları Tekrarlı Ölçüm Varyans Analizi (Repeated Measures Anova) testi ile aynı özelliğe sahip ancak normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup karşılaştırmaları da Friedman testi ile yapıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

#### 4. BULGUAR:

Bu çalışmada ev-tozu akarına duyarlı hafif-orta persistan astımlı ve/veya rinitli 31 (17 kız, 14 erkek, ortalama yaş  $\pm$  SD; 10.01 $\pm$ 2.13 yıl) çocuk değerlendirildi. Tüm çocuklar 3 grup halinde randomize kontrollü olarak izlenmiş ve bir yıllık takipleri daha önce bildirilmiş (7) bir kohorta ait idi. Burada hastalarımızın üç yıllık tedavi ve takipleri sonuçları sunulmaktadır. Üçüncü yılın sonunda subkütan immunoterapi (SKİT) alan 12, sublingual immunoterapi (SLİT) 9 ve farmakoterapi (FT) alan 10 hasta klinik ve immünolojik değerlendirmeye alındı. Çalışmadaki hasta takibi Şekil 1'de, üçüncü yılda hastaların demografik özellikleri Tablo 3'de sunulmaktadır.

**Tablo 3:** Hastaların demografik bulguları.

	SLİT n=9	SKİT n=12	FT n=10	P*
Cinsiyet K/E	5/4	6/6	4/6	>0,05
Yaş (yıl)**	10,02 $\pm$ 1,21	10,06 $\pm$ 2,21	9,93 $\pm$ 2,82	>0,05
Tanı Yaşı (yıl)	4,42 $\pm$ 1,2	5,17 $\pm$ 1,64	5,31 $\pm$ 1,94	>0,05
İKS kullanım süresi (yıl)	1,33 $\pm$ 0,51	1,75 $\pm$ 0,45	1,44 $\pm$ 0,6	>0,05
Astım & Rinitli Hastalar	5	7	6	>0,05
Sadece Astımlı Hastalar	3	3	3	>0,05
Sadece Rinitli Hastalar	1	2	1	>0,05

\*: Gruplar arasında karşılaştırmalar Kruskal Wallis H ve Ki-kare testleri ile yapılmıştır.

\*\*Ortalama $\pm$ SD, medyan (minimum-maksimum)

#### 4.1. Klinik Açından Değerlendirme:

Klinik açıdan yapılan değerlendirmeler hastalık kontrolünde esas olan şikayetler ve eş zamanlı ilaç ihtiyacı açısından yapılmıştır. Bu veriler Tablo 4’de özetlenmiştir.

**Tablo 4:** SKİT, SLİT ve farmakoterapi gruplarında klinik değerlendirme

	SLİT			SKİT			Farmakoterapi		
	Bazal	1. Yıl	3. Yıl	Bazal	1. Yıl	3. Yıl	Bazal	1. Yıl	3. Yıl
VAS	4,8±1,6	2,4±1,8	1±0,6	5,1±1,5	1,2±1,35	0,5±0,5	4,3±1,84	4,7±1,25	1,9±1,5
Astım	5(3-7)	1(0-5)	1(0-2)	5,5(3-8)	1(0-4)	0,5(0-1)	4,5(1-7)	5(3-7)	1,5(1-4)
VAS	-	-	2±1,1	-	-	1,7±1,6	-	-	2,6±1,9
Rinit	-	-	2 (1-3)	-	-	2(0-4)	-	-	2,5(0-5)
TAS	1,4±1,9	0,04±0,7	0,1±0,2**	1,1±0,8	0,4±0,6	0,1±0,2**	1,1±0,7	2,9 ±0,9*	1,1±1
	0,8(0-5,1)	0(0-1,7)	0(0-1)	1(0-2,1)	0,1(0-1,6)	0(0-1)	1(0-1,9)	2,7(2-3,6)	1,1(0-3)
TRS	0,8±1,2	1,5±0,3	0,4±0,5	1,8±0,4†	1,4±7,2	0,5±0,5	1,1±0,4	2,4±0,53	2±2,6***
	0,8 (0-1,7)	1,5(1-2)	0,4(0,1-0,7)	2(1,3-2,1)	1(1-2)	0,4(0,1-1,1)	1,1(0,7-1,4)	2,4(2-3)	2,1(0,2-3,9)
TSS	3,1±3,1	0,9±0,9	0,5±0,6	2,6±1,2	1,9±1,6	0,6±0,6	2±0,2	5,7±0,2	2,7±1,6
	2,5 (0-7,5)	1(0-1,7)	0,4(0,1-1,4)	3,2(1,3-3,4)	1 (1-3,8)	0,4(0,1-1,3)	1,9(1,8-2,1)	5,6(5,5-5,8)	2,7(1,5-3,9)
AMS	-	-	0,1±0,2	-	-	0,2±0,7	-	-	0,6±0,9
	-	-	0(0-1)	-	-	0(0-2)	-	-	0(0-2)
RMS	-	-	0,5±0,4	-	-	0,06±0,1††	-	-	0,8±0,9
	-	-	0,6(0-1,1)	-	-	0(0-0,3)	-	-	0,2(0-2)
TMS	2,7±0,9	0,6±1,1	0,6±0,5	2,5±1,3	2±1,2	0,3±0,7	2,4±0,9	2,7±1,6	1,8±1,1
	2,3 (2-4)	0(0-2)	0,6(0-1,5)	2(1-4)	2(0-4)	0(0-2)	2(0-4)	2(2-4)	1,9(0,2-3,8)
Yıllık	-	-	0,4±0,5	-	-	0,3±0,4	-	-	0,7 ±0,4
Atak	-	-	0(0-1)	-	-	0(0-1)	-	-	1(0-1)

TAS: Total astım semptom skoru, TRS: Total rinit semptom skoru, TSS; Total semptom skoru, AMS; Astım medikasyon skoru, RMS; Rinit medikasyon skoru, TMS; Total medikasyon skoru

\* TAS'nin SKİT ve SLİT gruplarında farmakoterapi grubu ile 1. yılda karşılaştırılması (Mann whitney-U test),  $p=0,024$  ve  $p=0,036$ , sırasıyla.

\*\* TAS'nin 3. yılda bazale göre SKİT ve SLİT gruplarında karşılaştırılması (Wilcoxon Signed Ranks Test),  $p=0,043$  ve  $p=0,043$ , sırasıyla.

\*\*\* TRS'nin farmakoterapi grubu vs SKİT ve SLİT grupları ile 3. yılda karşılaştırılması (Mann whitney-U test),  $p=0,021$  ve  $p=0,014$ , sırasıyla.

† TRS'nin SKİT grubunda 3. yılda bazale göre karşılaştırılması (Wilcoxon Signed Ranks Test),  $p=0,018$ .

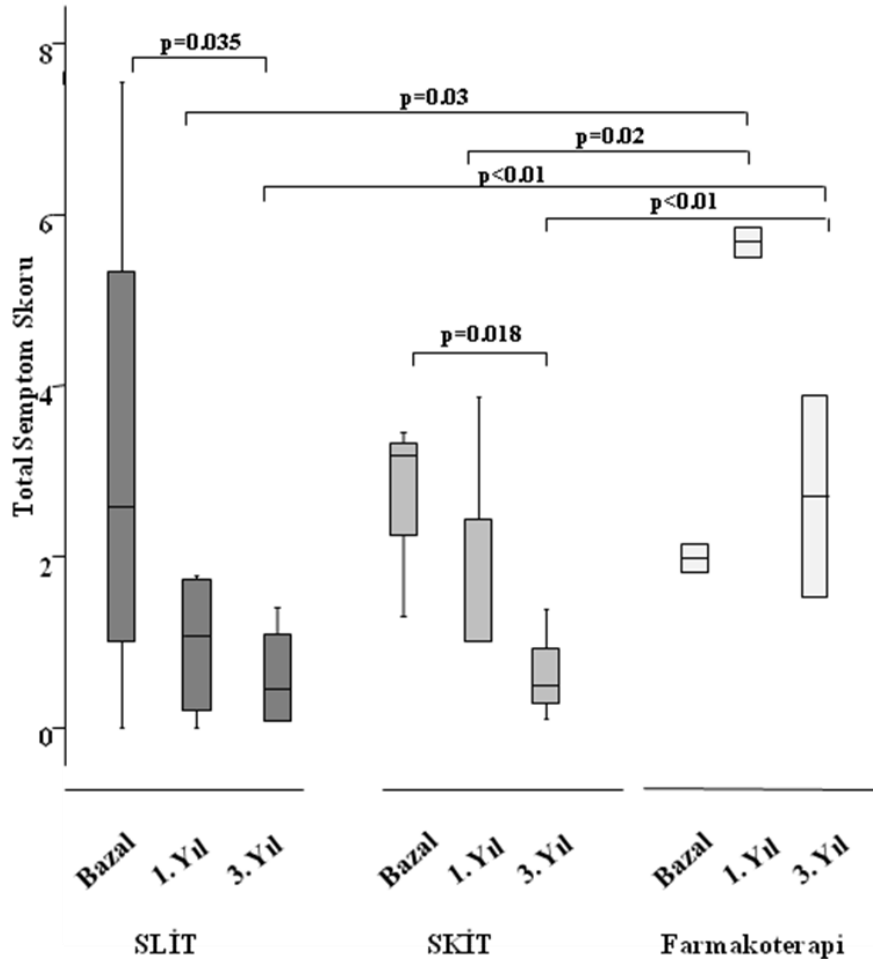
†† RMS'nin SKİT vs SLİT grupları arasında 3. yılda karşılaştırılması (Mann whitney-U test),  $p=0,038$ .

#### **4.1.1. Semptom Skorlarının Değerlendirilmesi:**

**4.1.1.1. Astım semptom skoru:** TAS izlemin birinci yılında SKİT ve SLİT gruplarında farmakoterapi grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ( $p=0,024$ ,  $p=0,036$ , sırasıyla). Ayrıca SKİT ve SLİT gruplarında izlemin üçüncü yılında bazale göre TAS'da istatistiksel anlamlı azalma gözlemlendi ( $p=0,043$ ,  $p=0,043$ , sırasıyla).

**4.1.1.2. Rinit semptom skoru:** İzlemin üçüncü yılında, TRS SKİT ve SLİT gruplarında farmakoterapi grubuna göre anlamlı düşük bulundu ( $p=0,021$ ,  $p=0,014$ , sırasıyla). Ayrıca TRS SKİT grubunda 3. yılda bazale göre anlamlı azalma saptandı ( $p=0,018$ ).

**4.1.1.3. Total semptom skoru:** TSS’de izlemin üçüncü yılında SKİT ve SLİT grubunda bazale göre anlamlı bir azalma ( $p=0,018$ ,  $p=0,035$ , sırasıyla) saptanırken farmakoterapi grubunda bir düzelme gözlenmedi. Buna ek olarak, TSS SKİT ve SLİT gruplarında farmakoterapi grubuna göre izlemin birinci ( $p=0,02$ ,  $p=0,03$ , sırasıyla) ve üçüncü ( $p<0,01$ ,  $p<0,01$ , sırasıyla) yıllarında anlamlı düşük bulundu. Bu bulgular Şekil 3’de özetlenmektedir.



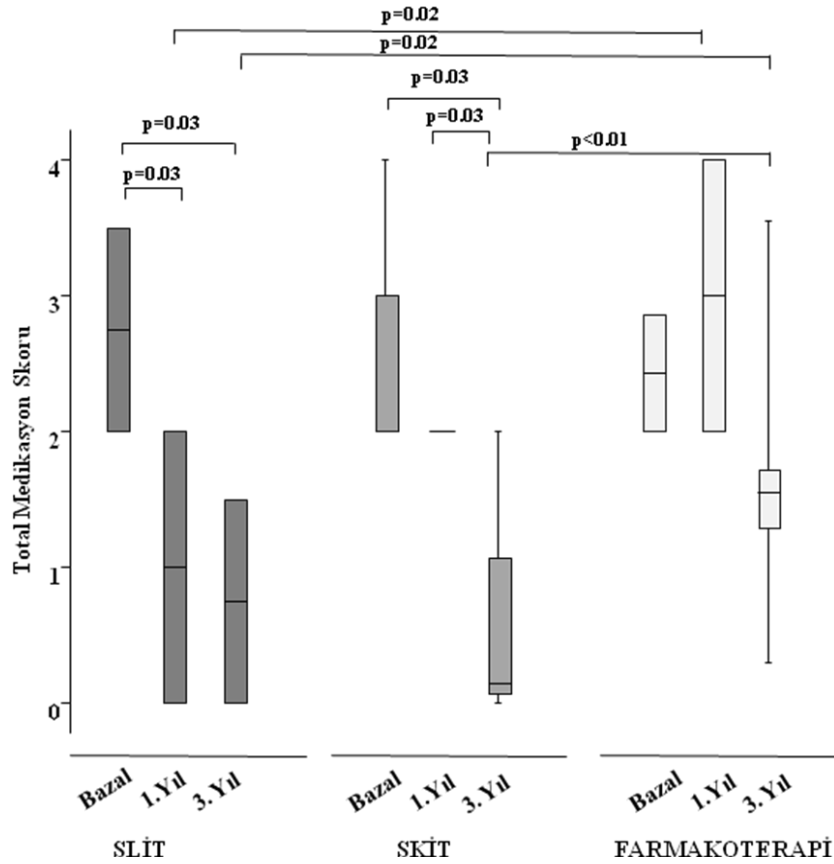
**Şekil 3:** SLİT, SKİT ve farmakoterapi gruplarında total semptom skoru

#### 4.1.2. Medikasyon Skorlarının Değerlendirilmesi:

**4.1.2.1. Astım medikasyon skoru:** Üçüncü yılda SKİT ve SLİT gruplarında daha düşük AMS saptandı ancak farmakoterapiye göre istatistiksel anlama ulaşmadı.

**4.1.2.2. Rinit medikasyon skoru:** Üçüncü yılda RMS, SKİT grubunda SLİT'e göre anlamlı düşük bulundu ( $p=0,038$ ).

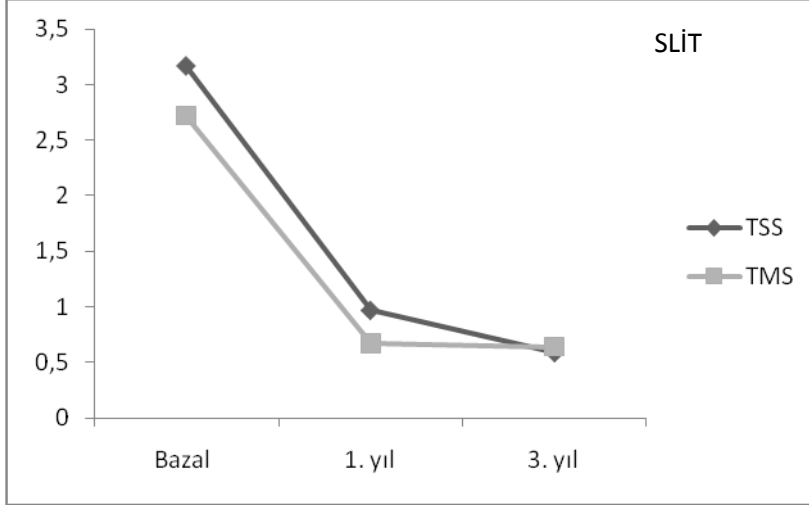
**4.1.2.3. Total medikasyon skoru:** İzlemin üçüncü yılında, TMS'de SKİT ve SLİT gruplarında bazale göre anlamlı azalma gösterildi ( $p=0,03$ ,  $p=0,03$ , sırasıyla). Ayrıca üçüncü yılda farmakoterapi hastalarında TMS SKİT ve SLİT'e göre anlamlı yüksek saptandı ( $p<0,01$ ,  $p=0,02$ , sırasıyla). Bulgular Şekil 4'de sunulmaktadır.



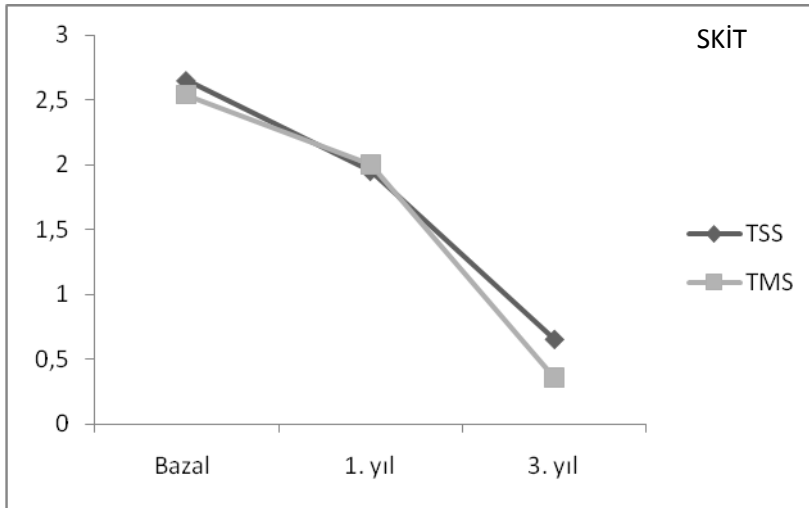
Şekil 4: SLİT, SKİT ve farmakoterapi total medikasyon skorları

#### 4.1.3. Semptom ve Medikasyon Skorlarının Kombine Değerlendirmesi:

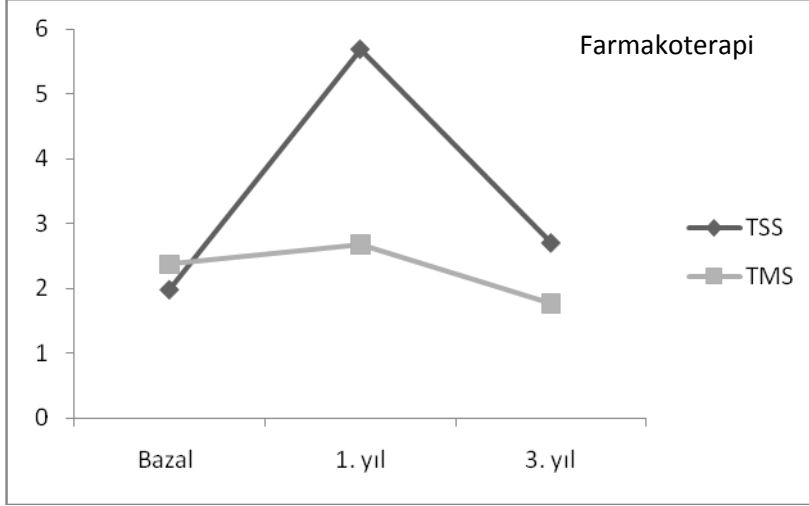
SLİT SKİT ve farmakoterapi gruplarında Total Astım ve Medikasyon Skorları kombine olarak Şekil 5-7’de gösterilmiştir.



Şekil 5: İzlem süresinde SLİT grubunda TSS ve TMS’de gözlenen değişim



Şekil 6: İzlem süresinde SKİT grubunda TSS ve TMS’de gözlenen değişim



**Şekil 7:** İzlem süresinde farmakoterapi grubunda TSS ve TMS’de gözlenen değişim

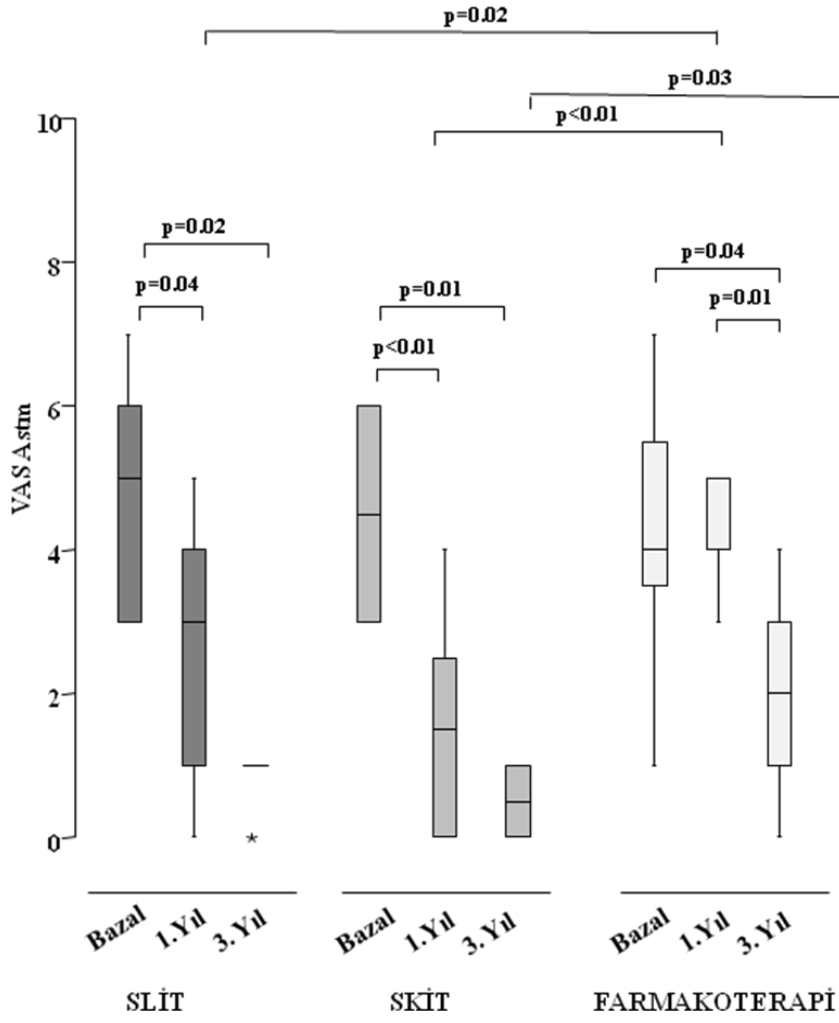
Üç yıllık izlemde, her iki immünoterapi yöntemi ile hastaların şikayetlerindeki azalmaya paralel olarak ilaç ihtiyaçlarında da bir azalma gözlenirken farmakoterapi grubunda ilaç kullanımında bir azalma gözlenmediği gibi aksine şikayetlerde artış saptanmıştır.

#### 4.1.4. Astım ve Rinit Görsel Değerlendirme Skalası:

##### 4.1.4.1. Astım görsel değerlendirme skalası:

İzlemin üçüncü yılında, her üç grupta da astıma ilişkin VAS değerlerinde bazale göre anlamlı azalma gözlendi. Ancak birinci yılda SKİT ve SLİT gruplarında farmakoterapiye göre anlamlı düşük VAS değerleri saptanırken (SKİT vs farmakoterapi:  $p < 0,01$ , SLİT vs farmakoterapi:  $p = 0,02$ ) üçüncü yılda sadece SKİT grubunda farmakoterapiye göre anlamlı düşük bulundu (SKİT vs FT:  $p = 0,03$ ). Astıma ilişkin VAS değerlerinin gruplara ve yıllara göre dağılımı Şekil 8’de sunulmaktadır.





**Şekil 8:** Astıma ilişkin VAS değerlerinin gruplara ve yıllara göre dağılımı

#### 4.1.4.2. Rinit görsel değerlendirme skalası:

Rinite ilişkin VAS değerlerinde üç grup arasında üçün yılda anlamlı fark saptanmamakla beraber her iki immunoterapi grubunda farmakoterapiye göre daha düşük ortalama ve medyan VAS değerleri gözlenmiştir.

#### 4.1.5. İmmünoterapi ve Yan Etkiler:

SKİT ve SLİT gruplarında idame tedavileri süresince sistemik reaksiyon gözlenmedi.

## 4.2. Laboratuvar testlerin değerlendirilmesi:

### 4.2.1. Solunum Fonksiyon Testi Parametreleri:

Solunum fonksiyon parametreleri olarak bir saniyedeki zorlu ekspiriyum hacmi (%FEV1), zirve ekspiratuvar akım (%PEF) ve zorlu vital kapasitenin %25 ile %75'i arasındaki akım hızı (%FEF25-75) değerleri analiz edildi. Bazal, izlemin birinci ve üçüncü yıllarında SLİT, SKİT ve farmakoterapi grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca SLİT, SKİT ve farmakoterapi gruplarında izlem boyunca da anlamlı bir fark gözlenmedi. İstatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte SLİT ve SKİT gruplarında tedavinin üçüncü yılındaki %PEF değerleri farmakoterapi grubuna göre yüksek bulundu. Bu bulgular Tablo 5'de sunulmaktadır.

**Tablo 5:** SLİT, SKİT ve farmakoterapi gruplarında solunum fonksiyon parametreleri

	SLİT			SKİT			Farmakoterapi		
	Bazal	1. Yıl	3. Yıl	Bazal	1. Yıl	3. Yıl	Bazal	1. Yıl	3. Yıl
<b>%FEV1</b>	96±15	110±12	98±7	98±7	99±7	97±5	98±9	91±12	101±10
	93(81-123)	109(98-124)	100(84-104)	100(89-107)	98(91-108)	101(88-104)	98(87-109)	90(80-104)	99(86-117)
<b>%PEF</b>	93±18	99±17	103±12	91±15	96±17	98±5	86±7	88±18	95±10
	91(81-131)	97(80-123)	102(81-117)	88(72-115)	96(79-118)	100(91-105)	82(79-95)	89(67-106)	97(76-105)
<b>%FEF</b>	102±27	125±11	117±9	103±11	109±25	118±8	103±9	96±18	98±17
<b>25-75</b>	101(72-124)	125(112-138)	117(102-128)	105(88-116)	110(78-138)	112(98-140)	106(89-112)	91(81-121)	98(79-118)

#### 4.2.2. Reversibilite, Bronşial ve Nazal Reaktivite:

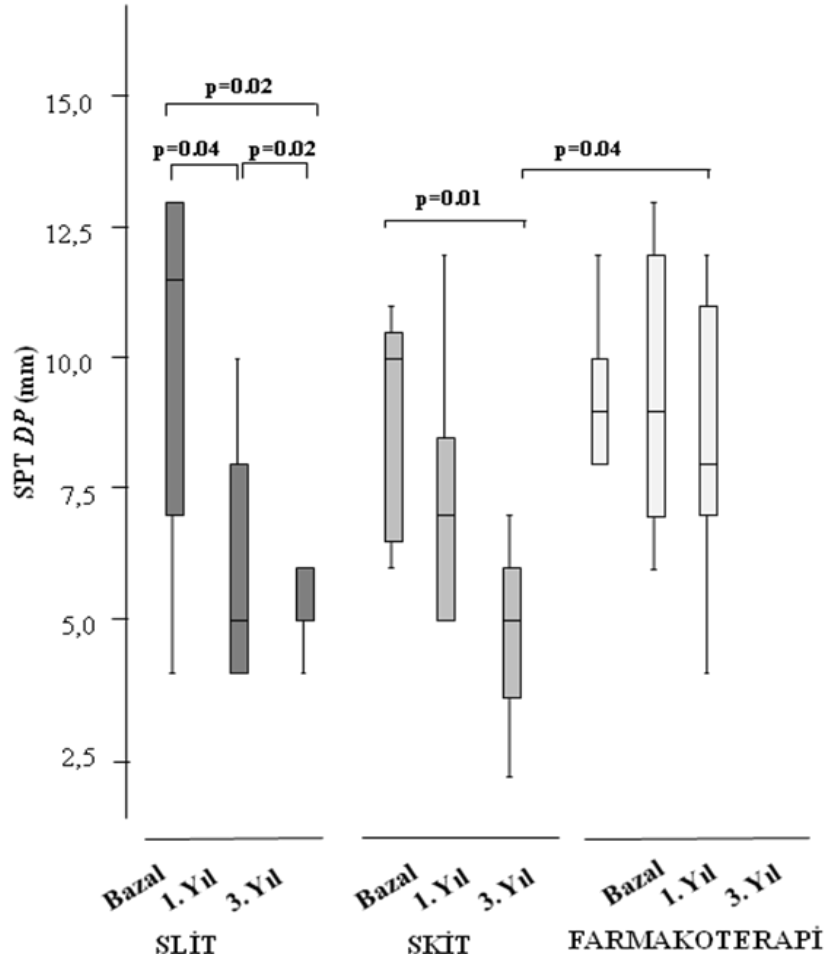
SKİT, SLİT ve farmakoterapi grupları arasında %FEV1'de reversibilite, bronşial ve nazal hiperreaktivite varlığı açısından izlemin üçüncü yılında anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 6). Ayrıca üçüncü yıldaki nonspesifik bronş ve allerjen spesifik nazal provokasyon testlerinde elde edilen provokasyon dozlarında bazale göre SKİT ve SLİT gruplarında hafif bir artış gözlenmesine rağmen istatistiksel fark gözlenmedi (Tablo 6).

#### 4.2.3. Cilt Allerji Testi:

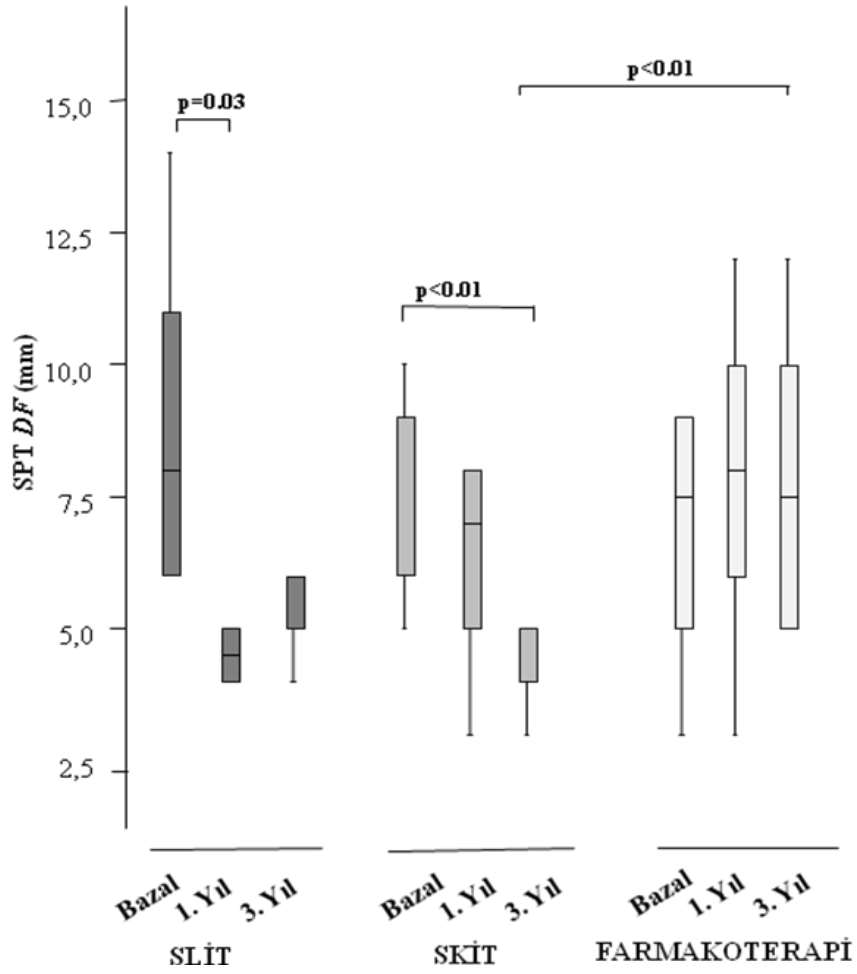
Cilt allerji testinde ev tozu akarlarından *Dermatophagoides farinae* (DF) ve *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP) çapları her üç grupta izlem sırasında değerlendirildi.

SLİT grubunda bazale göre birinci ve üçüncü yıllarda DF çapında anlamlı azalma gözlemlendi ( $p=0,03$  ve  $p<0,01$ , sırasıyla). DP çapında ise hem SKİT hem de SLİT gruplarında üçüncü yılda bazale göre anlamlı azalma saptandı ( $p=0,01$  ve  $p=0,04$ , sırasıyla). Ayrıca SKİT grubunda üçüncü yılda elde edilen DP ve DF çapları farmakoterapi grubuna göre anlamlı düşük bulundu ( $p=0,02$  ve  $p<0,01$ , sırasıyla). DP ve DF çaplarının SKİT, SLİT ve farmakoterapi gruplarında üç yıllık izlemi Şekil 9 ve 10'da sunulmaktadır.

Bunlara ek olarak her üç grupta da 3 yıllık izlemde yeni duyarlanma saptanmadı.



Şekil 9: Cilt allerji testinde *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP) çapları



**Şekil 10:** Cilt allerji testinde *Dermatophagoides farinae* (DF) çapları

#### 4.2.4. Spesifik IgE ve Kanda Eozinofil Ölçümü:

SLİT, SKİT ve farmakoterapi gruplarında bazal, birinci ve ikinci yıllarda gruplar arasında ya da grup içinde kanda eozinofil sayısı, *Dermatophagoides pteronyssinus* ve *Dermatophagoides farinae*'e özgü serum IgE değerlerinde anlamlı fark gösterilememiştir. Bu bulgular Tablo 6'de sunulmaktadır.

**Tablo 6:** SLİT, SKİT ve FT gruplarında laboratuvar testlerin sonuçları

	SLİT			SKİT			Farmakoterapi		
	Bazal	1. Yıl	3. Yıl	Bazal	1. Yıl	3. Yıl	Bazal	1. Yıl	3. Yıl
<b>Eozinofil</b> (#/mm <sup>3</sup> )	-	-	714±456 600(200-1500)	-	-	458±311 400 (100-1300)	-	-	725±799 450 (0-2600)
<b>s-IgE DF</b> (IU/ml)	67±41 81(3-100)	75±29 81(21-100)	75±40 100(0-100)	69±45 92(2-100)	47±38 41(3-100)	50±38 53(2-100)	73±30 81(29-100)	75±31 87(12-100)	80±28 96(22-100)
<b>s-IgE DP</b> (IU/ml)	57±36 67(2-100)	57±31 59(8-100)	59±37 64(1-100)	63±41 77(2-100)	38±35 31(1-100)	55±41 68(2-100)	54±39 52(1-100)	53±34 43(1-100)	49±35 41(2-100)
<b>SPT DF</b> (mm)	9±3 10(6-14)	5±2 4(4-10)	6±2 6(4-11)	7±3 6(4-15)	6±2 7(3-9)	4±1 4(2-7)	7±4 7(3-16)	7±3 8(3-12)	7±2 5(5-12)
<b>SPT DP</b> (mm)	10±3 12(4-15)	6±2 5(4-10)	6±2 5(4-11)	8±2 9(4-11)	6±2 6(4-12)	4±1 4(2-7)	9±2 10(4-12)	9±2 9(6-13)	7±2 7(4-12)
<b>PC20</b> (mg/ml)	2,5±3,4 0,5(0,06-8)	-	1,4±0,6 1,5(0,7-2)	1,7±2 0,5(0,06-4)	6±2,8 6(4-8)	1,3±1,1 1,4(0,1-0,4)	1,6±1,2 1,8(0,07-2,8)	2±2,7 2(0-4)	1,3±2,2 1,2(0,6-4)
<b>BHR</b> +/-	-	-	3/3	-	-	7/4	-	-	4/2
<b>Allerjen dozu</b> (NPT)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>NPT</b> +/-	-	-	3/3	-	-	1/7	-	-	3/4

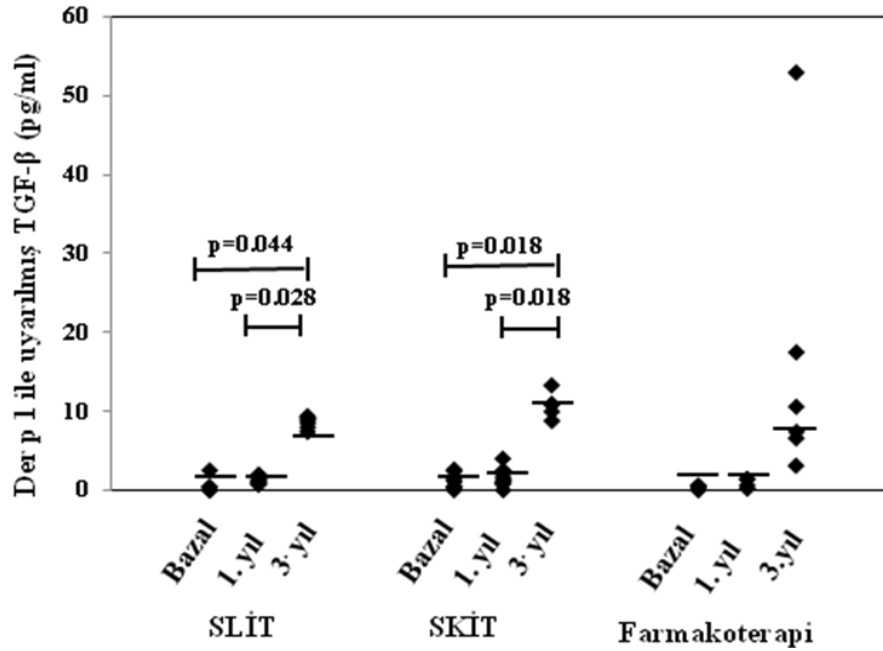
ASNPT: Allerjen spesifik nazal provokasyon testi, BPT: Bronş provokasyon testi,  
PC20: Metakolin provokatif konsantrasyon, SPT; Cilt allerji testi, DF:  
*Dermatophagoides farinae*, DP: *Dermatophagoides pteronyssinus*, mm: ortalama çap

### 4.3. Lenfositlerin Ev Tozu Akarına Özgü Sitokin Salınımları; *In Vitro*:

Periferik kan mononükleer hücreler izole edilerek *in vitro* ortamda rekombinant Der p 1 ve Bet v 1 ile iki farklı ortamda uyarıldı. Elde edilen hücre üst sıvılarında Th1 hücre sitokinlerini temsilen IFN- $\gamma$ , Th2 hücre sitokinlerini temsilen IL-4, IL-5, IL-13, regülatuar T hücrelerini temsilen TGF- $\beta$  ve IL-10 ve Th17 hücre sitokini olarak IL-17 düzeyleri SLİT, SKİT ve FT gruplarında değerlendirildi.

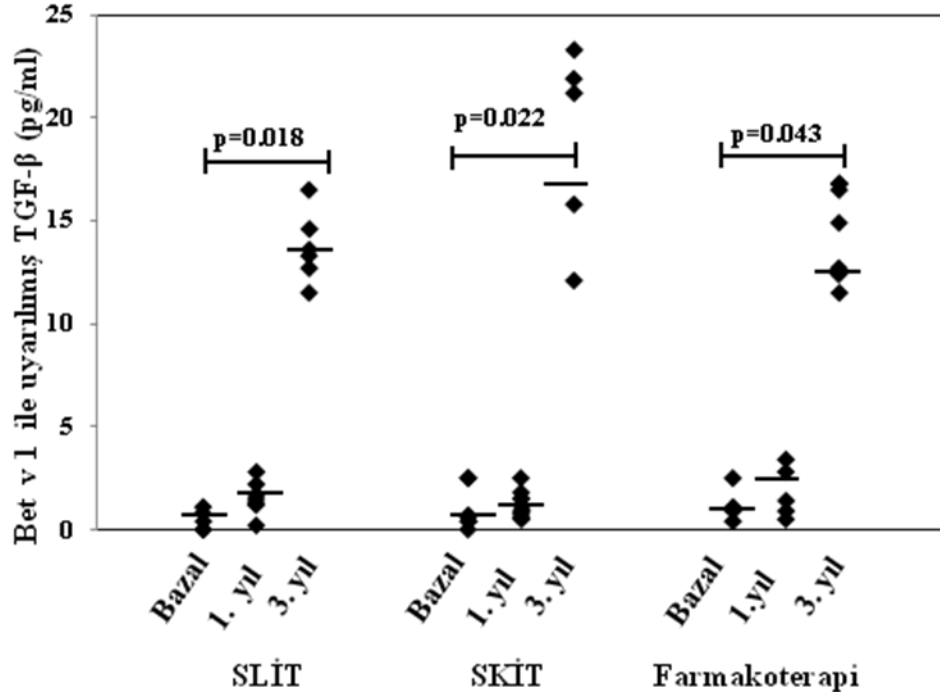
SLİT, SKİT ve farmakoterapi gruplarında bazal, birinci ve üçüncü yıllarda gruplar arasında ve grup içinde Der p 1 ve Bet v 1 ile uyarılmış IL-4, IL-5, IL-13 ve IFN- $\gamma$  salınımları açısından anlamlı bir fark gözlenmedi.

SLİT ve SKİT gruplarında Der p 1 ile uyarılmış TGF- $\beta$  düzeyleri üçüncü yılda birinci yıla ( $p=0,028$  ve  $p=0,018$ , sırasıyla) ve bazale ( $p=0,044$  ve  $p=0,018$ , sırasıyla) göre anlamlı yüksek saptandı (Şekil 11).



Şekil 11: Der p 1 ile uyarılmış ortamda TGF- $\beta$  düzeyleri

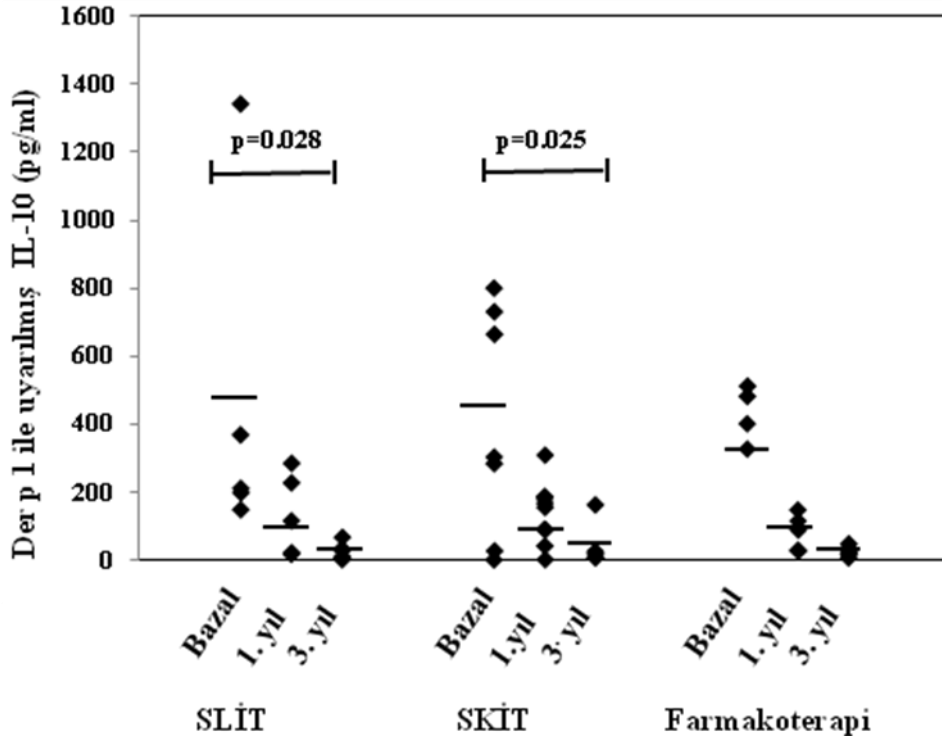
SLİT, SKİT ve farmakoterapi gruplarında Bet v 1 ile uyarılmış TGF- $\beta$  düzeylerinde üçüncü yılda bazale göre anlamlı artış gözlemlendi (p=0,018, p=0,022 ve p=0,043, sırasıyla). Bu bulgular Şekil 12’de sunulmaktadır.



Şekil 12: Bet v 1 ile uyarılmış ortamda TGF- $\beta$  düzeyleri

Üçüncü yılda elde edilen Der p 1 ile uyarılmış IL-10 düzeylerinde bazale göre istatistiksel anlamlı bir azalma SLİT ve SKİT gruplarında gözlenirken (p=0,028 ve p=0,025, sırasıyla) farmakoterapi grubunda bu azalma istatistiksel anlama ulaşmadı (Şekil 13).





**Şekil 13:** Der p 1 ile uyarılmış ortamda IL-10 düzeyleri

Takip ve tedavinin sadece üçüncü yılında değerlendirilen IL-17 düzeylerinde SLİT, SKİT ve farmakoterapi grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak Der p 1 ve Bet v 1 ile uyarılmış IL-17 düzeylerinin SKİT grubunda SLİT ve farmakoterapiye göre daha yüksek olduğu gözlemlendi.

## 5. TARTIŞMA:

Bu prospektif kontrollü çalışmada, ev tozu akarına duyarlı astım ve/veya rinitli çocuklarda sublingual veya subkütan yolla uygulanan immünoterapinin tedavinin üçüncü yılında şikayetleri, ilaç kullanımını ve cilt allerji testi yanıtını azaltmakta sadece farmakoterapi alanlara göre etkin ve başarılı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca her iki immünoterapi yönteminin *in vitro* ortamda Der p 1 ile uyarılmış lenfositlerden IL-10 salınımını azalttığı ve TGF- $\beta$  salınımını arttırdığı saptanmıştır.

Çocuklarda SLİT ve SKİT'in klinik ve immünolojik etkilerini karşılaştıran çalışmalar sayıca oldukça azdır. Literatürü taradığımızda bu çalışma ev tozu akarına duyarlı astım ve/veya rinitli çocuklarda 3 yıl süreyle uygulanan SLİT veya SKİT'in klinik ve immünolojik etkinliğinin sadece farmakoterapi alan bir grup ile kontrollü olarak açık, randomize ve prospektif incelendiği ilk çalışma niteliğindedir. Çalışmada plasebo grubunun bulunmaması ve her grupta yer alan hasta sayılarının düşük olması kısıtlayıcı noktalardır. Ancak WAO (World Allergy Organisation) tarafından yazılan son raporda, bu konuda çocuklarda immünoterapide plasebo ile çalışma yapılması etik nedenlerle uygun ve gerekli görülmemiştir (145). Ayrıca başlangıçta her üç gruptaki hasta sayısı oldukça yeterli iken oldukça uzun bir zaman olan 3 yıllık izlem sırasındaki kayıplar nedeniyle bu sayı azalmıştır. Ancak çocuklarda 1-3 yıl izlemin yapıldığı diğer çalışmalar gözden geçirildiğinde izlem sırasında benzer oranlarda kayıp yaşandığı gözlenmektedir (146). Öte yandan sadece farmakoterapi alan bir grubun kontrol grubu olarak çalışmada yer alması, sadece ev tozu akarına duyarlı çocukların seçilmesi, randomizasyon yapılması, klinik ve immünolojik verilerin dinamiğinin ortaya çıkarılması amacıyla 3 yıllık izlem yapılması bu çalışmanın özgün ve değerli yönleridir.

## 5.1. Klinik etkinlik ve güvenlik

Bu çalışmamızda astım ve rinite ait semptom ve medikasyon skorlarının yanı sıra hastaların astım ve rinit bulgularını subjektif olarak değerlendirdiği görsel skala kullanılmıştır. Benzer verilerin ölçüt alındığı çeşitli çalışma ve derlemeler klinik etkinlik ve güvenlik açısından burada tartışılmaktadır.

Seksen sekiz aday çalışmanın değerlendirildiği ve kriterlere uygun 16 çalışmanın analiz edildiği güncel bir Cochrane derlemesinde SKİT'in astım semptomlarını ve ilaç ihtiyacını azalttığı ortaya konulmuştur. Bu çalışmaların yarısına yakını ev tozu akarı duyarlı hastaların dahil edildiği çalışmalardan oluşmakta idi (147). Buna ek olarak, SKİT'in mevsimsel allerjik rinitte de semptomları ve ilaç kullanımını azalttığı Calderon ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka meta-analizde gösterilmiştir (148). Yan etki açısından incelendiğinde Abramson yaptığı derlemede SKİT ile tedavi edilen her 16 hastadan birinde lokal, her 9 hastadan birinde sistemik reaksiyon gözlenme ihtimali olduğunu bildirmiştir (147).

SLİT'in astımlı çocuklarda etkinliği Penagos ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı meta-analizde 9 çift kör plasebo kontrollü çalışma değerlendirildi ve standardize allerjen kullanılması halinde astım semptomlarının ve ilaç ihtiyacının SLİT ile azaltılabileceği bildirildi (149). Bir diğer meta-analizde ise 14 yaş altındaki astım ve/veya rinitli çocuklarda SLİT'in klinik bulguları kontrol altına almada ve ilaç kullanımını azaltmada başarılı olduğu gösterilmiştir (150). SLİT'in çocuklarda allerjik rinitte semptom ve ilaç kullanımını azalttığı 2006 yılında Penagos ve

arkadaşlarının meta-analizinde rapor edilmiştir (151). Tüm bu derlemelerde SLİT'in yan etki açısından emniyetli olduğu ve uygulama kolaylığı vurgulanmıştır.

Çalışmamızda ise ev tozu akarına duyarlı astım ve/veya rinitli çocuklarda sublingual veya subkütan yolla uygulanan immünoterapinin tedavinin üçüncü yılında şikayetleri ve ilaç kullanımını azaltmada sadece farmakoterapi alanlara göre etkin ve başarılı olduğu gösterilmiştir. Yan etki açısından 3 yıl izlem sürecinde hem SKİT hem SLİT idame tedavilerinde bir reaksiyon gözlenmezken SKİT'in başlangıç döneminde 2 hastada sistemik reaksiyon gözlenmiş ve çalışmadan çıkarılmıştır.

Sublingual ve subkütan immünoterapi yöntemlerinin karşılaştırıldığı çalışmalar gerek hasta seçimi gerekse immünoterapide uygulanan allerjen tipi açısından oldukça çeşitlidir. Allerjik rinitli ve huş ağacı polenine duyarlı 71 erişkin hastanın çift kör, plasebo kontrollü ve randomize 3 yıllık izlem verilerine bakıldığında SKİT ve SLİT'in benzer, her birinin plaseboya göre üstün klinik etkinlikte olduğu bildirilmiştir (128). Ayrıca aynı çalışmada yan etki profili göz önüne alındığında SLİT'in önerilmesi tavsiye edilmiştir. Bir başka çalışmada ise 20 çimen poleni duyarlı erişkin rinit olgusu değerlendirilerek 2 yıl SLİT veya SKİT uygulamasının benzer klinik etkinlikte ve plasebodan üstün olduğu bildirilmiştir. Ancak objektif kriter olarak kabul ettikleri spesifik IgG4 düzeylerinde artışa ve cilt allerji testindeki yanıtta azalmaya neden olduğu için SKİT'in farklı mekanizmalar ile etkin olduğu kanısına varılmıştır (152). Ülkemizde Mungan ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada astım ve rinitli ev tozu akarına duyarlı 36 erişkin hastada SLİT, SKİT ve plasebo gruplarında 1 yıl izlem yapılarak SKİT'in astım ve rinit semptomlarında, SLİT'in rinit semptomlarında, her ikisinin de medikasyon skorlarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir (127).

Öte yandan solunumsal allerjisi olan çocuklarda SLİT ve SKİT'in karşılaştırıldığı çalışmalar sayıca oldukça azdır. Antunez ve arkadaşları ev tozu akarına duyarlı çocuklarda SLİT ve SKİT'in 2 yıllık izlemde benzer klinik etkinlikte olduğunu bildirmişlerdir (153). Ancak bu çalışmada bir kontrol grubu bulunmadığı gibi randomizasyon da yapılmamıştır. Burada sunulan kohortumuzun ilk bir yıllık izlem verilerinde Eifan ve arkadaşları tarafından her iki immünoterapi yönteminin farmakoterapiye göre üstün olduğu ve birbirine benzer klinik etkinlik sağladığı bildirilmiştir (7). Çalışmamız çocuklarda 3 yıllık SLİT, SKİT ve farmakoterapi gruplarında karşılaştırmalı klinik verilerin sunulduğu ilk çalışma olarak SKİT ve SLİT'in astımda kontrole göre üstün ve birbiriyle benzer etkinlikte olduğunu göstermiştir. Öte yandan SKİT rinit medikasyon skorunu azaltmada SLİT'e göre daha başarılı bulunmuştur.

## **5.2. Laboratuvar sonuçları**

Literatürde SLİT ve SKİT'in solunum fonksiyonları, nazal ve bronşial reaktivite, spesifik IgE ve cilt allerji yanıtları araştırıldığında, hasta seçimi, çalışma dizaynı, izlem süreleri, duyarlı olunan ve immünoterapi uygulanan allerjen tipleri oldukça heterojen olan çalışmalar mevcuttur ve çelişkili sonuçlar karşımıza çıkmaktadır.

Öncelikle bu konudaki meta-analizler göz önüne alındığında, solunum fonksiyon parametreleri ve non-spesifik bronş reaktivitesi üzerine SKİT'in bir etkisi olmadığı Abramson ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılan Cochrane derlemesinde ortaya konulmuştur. Öte yandan, SKİT'in allerjen spesifik bronş reaktivitesinde anlamlı azalma sağladığı sonucuna varılmıştır (147). Aynı ekibin 2003 yılında yapmış olduğu derlemede ise solunum fonksiyonlarında bir etkisi

olmadığı, nonspesifik bronş reaktivitesinde ise hafif azalma sağladığı ifade edilmiştir (154). SLİT'in bronş hiper reaktivitesine etkisine bakıldığında ise bir Cochrane derlemesinde bir değişiklik sağlamazken (126), diğer bir meta-analizde ise nazal reaktivitede anlamlı olmayan bir azalma (155) sağladığı bildirilmiştir. Çalışmamızdaki kohortun birinci yıl verilerinde Eifan ve arkadaşları nazal provokasyon dozunda her iki immünoterapi yöntemi ile bir artış sağlandığını bildirmişlerdir (7). Çalışmamızda ise üçüncü yılın sonunda solunum fonksiyon parametreleri, nazal ve bronşial reaktivite açısından SLİT, SKİT ve farmakoterapi arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir.

SLİT'in spesifik IgE düzeylerinde geçici bir artışı takiben azalma ve blokan antikor özelliğindeki allerjen spesifik IgG4 düzeylerinde artış sağladığı son yıllarda yapılan bir derlemede özetlenmiştir (145). SKİT'in de benzer etkileri olduğu farklı çalışmalarda bildirilmiştir (156, 157, 158). Cilt allerji testindeki yanıt göz önüne alındığında ise SLİT ve SKİT'in bir etkisi olmadığını bildiren yayınlar olduğu gibi, azalma sağladığını bildirenler de mevcuttur (7, 159). Bu yayınlar henüz meta-analizlerin dışında kaldığından, günümüzdeki veriler ile kesin yargı bildirmek mümkün değildir. Bu çalışmada ise SLİT, SKİT ve farmakoterapi grupları arasında spesifik IgE açısından anlamlı bir fark gösterilemezken cilt allerji testi yanıtında her iki immünoterapi yöntemi ile azalma sağlanmıştır.

### **5.3. İmmunolojik veriler**

SLİT ve SKİT'in klinik etkilerinin immünolojik mekanizması halen merak konusu olmaya devam etmektedir. Jutel ve arkadaşları polen enjeksiyon immünoterapisinin Th2 ve aynı zamanda Th1 sitokinleri azaltmanın yanısıra TGF- $\beta$  ve IL-10

düzelelerinde artışa neden olduğunu rapor etmişlerdir (160). Öte yandan Wachholz ve arkadaşları çimen polenine karşı SKİT uygulamasında ilk yayınlarında in vitro sitokin yanıtında anlamlı bir fark olmadığını, sonraki yayınlarında ise IL-10 düzeyinde artışa neden olduğunu bildirmişlerdir (161, 162). Bir başka çalışmada ev tozu akarına özgü uygulanan SKİT ile CD4+ T hücrelerinden IL-10 üretiminde benzer şekilde artış sağlanmıştır (163,164). SLİT'in immünolojik etkilerini araştıranlardan Arıkan ve arkadaşları ise ev tozu akarına özgü SLİT'in tedavinin 6. ayında Th1 sitokinlerin arttığını göstermiştir (165). Öte yandan, Cosmi ve arkadaşları ev tozu akarı duyarlı hastalarda uygulanan SLİT ile IL-10 ve IFN- $\gamma$  düzeylerinde artış bildirmişlerdir (166). Plasebo kontrollü olarak yapılan bir başka çalışmada ise ev tozu akarına özgü SLİT'in klinik olarak iyileşme sağladığı olgularda TGF- $\beta$ 'nin etkin olduğunu saptamışlardır (164). Polene özgü SLİT uygulamasında ise izlemin birinci yılında farklı çalışmalarda immünolojik bir etki gösterilememiştir (167, 168). Çalışmamızdaki kohortun birinci yıl sonundaki verilerinde sadece SLİT grubunda farmakoterapi alan gruba göre IL-10 düzeylerinde artış gösterilmiştir (7). Çalışmamızda ise SLİT ve SKİT'in tedavinin üçüncü yılında IL-10 düzeylerinde azalmaya, TGF- $\beta$  düzeylerinde yükselmeye neden olduğu gösterilmiştir.

Tüm bu çalışmalar bir arada değerlendirildiğinde SLİT ve SKİT immünolojik olarak IL-10 ve TGF- $\beta$  düzeylerinde artışa neden olabilmektedir. Ancak çalışmalardaki farklı allerjen duyarlılıkları ve immünoterapi çeşitlerinin varlığı, in vitro protokollerin standardize olmaması, kullanılan rekombinant allerjen dozundaki farklar, örneklem büyüklüklerindeki farklar, hasta seçimi (erişkin/pediyatrik), analizlerin tedavi boyunca ne sıklıkta yapıldığı ve süresi gibi faktörler nedeniyle elde

edilen sonuçların in vivo immünolojik etkilerin dinamiğini ne ölçüde yansıttığı tartışmalıdır.

Çalışmamızın ilk ve üçüncü yılında elde edilen veriler doğrultusunda ev tozu akarına duyarlı astım ve/veya rinitli çocuklarda uygulanan SLİT ve SKİT ile tedavinin erken döneminde olumlu klinik etkilerden özellikle SLİT’de saptanan IL-10 artışının sorumlu olduğu, geç dönemlerinde ise benzer immünolojik mekanizmalar ile klinik etkinliğin sağlandığı düşünülmüştür.



## Sonuç olarak;

- Tedavinin birinci ve üçüncü yıllarında her iki immünoterapi yöntemi farmakoterapi alanlara göre astım semptomlarının daha belirgin azalmasını sağlamaktadır. Ayrıca SKİT ve SLİT üçüncü yılda bazale göre astım şikayetlerini azaltmakta başarılı olmaktadır.
- Tedavinin üçüncü yılında her iki immünoterapi yöntemi farmakoterapi alanlara göre rinit semptomlarının daha belirgin azalmasını sağlamaktadır.
- Tedavinin birinci ve üçüncü yıllarında her iki immünoterapi yöntemi farmakoterapi alanlara göre tüm semptomların belirgin azalmasını sağlamaktadır.
- Tedavinin üçüncü yılında SKİT, SLİT'e göre rinitte ilaç ihtiyacını belirgin olarak düşürmektedir.
- Her iki immünoterapi yöntemi tedavinin üçüncü yılında bazale göre ilaç ihtiyacının belirgin azalmasını sağlamaktadır. Ayrıca tedavinin üçüncü yılında her iki immünoterapi yöntemi farmakoterapi alanlara göre daha az ilaç kullanımına neden olmaktadır.
- Bunlara ek olarak hastaların kendi değerlendirmesini yansıtan ölçeklere göre de tedavinin üçüncü yılında her iki immünoterapi yöntemi farmakoterapi alanlara göre astım şikayetlerini belirgin azaltmaktadır.
- Her iki immünoterapi yöntemi *in vivo Dermatophagoides pteronyssinus.* ve *Dermatophagoides farinae* allerjenlerine cilt yanıtları açısından bir iyileşme sağlamakta ancak sadece farmakoterapi alanlarda bir değişiklik

olmamaktadır. Ayrıca herhangi bir grupta yeni bir allerjene karşı duyarlanma gözlenmemiştir.

- Her iki immünoterapi yönteminde *in vitro* rekombinant Der p 1 uyarımı ile artmış TGF- $\beta$  ve azalmış IL-10 yanıtı gözlenmektedir.
- Tüm gruplarda *in vitro* rekombinant Bet v 1 uyarımı ile elde edilen TGF- $\beta$  yanıtının üçüncü yılda bazale göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

### **Yorum;**

- Bu veriler ışığında, klinik bulguların kontrol altına alınmasında ve ilaç kullanımının azaltılmasında SLİT en az SKİT kadar etkin ve her iki immünoterapi yöntemi farmakoterapi uygulamasından daha başarılı bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda allerjene *in vivo* ve *in vitro* yanıt açısından SLİT ve SKİT'in benzer immünolojik etkileri olduğu gözlenmiştir. Ancak literatürdeki veriler eşliğinde bu durum değerlendirildiğinde SLİT ve SKİT'in klinik etkinliğinin açıklayan immünolojik mekanizmaların netleşmesi için hastalık, yaş ve allerjen tipine özgü iyi tasarlanmış çalışmalara olan ihtiyaç halen sürmektedir.
- Sonuç olarak klinik iyileşmeye paralel olarak ilaç kullanımında azalma sağlaması nedeniyle SLİT ya da SKİT solunumsal allerjisi olan ev tozu akarı duyarlı çocuklarda hastalığın doğal seyrini değiştirebilme potansiyeli vardır. Ayrıca benzer klinik ve immünolojik etkinliklerinin yanı sıra daha az yan etki gözlenmesi ve uygulama kolaylığı gözetildiğinde sublingual allerjen immünoterapisi çocuklarda tercih edilen yol olarak önerilmelidir.

## 6. KAYNAKLAR:

1. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multi-country cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733-743.
2. Ait-Khaled N, Odhiambo J, Pearce N, et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and eczema in 13- to 14-year-old children in Africa: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *Allergy* 2007;62: 247-258.
3. Holgate ST, Polosa R. Treatment strategies for allergy and asthma. *Nat Rev Immunol.* 2008 Mar; 8 (3):218-230.
4. World Health Organization Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutical vaccines for allergic diseases. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, editors. *Allergy* 1998; 53 (suppl 54):S3-4.
5. Noon L. Prophylactic inoculation for hay fever. *Lancet* 1911;1: 1572.
6. Passalacqua G, Bagnasco M, Mariani G, Falagiani P, Canonica G. Local immunotherapy: Pharmacokinetics and efficacy. *Allergy* 1998;53: 477-484.
7. Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, Keles S, Ozdemir C, Bahceciler NN, Barlan IB. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 2010 Jun;40(6):922-932.
8. Global Initiative for Asthma, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2008, retrieved. <http://www.ginasthma.org>
9. Tattersfield AE, Knok AJ, Briton JR, Hall IP. Asthma. *Lancet* 2002; 360(9342):1313-1322.
10. Hogg JC. Pathology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:1-5.
11. Fahy JV, Kim KW, Lin J, Bousley H. Prominent neutrophilic inflammation in sputum from patients with asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 843–852.

12. Kuipers H, Lambrecht BN. The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma. *Curr Opin Immunol* 2004; 16(6):702-708.
13. Williams CM, Galli SJ. Mast cells can amplify airway reactivity and features of chronic inflammation in an asthma model in mice. *J Exp Med* 2000; 192: 455–462.
14. Lee NA, Gelfand EW, Lee JJ. Pulmonary T cells and eosinophils: coconspirators or independent triggers of allergic respiratory pathology. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 945–957.
15. Kay AB, Phipps S, Robinson DS. A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. *Trends Immunol* 2004; 25(9):477-482.
16. Peters Golden M. The alveolar macrophage: the forgotten cell in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004;31(1):3-7.
17. Mosmann TR, Coffman RL. Heterogeneity of cytokine secretion patterns and functions of helper T cells. *Adv Immunol* 1989; 46:111–147.
18. Finkelman F, Id K, Urban J, Holmes J, Ohara J, Tung A, Sample J, Paul W. IL-4 is required to generate and sustain in vivo IgE responses. *J Immunol* 1988;141:2335–2341.
19. Levy F, Kristofic C, Heusser C, Brinkmann V. Role of IL-13 in CD4 T cell-dependent IgE production in atopy. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;112:49–58.
20. Hamelman E, Gelfand EW. IL-5 induced airway eosinophilia- the key to asthma? *Immunol Rev* 2001; 179:182-191.
21. Teman U, Ray P, Flawell RA. Pulmonary overexpression of IL-9 induces Th2 cytokine overexpression, leading to immune pathology. *J Clin Invest* 2002; 109:29-39.
22. Romagnani S. Regulation of T cell response. *Clin Exp Allergy* 2006; 36:1357-1366.

23. Van der Pouwkraan TCTM, Boeije LCM, de Groot ER. Reduced production of IL-12 and IL-12 dependent IFN- $\gamma$  release in patients with allergic asthma. *J Immunol* 1997; 158:5560-5565.
24. Schwarze J, Hamelmann E, Cieslewicz G. Local treatment with IL-12 is an effective inhibitor of airway hyperresponsiveness and lung eosinophilia after airway challenge in sensitized mice. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:86-93.
25. Romagnani S. Regulation and deregulation of human IgE synthesis. *Immunol Today* 1990; 11:316-321.
26. Leonard C, Tormey V, Burke C. Allergen induced cytokine production in atopic disease and its relationship to disease severity. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17:368-375.
27. Look DC, Ropp SR, Kellr BT. Selective induction of intracellular adhesion molecule-1 by IFN- $\gamma$  in human airway epithelial cells. *Am J Physiol* 1992; 263-L79-87.
28. Hansen G, Berry G, De Kruyff RH, Umetsu DT. Allergen-specific Th1 cells fail to counterbalance Th2 cell-induced airway hyperreactivity but cause severe airway inflammation. *J Clin Invest* 1999; 103: 175–183.
29. Randolph DA, Stephens R, Carruthers CJ, Chaplin DD. Cooperation between Th1 and Th2 cells in a murine model of eosinophilic airway inflammation. *J Clin Invest* 1999; 104:1021–1029.
30. Ryanna K, Stratigou V, Safinia N, Hawrylowicz. Regulatory T cells in bronchial asthma. *Allergy* 2009; 64:335-347.
31. Vignali DA, Collison LW, Workman CJ. How regulatory T cells work. *Nat Rev Immunol* 2008; 8:523–532.
32. Hawrylowicz CM, Garra A. Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma. *Nat Rev Immunol* 2005;5:271–283.

33. Borish L, Aarons A, Rumblyrt J, Cvietusa P, Negri J, Wenzel S. Interleukin-10 regulation in normal subjects and patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1288–1296.
34. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Cramer R et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med* 2004;199:1567–1575.
35. Kurowska-Stolarska M, Kewin, P, Murphy G et al IL-33 induces antigen-specific IL-5+ T cells and promotes allergic-induced airway inflammation independent of IL-4. *J Immunol* 2008; 181:4780–4790
36. Akbari O, Faul JL, Hoyte EG et al (2006) CD4+ invariant T-cell-receptor+ natural killer T cells in bronchial asthma. *N Engl J Med* 354:1117–1129
37. Stockinger B, Veldhoen M Differentiation and function of Th17 T cells. *Curr Opin Immunol* 2007; 19:281–286
38. Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR et al Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity* 2006; 24:677–688
39. Bullens DM, Truyen E, Coteur L et al IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx? *Respir Res* 2006; 7:135
40. Spolski R, Leonard WJ (2008) Interleukin-21: basic biology and implications for cancer and autoimmunity. *Ann Rev Immunol* 26:57–79
41. Vercelli D, Geha RS. Regulation of IgE synthesis: from the membrane to the genes. *Springer Semin Immunopathol* 1993; 15: 5-16
42. Gould HJ, Sutton BJ IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol* 2008; 8:205–217
43. Folkerts G, Nijkamp FP. Airway epithelium more than just a barrier. *Trends Pharmacol Sci* 1998; 19: 334–341.
44. Hellewell PG. Adhesion molecule strategies. *Pulm Pharmacol Ther* 1999; 12: 137–141.

45. Turlej RK, Fievez L, Sandersen CF, et al. Enhanced survival of lung granulocytes in an animal model of asthma: evidence for a role of CM-CSF activated STAT-5 pathway. *Thorax* 2001; 56: 696–702.
46. Elias JA, Zhu Z, Chupp G, Homer RJ. Airway remodelling in asthma. *J Clin Invest* 1999; 104: 1001–1006.
47. Knox AJ. Airway smooth muscle remodelling in asthma: role of airway smooth muscle. *Clin Sci* 1994; 86: 647–652.
48. Vater KZ, McBride JT. Pulmonary function testing in childhood asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998;18:133-148.
49. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Cropo RO, Burgos F, Casaburi R. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26(5):948-968.
50. Ronino AC. Bronchoprovocation tests in asthma. *Immunol Allergy Clin N Am* 2007; 27:633-649.
51. Cockcraft DW. Bronchoprovocation methods: direct challenges. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:19-26.
52. Sears MR, Grene JM, Willian AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM. A longitudinal population based cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349:1414-1422.
53. Arshad SH, Tariq SM, Matthews S, Hakim E. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole population birth cohort study. *Pediatrics* 2001;108:E33.
54. Gergen PJ, Turkeltaub PC. The association of individual allergen reactivity with respiratory disease in a national sample: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976-80 (NHANESII). *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:579-588.

55. Lanphear BP, Kahn RS, Berger O, Auinger P, Bortnick SM, Nahhas RW. Contribution of residential exposures to asthma in US children and adolescents. *Pediatrics* 2001;107:E98.
56. Arbes SJ, Gergen PJ, Vaughn B, Zeldin DC. Asthma cases attributable to atopy: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1139-1145.
57. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999; 54:268-272.
58. Sunyer J, Jarvis D, Pekkanen J, Chinn S, Janson C, Leynaert B, et al. Geographic variations in the effect of atopy on asthma in the European Community Respiratory Health Study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:1033-1039.
59. Contani A. Diagnosis of Pediatric Allergy. Ed: Heilmann U, *Pediatric Allergy, Asthma and Immunology*. pp 422-467, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, Germany, 2008.
60. Lönnkvist K, Hellman C, Lundahl J, Halldén G, Hedlin G. Eosinophil markers in blood, serum, and urine for monitoring the clinical course in childhood asthma: Impact of budesonide treatment and withdrawal. *J Allergy Clin Immunology* 2001; 107:812-817.
61. Blok GJ, Flikweert DC, Nauta JJP. Diagnosis of IgE mediated allergy in the upper respiratory tract. *Allergy* 1991; 46:99-104.
62. Contani A. Drugs To Be Used In Asthma. Ed: Heilmann U, *Pediatric Allergy, Asthma and Immunology*. pp 785-792, Springer-Verlag, Berlin- Heidelberg, Germany, 2008.
63. McDonal NJ, Bara AI. Anticholinergic therapy for chronic asthma in children over two years of age. *Cochrane database Syst Rev* 2003(3):CD003535.
64. Barnes PJ. Mechanisms of action of glucocorticoids in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:S21-S27.



65. Gibson PG, Saltos N, Borgas T. Airway mast cells and eosinophils correlate with clinical severity and airway hyperresponsiveness in corticosteroid treated asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:752-759.
66. van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, Duiverman EJ, Kerrebijn KF. Remission of childhood asthma after long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide): can it be achieved? Dutch CNSLD Study Group. *Eur Respir J* 1994; 7(1):63-68.
67. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343(15):1054-1063.
68. Blais L, Ernst P, Boivin JF, Suissa S. Inhaled corticosteroids and the prevention of readmission to hospital for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:126-132.
69. Pauwels RA, Pederson S, Busse WW. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised double blind trial. *Lancet* 2003; 361:1071-1076.
70. Bahceciler NN, Barlan IB, Nuhoglu Y, Basaran MM. Which factors predict success after discontinuation of inhaled budesonide therapy in children with asthma? *J Asthma* 2002;39(1):37-46.
71. Waalkens HJ, Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Gerritsen J, Duiverman EJ, Knol K, Kerrebijn KF. Cessation of long term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration. The Dutch CNSLD Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(5):1252-1257.
72. Fonseca MT, Camargos PA, Lasmar LM, Colosimo E, Fonseca MM. Risk factors associated with occurrence of clinical deterioration after cessation of beclomethasone in asthmatic children and adolescents. *J Asthma* 2005;42(6):479-485.

73. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343(15):1064-1069.
74. Agertoft L, Pedersen. Bone mineral density in children with asthma receiving long term treatment with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(1):178-183.
75. Todd G, Dunlop K, McNaboe J, Ryan MF, Carson D, Shields MD. Growth and adrenal suppression in asthmatic children treated with high dose fluticasone propionate. *Lancet* 1996; 348(9019):27-29.
76. Selroos O, Backman R, Forsen KO, Lofroos AB, Niemisto M, Pietinalho A. Local side effects during 4-year treatment with inhaled corticosteroids- a comparison between pressurized metered dose inhalers and turbuhaler. *Allergy* 1994; 49(10):888-890.
77. Agertoft L, Larsen FE, Pedersen S. Posterior subcapsular cataracts, bruises and hoarseness in children with asthma receiving long term treatment with inhaled budesonide. *Eur Respir J* 1998; 12(1):130-135.
78. Ng D, Salvio F, Hicks G. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(2):CD002314.
79. De Benedictis FM, del Giudice MM, Forenza N, Decimo F, de Benedictis D, Capristo A. Lack of tolerance to the protective effect of montelukast in exercise-induced bronchoconstriction in children. *Eur Respir J* 2006; 28(2):291-295.
80. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2-to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(4):315-322.

81. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006; 129(1):15-26.
82. Lemanske RF, Jr. Sorkness CA, Mauger EA, Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(20):2594-2603.
83. Bisgaard H. Effect of long acting beta2 agonists on exacerbation rates of asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36(5):391-398.
84. Pedersen S. Treatment of nocturnal asthma in children with a single dose of sustained-release theophylline taken after supper. *Clin Allergy* 1985; 15(1):79-85.
85. Nassif EG, Weinberger M, Thompson R, Huntley W. The value of maintenance theophylline in steroid-dependent asthma. *N Engl J Med* 1981; 304(2):71-75.
86. Incarvaia C, Mauro M, Riorio-Sforza GG, Frati F, Taratini F, Laserini M. Current and future applications of the anti IgE antibody, omalizumab. *Biologics* 2008; 2(1):67-73.
87. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19(2): CD003559.
88. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E; EAACI, Immunotherapy Task Force. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy*. 2006;61 Suppl 82:1-20.
89. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Koivikko A, Norberg LA, Valovirta E, Wahn U, Möller C; (The PAT investigator group). Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007 Aug;62(8):943-948.

90. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, 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 Sep;31(9):1392-1397.
91. Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 437-448.
92. Oppenheimer J, Areson JG, Nelson HS. Safety and efficacy of oral immunotherapy with standardized cat product. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:61-67.
93. Mosbech H, Dreborg S, Madsen F, Ohlsson H, Stahl Skov P, Taudorf E et al. High dose grass pollen tablets used for hyposensitization in hay fever patients. A one-year double blind placebo controlled study. *Allergy* 1987;42:451-455.
94. Müller U, Mosbech H. Position paper: Immunotherapy with Hymenoptera venoms. *Allergy* 1993, supp 14: 37-46
95. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis: an analysis of randomized, prospective, single- or double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther*. 2000 Mar;22(3):342-350.
96. Abramson M, Puy R, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD001186.
97. Passalacqua G, Durham SR; Global Allergy and Asthma European Network. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Apr;119(4):881-891.
98. Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002;57:306-312.
99. 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.
100. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006; 61, 855-859.

101. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, Koivikko A, Koller DY, Niggemann B, Norberg LA, Urbanek R, Valovirta E, Wahn U. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 251-256.
102. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daures JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 450-453.
103. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD001936.
104. Bousquet J, Michel FB. Safety considerations in assessing the role of immunotherapy in allergic disorders. *Drug Saf.* 1994 Jan;10(1):5-17.
105. Winther L, Malling HJ, Mosbech H. Allergen-specific immunotherapy in birch- and grass-pollen-allergic rhinitis, II: side-effects. *Allergy* 2000;55:827-835.
106. Larché M, Akdis CA, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2006; (10):761-771.
107. Jonuleit H, Schmitt E, Schuler G, Knop J, Enk AH. Induction of interleukin 10-producing, nonproliferating CD4+ T cells with regulatory properties by repetitive stimulation with allogeneic immature human dendritic cells. *J. Exp. Med.* 2000, 192: 1213–1222.
108. Akbari O, DeKruyff RH, Umetsu DT. Pulmonary dendritic cells producing IL-10 mediate tolerance induced by respiratory exposure to antigen. *Nature Immunol.* 2001; 2: 725–731.
109. Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Wuthrich B, Blaser K. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J. Clin. Invest.* 1998; 102: 98–106.
110. Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN, et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol.* 2004; 172: 3252–3259.
111. Gafvelin G, Thunberg S, Kronqvist M, et al. Cytokine and antibody responses in birch-pollen-allergic patients treated with genetically modified

- derivatives of the major birch pollen allergen Bet v 1. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;138:59-66.
112. Wachholz PA, Nouri-Aria KT, Wilson DR, Walker SM, Verhoef A, Till SJ, Durham SR. Grass pollen immunotherapy for hayfever is associated with increases in local nasal but not peripheral Th1:Th2 cytokine ratios. *Immunology*. 2002 Jan;105(1):56-62.
113. Secrist H, Chelen CJ, Wen Y, Marshall JD, Umetsu DT. Allergen immunotherapy decreases interleukin 4 production in CD4+ T cells from allergic individuals. *J Exp Med*. 1993 Dec 1;178(6):2123-2130.
114. Majori M, Caminati A, Corradi M, Brianti E, Scarpa S, Pesci A. T-cell cytokine pattern at three time points during specific immunotherapy for mite-sensitive asthma. *Clin Exp Allergy*. 2000 Mar;30(3):341-347.
115. Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszc 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;33:1205-1214.
116. Jeannin P, Lecoanet S, Delneste Y, Gauchat JF, Bonnefoy JY. IgE versus IgG4 production can be differentially regulated by IL-10. *J Immunol* 1998;160:3555-3561.
117. Royer B, Varadaradjalou S, Saas P, Guillosson JJ, Kantelip JP, Arock M. Inhibition of IgE-induced activation of human mast cells by IL-10. *Clin Exp Allergy*. 2001 May;31(5):694-704.
118. Schandené L, Alonso-Vega C, Willems F, Gérard C, Delvaux A, Velu T, Devos R, de Boer M, Goldman M. B7/CD28-dependent IL-5 production by human resting T cells is inhibited by IL-10. *J Immunol*. 1994 May 1;152(9):4368-4374.
119. Marcucci F, Sensi L, Frati F, Bernardini R, Novembre E, Barbato A, Pecora S. Effects on inflammation parameters of a double-blind, placebo controlled one-year course of SLIT in children monosensitized to mites. *Allergy*. 2003 Jul;58(7):657-662.

120. Tari MG, Mancino M, Monti G. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1990; 18: 277-284.
121. Mortemousque B, Bertel F, De Casamayor J, Verin P, Colin J. House-dust mite sublingual-swallow immunotherapy in perennial conjunctivitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy*. 2003 Apr;33(4):464-469.
122. Bahceciler NN, Isik U, Barlan IB, Basaran MM. Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Pulmonol*. 2001 Jul;32(1):49-55.
123. Ozdemir C, Yazı D, Gocmen I, Yesil O, Aydogan M, Semic-Jusufagic A, Bahceciler NN, Barlan IB. Efficacy of long-term sublingual immunotherapy as an adjunct to pharmacotherapy in house dust mite-allergic children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007 Sep;18(6):508-515.
124. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: Systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2005;60: 4-12.
125. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta Lopez J, Passalacqua G, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in children. Meta analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97:141-148.
126. Calamita Z, Saconato H, Pelá AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy*. 2006 Oct;61(10):1162-1172.
127. Mungan D, Misirligil Z, Gürbüz L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma--a placebo controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999 May;82(5):485-490.
128. Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, Andre C, Hansen AB, Malling H-J. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* 2004; 59: 45-53.

129. Akdis CA, Barlan IB, Bahceciler N, Akdis M. Immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2006;61 Suppl 81:11-14.
130. Passalacqua G, Bagnasco M, Mariani G, Falagiani P, Canonica GW. Local immunotherapy: pharmacokinetics and efficacy. *Allergy* 1998;53:477-484.
131. Allam JP, Niederhagen B, Bucheler M, Appel T, Betten H, Bieber T, et al. Comparative analysis of nasal and oral mucosa dendritic cells. *Allergy* 2006;61:166-172.
132. Bagnasco M, Mariani G, Passalacqua G, Motta C, Bartolomei M, Falagiani P et al. Absorption and distribution kinetics of the major *Parietaria judaica* allergen (Par j 1) administered by noninjectable routes in healthy human beings. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:122-129.
133. Samsom JN, van Berkel LA, van Helvoort JM, Unger WW, Jansen W, Thepen T, et al. Fc gamma RIIB regulates nasal and oral tolerance: a role for dendritic cells. *J Immunol* 2005;174:5279-5287.
134. van Helvoort JM, Samsom JN, Chantry D, Jansen W, Schadee-Eestermans I, Thepen T, et al. Preferential expression of IgG2b in nose draining cervical lymph nodes and its putative role in mucosal tolerance induction. *Allergy* 2004;59:1211-1218.
135. Bahceciler NN, Arikan C, Taylor A, Akdis M, Blaser K, Barlan IB, et al. Impact of sublingual immunotherapy on specific antibody levels in asthmatic children allergic to house dust mites. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:287-294.
136. Marcucci F, Sensi L, Di Cara G, Salvatori S, Bernini M, Pecora S, et al. Three-year follow-up of clinical and inflammation parameters in children monosensitized to mites undergoing sub-lingual immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:519-526.
137. Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagana M, Tella R, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1073-1079.
138. Rolinck-Werninghaus C, Kopp M, Liebke C, Lange J, Wahn U, Niggemann B. Lack of detectable alterations in immune responses during sublingual



- immunotherapy in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:134-141.
139. Dehlink E, Eiwegger T, Gerstmayr M, Kampl E, Bohle B, Chen KW, et al. Absence of systemic immunologic changes during dose build-up phase and early maintenance period in effective specific sublingual immunotherapy in children. *Clin Exp Allergy* 2006;36:32-39.
140. Lima MT, Wilson D, Pitkin L, Roberts A, Nouri-Aria K, Jacobson M, et al. Grass pollen sublingual immunotherapy for seasonal rhinoconjunctivitis: a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2002;32: 507-514.
141. Jeannin P, Lecoanet S, Delneste Y, Gauchat JF, Bonnefoy JY. IgE versus IgG4 production can be differentially regulated by IL-10. *J Immunol* 1998;160:3555-3561.
142. Zan H, Cerutti A, Dramitinos P, Schaffer A, Casali P. CD40 engagement triggers switching to IgA1 and IgA2 in human B cells through induction of endogenous TGF-beta: evidence for TGF-beta but not IL-10-dependent direct S mu->S alpha and sequential S mu->S gamma, S gamma->S alpha DNA recombination. *J Immunol* 1998;161:5217-5225.
143. Savolainen J, Jacobsen L, Valovirta E. Sublingual immunotherapy in children modulates allergen-induced in vitro expression of cytokine mRNA in PBMC. *Allergy* 2006;61:1184-1190
144. Bousquet J, Schünemann HJ, Zuberbier T, Bachert C, Baena-Cagnani CE, Bousquet PJ, Brozek J, Canonica GW, Casale TB, Demoly P, Gerth van Wijk R, Ohta K, Bateman ED, Calderon M, Cruz AA, Dolen WK, Haughney J, Lockey RF, Lötvall J, O'Byrne P, Spranger O, Togias A, Bonini S, Boulet LP, Camargos P, Carlsen KH, Chavannes NH, Delgado L, Durham SR, Fokkens WJ, Fonseca J, Haahtela T, Kalayci O, Kowalski ML, Larenas-Linnemann D, Li J, Mohammad Y, Mullol J, Naclerio R, O'Hehir RE, Papadopoulos N, Passalacqua G, Rabe KF, Pawankar R, Ryan D, Samolinski B, Simons FE, Valovirta E, Yorgancioglu A, Yusuf OM, Agache I, Ait-Khaled N, Annesi-Maesano I, Beghe B, Ben Kheder A, Blaiss MS, Boakye DA, Bouchard J, Burney PG, Busse WW, Chan-Yeung M, Chen Y, Chuchalin AG, Costa DJ, Custovic A, Dahl R, Denburg J, Douagui H,

- Emuzyte R, Grouse L, Humbert M, Jackson C, Johnston SL, Kaliner MA, Keith PK, Kim YY, Klossek JM, Kuna P, Le LT, Lemiere C, Lipworth B, Mahboub B, Malo JL, Marshall GD, Mavale-Manuel S, Meltzer EO, Morais-Almeida M, Motala C, Naspitz C, Nekam K, Niggemann B, Nizankowska-Mogilnicka E, Okamoto Y, Orru MP, Ouedraogo S, Palkonen S, Popov TA, Price D, Rosado-Pinto J, Scadding GK, Sooronbaev TM, Stoloff SW, Toskala E, van Cauwenberge P, Vandenplas O, van Weel C, Viegi G, Virchow JC, Wang DY, Wickman M, Williams D, Yawn BP, Zar HJ, Zernotti M, Zhong N; In collaboration with the WHO Collaborating Center of Asthma and Rhinitis (Montpellier). Development and implementation of guidelines in allergic rhinitis – an ARIA-GA2LEN paper. *Allergy*. 2010 Oct;65(10):1212-1221.
145. Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockett RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R, Potter PC, Bousquet PJ, Cox LS, Durham SR, Nelson HS, Passalacqua G, Ryan DP, Brozek JL, Compalati E, Dahl R, Delgado L, van Wijk RG, Gower RG, Ledford DK, Filho NR, Valovirta EJ, Yusuf OM, Zuberbier T, Akhanda W, Almarales RC, Ansotegui I, Bonifazi F, Ceuppens J, Chivato T, Dimova D, Dumitrascu D, Fontana L, Katelaris CH, Kaulsay R, Kuna P, Larenas-Linnemann D, Manoussakis M, Nekam K, Nunes C, O'Hehir R, Olaguibel JM, Onder NB, Park JW, Priftanji A, Puy R, Sarmiento L, Scadding G, Schmid-Grendelmeier P, Seberova E, Sepiashvili R, Solé D, Togias A, Tomino C, Toskala E, Van Beever H, Vieths S. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy*. 2009 Dec;64 Suppl 91:1-59.
146. Blumberg G, Groes L, Haugaard L, Dahl R. Steroid-sparing effect of subcutaneous SQ-standardised specific immunotherapy in moderate and severe house dust mite allergic asthmatics. *Allergy*. 2006 Jul;61(7):843-848.
147. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Aug 4;8:CD001186.
148. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD001936.

149. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, Canonica GW. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 year of age. *Chest*. 2008 Mar;133(3):599-609.
150. Olaguíbel JM, Alvarez Puebla MJ. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2005;15(1):9-16.
151. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 141–148.
152. Quirino T, Iemoli E, Siciliani E, Parmiani S, Milazzo F. Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double blind (double dummy) study. *Clin Exp Allergy*. 1996 Nov;26(11):1253-1261.
153. Antúnez C, Mayorga C, Corzo JL, Jurado A, Torres MJ. Two year follow-up of immunological response in mite-allergic children treated with sublingual immunotherapy. Comparison with subcutaneous administration. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008 May;19(3):210-218.
154. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma [update *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001186; PMID: 10796617]. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001186.
155. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis [see comment]. *Allergy* 2005;60:4–12.
156. Rossi RE, Monasterolo G, Coco G, Silvestro L, Operti D. Evaluation of serum IgG4 antibodies specific to grass pollen allergen components in the follow up of allergic patients undergoing subcutaneous and sublingual immunotherapy. *Vaccine*. 2007 Jan 15;25(5):957-964.
157. Golden DB, Meyers DA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Clinical relevance of the venom specific immunoglobulin G antibody level during immunotherapy. *J. Allergy Clin Immunol* 1982;69:489–493.

158. Müller UR, Helbling A, Bischof M. Predictive value of venom specific IgE, IgG and IgG subclass antibodies in patients on immunotherapy with honey bee venom. *Allergy* 1989;44: 412–418.
159. Cevit O, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Specific allergen immunotherapy: effect on immunologic markers and clinical parameters in asthmatic children. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007;17(5):286-291.
160. Jutel M, Pichler WJ, Skrbic D, Urwyler A, Dahinden C, Müller UR. Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN-gamma secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures. *J Immunol.* 1995 Apr 15;154(8):4187-4194.
161. Wachholz PA, Nouri-Aria KT, Wilson DR, Walker SM, Verhoef A, Till SJ, Durham SR. Grass pollen immunotherapy for hayfever is associated with increases in local nasal but not peripheral Th1:Th2 cytokine ratios. *Immunology.* 2002 Jan;105(1):56-62.
162. Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN, Jacobson MR, Walker SM, Wilcock LK, Staple SQ, Aalberse RC, Till SJ, Durham SR. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol.* 2004 Mar 1;172(5):3252-3259.
163. Majori M, Caminati A, Corradi M, Brianti E, Scarpa S, Pesci A. T-cell cytokine pattern at three time points during specific immunotherapy for mite-sensitive asthma. *Clin Exp Allergy.* 2000 Mar;30(3):341-347.
164. Gardner LM, Thien FC, Douglass JA, Rolland JM, O'Hehir RE. Induction of T 'regulatory' cells by standardized house dust mite immunotherapy: an increase in CD4+ CD25+ interleukin-10+ T cells expressing peripheral tissue trafficking markers. *Clin Exp Allergy.* 2004 Aug;34(8):1209-1219.
165. Arıkan C, Bahceçiler NN, Deniz G, Akdis M, Akkoc T, Akdis CA, Barlan IB. Bacillus Calmette-Guérin-induced interleukin-12 did not additionally improve clinical and immunologic parameters in asthmatic children treated with sublingual immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 2004 Mar;34(3):398-405.
166. Cosmi L, Santarlasci V, Angeli R, Liotta F, Maggi L, Frosali F, Rossi O, Falagiani P, Riva G, Romagnani S, Annunziato F, Maggi E. Sublingual

immunotherapy with Dermatophagoides monomeric allergoid down-regulates allergen-specific immunoglobulin E and increases both interferon-gamma and interleukin-10-production. Clin Exp Allergy. 2006 Mar;36(3):261-272.

167. Dehlink E, Eiwegger T, Gerstmayr M, et al. Absence of systemic immunologic changes during dose build-up phase and early maintenance period in effective specific sublingual immunotherapy in children. Clin Exp Allergy. 2006 Jan;36(1):32-39.

168. Amar SM, Harbeck RJ, Sills M, Silveira LJ, O'Brien H, Nelson HS. Response to sublingual immunotherapy with grass pollen extract: monotherapy versus combination in a multiallergen extract. J Allergy Clin Immunol. 2009 Jul;124(1):150-156.

## 7. EKLER

### **Ek-1: Bilgilendirme ve Onam Formu**

‘Ev tozu akarına duyarlı astım ve/veya rinitli çocuklarda inhale kortikosteroid veya buna ek olarak sublingual veya subkütan immunoterapi almış olanların tedavinin üçüncü yılında klinik, laboratuvar ve immunolojik durumlarının karşılaştırılması’ isimli klinik araştırma çalışmasına ilişkin bana anlayacağım sözcük ve terimlerle açıklamalar yapıldı. Soru sorma şansı verildi ve tüm sorularım anlayacağım şekilde yanıtlandı.

Çocuğumun ve benim katılımının isteğe bağlı olduğunu anlamış bulunmaktayım. Bu araştırma çalışmasının amaç, yöntem, riskler ve yaralarını, çalışmaya katılmaya karar verilebilecek kadar kavramış bulunmaktayım. Doktorumun çocuğuma ait bilgileri toplayıp kullanmasını kabul ediyorum. Çalışmadan ayrılırsak, elde edilmiş bilgilerin kullanılmasını kabul ediyorum. Ayrılmam halinde tıbbi hizmeti aynı şekilde almaya devam edebileceğim anlatıldı.

Bu formu imzalayarak, çocuğumla birlikte bu çalışmaya katılmayı kendi isteğimle kabul ediyorum. Bu çalışmadan sorumlu olan doktorun, çalışma sırasında ortaya çıkabilecek ve çocuğumun çalışmaya devam etmesine izin verme isteğimi etkileyebilecek her türlü yeni bulgu hakkında beni haberdar edecektir.

Bu formu imzaladıktan sonra, tarafıma, buradaki bilgilerin ve imzaladığım onay formunun bir kopyası verilecektir.

**Hasta ismi:**

**Hastanın kendisi, ebeveyni, yasal vekili, temsilcisinin ismi ve imzası, tarih:**

Aşağıda imzası bulunan şahsım, ismi yukarıda yazılı olan hasta adına onay verme yetkisine sahip kişiye çalışmanın ilgili ayrıntılarını tam olarak açıklamış bulunmaktayım ve bu imzalı ve tarih atılmış bilgilendirilmiş olur formunun kopyasını temin edeceğim.

**Araştırmacı Adı Soyadı, İmzası, Tarih:**

**Şahit Adı Soyadı, İmzası,**

**Tarih**

**Ek-2: Etik Kurul Onayı**



**MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME KOMİSYONU**

Sayı :B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/ 707  
Konu :

28.09.2010

Sayın : Prof.Dr. Işıl BARLAN

09.2010.0057 protokol nolu “ Ev tozu akarına duyarlı astım ve/veya rinitli çocuklarda inhale kortikosteroid veya buna ek olarak sublingual veya subkütan immunoterapi almış olanların tedavinin üçüncü yılında klinik, laboratuvar ve immunolojik durumlarının karşılaştırılması ” isimli projeniz Fakültemiz Araştırma Değerlendirme Komisyonu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hacer DİRESKENELİ  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Araştırma Değerlendirme Komisyonu  
Başkanı





#### Ek-4: Vizüel Analog Skala

Tarih:  
Adı Soyadı:  
Aldığı tedavi:

Son bir hafta içindeki astım ile ilgili şikayetlerinizi (öksürük, hırıltı ve nefes darlığı) aşağıdaki cetvele göre puanlayınız.

0: Yok 5:Orta 10: Ağır

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Son bir hafta içindeki burun ile ilgili şikayetlerinizi (burun akıntısı, kaşıntısı, hapsirik) aşağıdaki cetvele göre puanlayınız.

0: Yok 5:Orta 10: Ağır

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Son bir hafta içindeki göz ile ilgili şikayetlerinizi (gözde kaşıntı, kızarıklık) aşağıdaki cetvele göre puanlayınız.

0: Yok 5:Orta 10: Ağır

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

## Ek-5: Allerjen Spesifik Nazal Provokasyon Değerlendirme Formu

2 BU/ml

D.Pteronyssinus

D.Farinae

TARİH :

HASTA ADI-SOYADI :

SAAT :

SYMPTOM	SCORE (from 0 to 3)	Patients Score
<b>Sneezing:</b>		
<3	0	
3-5	1	
>5	3	

<b>Rhinorrea:</b>		
Anterior and moderate	1	
Posterior	1	
Both symptoms	2	
Important anterior and posterior	3	

<b>Blockage:</b>		
Patient can breathe freely	0	
Patient can only breathe with difficulty	1	
One nostril is blocked	2	
Both nostrils blocked	3	

<b>Pruritus:</b>		
Nose	1	
Palate or ear	2	
Conjunctivitis	3	
<b>TOTAL SCORE</b>		

At the end of the test total score

## Ek-6: Sublingual İmmunoterapi

**İçerik:** %50 gliserinli allerjenlerle %0.3 Fenol koruyucu olarak kullanılır.

**Endikasyon:** Tip I allerjinin tedavisinde enjektif immunoterapinin uygulanamadığı durumlarda kullanılır.

**Ambalaj:** Başlangıç tedavisi 5 x 5 ml Devam tedavisi 2 x 5 ml

**Dayanıklılık:** 4-8 C’de saklandığı takdirde 1 sene.

### BAŞLANGIÇ TEDAVİSİ VE DEVAM TEDAVİSİ

Şişe / 5ml	Konsantrasyon	Dilusyon	Her hasta, farklı bir hassasiyet sergilediğinden, bu terapi spesifiktir ve terapi sırasında, içerisinde bulunmaları gereken allerjen(ler)i ve oranı ancak bir uzman belirleyebilir.
0	1.6 STU / ml	1: 625	
1	8 STU / ml	1 : 125	
2	40 STU / ml	1 : 25	
3	200 STU / ml	1 : 5	
4	1,000 STU / ml	1 : 1	

Şişe / 5 ml	Konsantrasyon	Dilusyon
4	1,000 STU / ml	1 : 1
4	1,000 STU / ml	1 : 1

### SLIT uygulama şeması

- Her bir dozun uygulandığı tarih yazılması (not edilmesi) önemlidir.
- Tercihen yemeklerden önce alınmalıdır.
- Her kullanımdan önce şişeyi çalkalayınız. İlgili doz miktarını, direkt olarak damlalıkla veya bir kaşık yardımıyla dilin altına, dişlerin gerisine yerleştirin. Tamamen absorbe (emilene) edilene kadar (en az 3 dakika ) aynı yerde tutunuz.

### Şişe 0

Gün	Doz (Damla)
1	1
2	1
3	2
4	2
5	3
6	3
7	4
8	4
9	5
10	5

### Şişe 3

Gün	Doz (Damla)
1	1
2	2
3	3
4	4
5	5

### Şişe 1

Gün	Doz (Damla)
1	1
2	2
3	3
4	4
5	5

### Şişe 2

Gün	Doz (Damla)
1	
2	
3	
4	
5	

### Şişe 4

Gün	Doz (Damla)
1	1
2	2
3	3
4	4
5	5
P.tesi	5
Çarşamba	5
Cuma	5
P.tesi	5
Çarş.	5
Cuma	5
	5
	5
	5

### Devam Tedavisi

4 no'lu şişelerin her ikisi de bitene dek, haftada üç kez ( örn. Pazartesi , Çarşamba ve Cuma 'ları) olmak üzere , günde 5 damla (veya başlangıç tedavisinde tolere edilen doz daha düşük ise, daha az) veriniz

Başlangıç ambalajı 3 ay devam ambalajı ise 4 ay kullanılabilir.

## Ek-7: Subkütan İmmunoterapi

**İçerik:** Sulu ekstre allerjenler alüminyum hidroksit jele emdirilmiştir. Koruyucu olarak % 0.5 fenol bulunur.

► **Endikasyon:** Tip I allerjinin spesifik tedavisinde kullanılır. İmmünoterapi IgE aracılı hastalıklarda etkin bir tedavi yöntemidir. Tedavi ancak spesifik teşhisten sonra başlatılmalıdır.

► **Ambalaj:** Başlangıç tedavisi 4x5 ml Devam tedavisi 1x5 ml

► **Dayanıklılık:** 4-8 C’de saklandığı takdirde 2 sene.

### BAŞLANGIÇ VE İDAME TEDAVİSİ

Şişe /5 ml	Konsantrasyon SQ-U/ml	
1	100 SQ-U/ml	Mevsim esnasında doz artırımı yapılmaz. Devam fazında hastanın hassasiyet derecesine göre dozu ¼’e kadar indirmek önerilir. Mevsim geçtikten sonra, tekrar bir haftalık doz artırımına geçilebilir. Enjeksiyonlara program dışı ara verildiğinde son enjeksiyondan sonra geçen zaman kontrol edilmelidir. Zaman aralığı geçirilmiş ise doz azaltımına gidilebilir.
2	1000 SQ-U/ml	
3	10.000 SQ-U/ml	
4	100.000 SQ-U/ml	

Haftalık enjeksiyonlar sonucunda, devam dozuna erişilene enjeksiyon aralarını kademeli olarak arttırmak gerekir. Örneğin; 2,4,6 hafta gibi	<b>Şişe / 5 ml</b>	<b>Konsantrasyon SQ-U/ml</b>
	<b>4</b>	<b>100.000 SQ-U/ml</b>

### Alutard uygulama şeması

Dozlar daima kişisel olarak ayarlanmalıdır. Dozu ayarlarken, hastanın genel durumu, herhangi bir sebeple ile tedaviye ara veriş ya da önceki enjeksiyonlarda reaksiyon görülmesi gibi faktörler dikkate alınmalıdır.

Lokal ve genel reaksiyonların varlığı da dikkate alınarak, maksimum tolere edilebilen doz tesbit edilir. Bu aynı zamanda devam dozu olarak kabul edilir. 100.000 SQ-U önerilen maksimum dozdur ve ekstratin cinsine bağlı olmaksızın optimum başarı ve güvenilirlik ifade eden en yüksek dozdur.(4 nolu şişe – 1ml)

►Şişe 1	Önerilen Doz
100	0.2 ml
SQ-U/ml	0.4 ml
Dozlar haftalık uygulanır	0.8 ml

►Şişe 3	Önerilen Doz
10.000	0.2 ml
SQ-U/ml	0.4 ml
	0.6 ml
Dozlar haftalık uygulanır	0.8 ml

►Şişe 2	Önerilen Doz
1000	0.2 ml
SQ-U/ml	0.4 ml
Dozlar haftalık uygulanır	0.8 ml

►Şişe 4	Önerilen Doz
100.000	0.1 ml
SQ-U/ml	0.2 ml
	0.4 ml
	0.6 ml
	0.8 ml
Dozlar haftalık uygulanır	1.0 ml

► **Her enjeksiyon öncesi dikkat edilecek noktalar**

► **A. Hastanın hali ve allerjisi kontrol edilmelidir.**

Hasta ateşli ise veya enfeksiyonu varsa , klinik veya subklinik astma gösteriyorsa semptomatik ilaç tedavisini ihmal etmiş ise , ki bu durumda allerjik reaksiyon gösterme eşiği düşebilir.

► **B. Son enjeksiyondaki allerjik reaksiyonlar kontrol edilmelidir.**

Allerjik reaksiyonlar lokal 'eritma'dan, 'tam anafilaktik şok' a kadar değişkenlik gösterebilir.

Seyrek olarak da enjeksiyon bölgesinde cilt altı nodülleri oluşabilir. 15 gün ile 4 ay içinde kaybolan bu nodüllerin klinik bir önemi olmadığı WHO raporunda da açıkça belirtilmiştir. Hasta her enjeksiyondan sonra 30 dakika gözlenir ve muhtemel allerjik reaksiyonları kaydedilir. Allerjik reaksiyonlar genellikle tolere edilebilir fakat tolere edilmeyecek reaksiyonlarda görülebilir. Bu takdirde prospektüste önerildiği gibi doz azaltımına gidilir.