



**T.C.  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**EV TOZU AKARINA DUYARLI ASTIM VE RİNİTLİ ÇOCUKLARDA  
SUBLİNGUAL İMMUNOTERAPİNİN UZUN DÖNEMDE  
KLİNİK VE LABORATUAR ETKİNLİĞİNİN  
FARMAKOTERAPİ ALAN ASTIMLI ÇOCUKLARLA  
KARŞILAŞTIRMALI OLARAK ARAŞTIRILMASI**

**DR. ELİF GÜNAY  
UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL, 2010**



**T.C.  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**EV TOZU AKARINA DUYARLI ASTIM VE RİNİTLİ ÇOCUKLARDA  
SUBLİNGUAL İMMUNOTERAPİNİN UZUN DÖNEMDE  
KLİNİK VE LABORATUAR ETKİNLİĞİNİN  
FARMAKOTERAPİ ALAN ASTIMLI ÇOCUKLARLA  
KARŞILAŞTIRMALI OLARAK ARAŞTIRILMASI**

**DR. ELİF GÜNAY  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN:  
Doç. Dr. CEVDET ÖZDEMİR**

**İSTANBUL, 2010**

## TEŞEKKÜR

Marmara Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık eğitimi süresince bize bilgileri ve deneyimleri ile yol gösteren başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Elif Dağlı olmak üzere tüm hocalarıma,

Tez çalışmasının doğmasında ve gelişmesinin her aşamasında birlikte çalıştığım, her türlü yardımını esirgemeyen, çalışma disiplini ve kişiliği ile örnek aldığım değerli hocam Doç. Dr. Cevdet Özdemir'e,

Tez çalışmasının olgunlaşmasına ve bilim anlayışı ile pediatri eğitimime katkılarından dolayı hocalarım Prof. Dr. Işıl Barlan ve Prof. Dr. Nerin Bahçeciler'e,

Çalışmanın gerek düşünsel, gerek deneysel açıdan var olmasında büyük katkıları olan, zor zamanlarımda yetişen Uzm. Dr. Elif Karakoç Aydın'er'e,

Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesinde ve diğer aşamalarında zamanını ve emeğini esirgemeyen Uzm. Dr. Safa Barış'a,

İmmünolojik çalışmalarda yol gösteren Doç. Dr. Tunç Akkoç'a

Çalışmanın gerçekleşmesinde büyük payı olan Bilimsel Araştırma Projeler Komitesi'ne

Dostluk ve desteğinden ötürü başta Dr. Özge Pamukçu ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma ve asistanlığım sırasında bilgilerinden yararlandığım pediatri uzman hekimlerine,

Maddesel olarak ayrı olsak da daima birlikte olduğumuzu bildiğim, ömürlerini çocuklarının ve insanların iyiliği uğrunda yaşamış sevgili anne ve babama

Desteğini her zaman hissettiğim, beni hiç yalnız bırakmayan sevgili eşim Taner Günay'a

En içten duygularla teşekkür ederim.

Dr. Elif Günay

## ÖZET

**Amaç:** Günümüzde tüm dünyada prevalansı artmakta olan allerjik hastalıklar ve astım özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık problemini oluşturmaktadır. Gerek allerjiden kaçınma, gerekse anti-inflamatuvar, anti-medyatör ve monoklonal antikor tedavileri astımın bulgu ve belirtilerini başarılı bir şekilde kontrol altına almaktadır. Ancak, tedaviye ara verilmesi ya da kesilmesini takiben uyarılarla tekrar karşılaşılması sonrasında hastalık bulgu ve belirtilerinin yeniden ortaya çıkması, altta yatan allerjik enflamasyonun baskılanmasını hedefleyen daha kalıcı tedavi yöntemlerine ihtiyaç doğurmaktadır. Duyarlı olunan allerjenin kontrollü olarak artan dozlarda verilerek immun tolerans geliştirilmesini amaçlayan allerjene özgü immunoterapi etkin tedavi seçeneklerinden birini oluşturmaktadır ve desensitizasyonu hedeflemektedir. Sublingual immunoterapi (SLIT) günümüzde özellikle çocuklarda güvenilir ve etkin şekilde kullanılmakta olan yeni bir allerjene özgü immünoterapi yöntemi olup Dünya Sağlık Örgütü tarafından konvansiyonel yol olarak da bilinen subkütan immünoterapiye alternatif olarak kabul görmüştür. SLIT'nin etkinliği ve emniyeti çeşitli çalışmalarda gösterilmekle birlikte, uzun dönem etkinliği konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, Marmara Üniversitesi Çocuk Allerji ve İmmunoloji Bilim Dalı tarafından takip edilmekte olan ev tozu akarına duyarlılığı bilinen ve üç yıl allerjen spesifik sublingual immunoterapi almış astım ve rinitli çocukların, tedaviden ortalama  $4,7 \pm 2,2$  yıl (1,4 - 9,8 yıl) sonra klinik ve immunolojik durumlarının değerlendirilip benzer süreçte klinik takipte olan ve immunoterapi almamış, sadece standart farmakoterapi alan yaşlılarıyla karşılaştırılarak sublingual immunoterapinin uzun dönem etkinliği araştırılmıştır.

**Materyal ve Metod:** Ev tozu akarına duyarlı olan astım ve/veya rinitli 74 çocuk çalışmaya dahil edildi. Hastalar 2 gruba ayrılarak tıbbi kayıtlarından geçmiş izlemlerine ait klinik ve laboratuvar veriler retrospektif olarak elde edildi ve tüm olgular 1 yıl süreyle prospektif olarak izlendi. Hastaların 23'ü sadece standart farmakoterapi alan, 54'ü ise standart farmakoterapinin yanısıra SLIT alan olgulardan oluşmakta idi. Tüm olgulardan çalışmaya katılım için bilgilendirilmiş onam alındı.

Retrospektif olarak yapılan değerlendirmede günlük ortalama inhale kortikosteroid (İKS) dozu, yıllık ortalama İKS ve intranazal kortikosteroid (İNS) kullanım süreleri, serum total IgE düzeyi, prik deri testi, solunum fonksiyon test parametreleri kayıt edildi. Prospektif izlemde ise İKS kullanan olgular 4 ay, İKS kullanmayanlar ise 6 ay aralıklar ile değerlendirildi. İlk

vizitte tüm olgulara anamnez ve fizik muayene yapıldıktan sonra prik deri testi, bronkodilatatörlü ve bronkodilatatörsüz solunum fonksiyon testi uygulandı. Ev tozu akarına yönelik spesifik IgE ve total IgE düzeyleri için serum alındı. Ayrıca üç ay aralıklarla geri bildirim istenerek semptom ve medikasyon günlük takip formu ve görsel değerlendirme skorlama formu verilerek nasıl doldurulacağı anlatıldı. Bundan sonraki her vizitte tüm olguların takip formları yorumlandı, fizik muayeneleri yapıldı ve solunum fonksiyon testleri tekrarlandı. Son vizitte ise tüm hastalara fizik muayene, takip formu değerlendirilmesi, metakolin ile bronş provokasyon testi yapıldı. Hastaların bir yıllık izlemi sonucunda inhale kortikosteroid ihtiyacı, gündüz ve gece semptomları, kurtarıcı tedaviye ihtiyaç duyma sıklığı, hastane başvuru sayısı, solunum fonksiyon testi parametrelerine göre skorlama yapılarak 2 ve 2'nin altında puan alanlar ise '*tedaviye yanıtlı*', 3 puan ve üzeri alan hastalar uygulanan '*tedaviye yanıtızsız*' kabul edildi. Son vizitte SLIT-yanıtlı 11, SLIT-yanıtızsız 12, farmakoterapi-yanıtlı 6 ve farmakoterapi-yanıtızsız 7 hastanın periferik kan mononükleer hücreleri (PKMH) izole edilerek *Der p 1* uyarını ile ve de uyaransız ortamda 5 gün süreyle kültüre edildi. Kültür üst sıvılarından ELISA yöntemi ile TGF- $\beta$ , Luminex Multiplex yöntemi ile IL-4, IL-5, IL-10, IFN- $\gamma$ , IL-13 ve IL-17 sitokin düzeyleri ölçüldü. Elde edilen tüm veriler SPSS veri tabanına kaydedildi ve SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanılarak analiz edildi.

**Bulgular:** SLIT uygulanan olgularda tedavi bitiminde başlangıca göre günlük ortalama İKS dozu, yıllık ortalama İKS ve İNS kullanım süreleri ve total serum IgE düzeyinin anlamlı olarak azaldığı (sırasıyla  $p=0,006$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$  ve  $p=0,013$ ), gösterilmiştir. SLIT bitiminden günümüze kadar geçen sürede bu olgularda yıllık ortalama İKS kullanım süresinin ( $p=0,001$ ) ve günlük ortalama İKS dozunun ( $p=0,002$ ) daha da azaldığı saptanmıştır. Farmakoterapi grubunda ise uzun dönemde İKS kullanım süresinin ( $p=0,0001$ ) ve günlük ortalama İKS dozunun ( $p=0,0001$ ) azaldığı ancak iki grup arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir.

Hastaların tedaviye verdikleri yanıtların değerlendirilmesi sonucunda, SLIT grubunda 37 hasta '*tedaviye yanıtlı*', 17 hasta '*tedaviye yanıtızsız*' olarak kabul edilirken, farmakoterapi grubunda 15 hasta '*tedaviye yanıtlı*', 8 hasta '*tedaviye yanıtızsız*' olarak kabul edildi.

Her iki tedavi grubundaki yanıtlı ve yanıtızsız hastaların ortalama günlük İKS dozları ve yıllık ortalama İKS kullanım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (sırasıyla İKS doz, İKS süre; SLIT yanıtlı vs SLIT-yanıtızsız;  $p=0,0001$ ,  $p=0,0001$ ; FT yanıtlı vs FT yanıtızsız;  $p=0,0001$ ,  $p=0,0001$ ). SLIT-yanıtızsız hastalarda immunoterapi sonlandırıldığında başlangıca göre günlük ortalama İKS dozunda değişme gözlenmemiştir ( $p=0,141$ ). İzlem sonunda ise

günlük ortalama IKS dozu immunoterapi öncesine göre düşük bulunmuştur ( $p=0,001$ ). Farmakoterapi-yanıtsız grupta ise aynı sürede günlük ortalama IKS dozu değişmemiştir ( $p=0,108$ ).

Hastaların solunum fonksiyon test parametrelerinin değerlendirilmesi sonucunda, tedavi başlangıcındaki ve günümüzdeki FEF25-75(%) değerlerinin SLIT-yanıtsız olgularda SLIT-yanıtlı olanlara göre düşük olduğu görülmüştür (sırasıyla  $p=0,040$ ,  $p=0,021$ ). SLIT-yanıtsız grubun günümüz FEF25-75(%) değerleri, SLIT öncesiyle karşılaştırıldığında ise istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,845$ ). Farmakoterapiye yanıtlı ve yanıtsız gruplar arasında tedavi başlangıcında FEF25-75(%) değeri farklı bulunmamışken ( $p=0,480$ ) günümüzde yanıtsız grupta bu değer daha düşük olduğu görülmüştür ( $p=0,004$ ). Öte yandan tüm SLIT grubunda SLIT bitiminden sonra FVC (%) değerinde anlamlı yükselme gözlenmiştir ( $p=0,050$ ).

Serum total IgE değeri SLIT grubunda başlangıca göre günümüzde istatistiksel anlamlı olarak azalmıştır ( $p=0,015$ ). Öte yandan FT-yanıtsız gruba ev tozu akarı özgül IgE (Der-p-1 sp-IgE) değeri FT-yanıtlı grup ile başlangıçta benzerken, takip sonrasında FT-yanıtsız grupta olarak artmıştır. Her iki grup arasında yeni duyarlılanma açısından fark gözlemlenmemiştir ( $p=0,583$ ).

Hastalara yapılan son vizitte SLIT-yanıtlı 10 hastadan, SLIT-yanıtsız 10 hastadan, farmakoterapi-yanıtlı 8 hastadan ve farmakoterapi-yanıtsız 8 hastadan immünolojik değerlendirmeler için periferik kan mononükleer hücre izolasyonu sonucunda uyaranlı (Der p 1) ve uyarsız ortamlarda lenfosit hücre kültürlerini gerçekleştirdik. Bu bağlamda Th1 sitokinlerinden IFN- gamma, Th2 sitokinlerinden IL-4, IL-5, IL-13, Th17 sitokini IL-17 ve regülatur T hücre sitokinlerinden IL-10 ve TGF- $\beta$  seviyelerine ELISA ve Luminex multiplex yöntemleriyle çalışılmıştır. Çalışma sonunda farmakoterapi grubunda TGF- $\beta$  düzeyi, SLIT grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. TGF- $\beta$  hava yollarında subepitelial fibrozis ve ekstrasellüler matriks proteinlerinin yapımında önemli rolü olan bir sitokindir. TGF- $\beta$  düzeyinin farmakoterapi grubunda yüksek olması ( $p=0,008$ ) farmakoterapi grubunda süregiden remodeling'in bir sonucu olduğu düşünüldü.

**Sonuç:** SLIT, medikasyon ihtiyacını (inhale kortikosteroid ihtiyacını) kalıcı olarak azaltmıştır. SLIT sonrasında, IKS ihtiyacında azalma, farmakoterapi grubuna kıyasla daha hızlı olmuştur. SLIT grubunda immunoterapiye verilen cevabın başlangıç günlük ortalama IKS dozu ve FEF25-75 (%) değeri ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. SLIT'in hava yollarını remodeling etkisinden koruduğu görülmüştür ve yanıtsız hastalarda özellikle küçük

havayolları üzerinde iyileştirici etki sağlamıştır. SLIT geç dönemde serum total IgE düzeyinde kalıcı düşüklük sağlamıştır.

## **ABSTRACT**

**Background and Objectives:** The burdens of allergic disorders and asthma have been increasing globally and appear as one of the major health problems in all over the world. Allergen avoidance is a primary measure that has to be taken in order to control signs and symptoms of allergic disorders, however in several cases the essence for anti-inflammatory and reliver medications arises. Despite the effectiveness of pharmacotherapy courses, after cessation of treatment signs and symptoms may recur, which needs to restart pharmacotherapy courses. Allergen-specific immunotherapy remains the most likely treatment modality modifying the underlying immune mechanisms and disease course, as well as treating the symptoms. Although, efficacy and safety of SLIT has been shown in several studies, long-term effects in children with asthma is still debate.

This study aimed to evaluate the long-term efficacy of SLIT in house dust mite (HDM) sensitized asthmatic children compared to their peers receiving pharmacotherapy only in prospective and retrospective manners.

**Methods:** Seventy-seven house dust mite sensitized children with asthma and rhinitis were enrolled into the study. Children were grouped as those who received HDM specific SLIT for at least 3 years in addition to standard pharmacotherapy (n=54) and who received pharmacotherapy (n=23) only. All patients and/or their parents gave their informed consent and the study was approved by the local ethics committee. All patients were followed up regular clinical visits at 6 months intervals. After physical examination, skin prick testing with common aeroallergens and peripheral blood sampling for HDM-specific IgE assays were performed. Pulmonary function test with or without bronchodilatator were also performed at baseline. Patients recorded their symptoms and medications to diary cards and visual analog scale during the prospective follow-up. At each visit, presence and the frequency of asthma symptoms and the use of the asthma medications (inhaled corticostreoids and/or bronchodilatators) were recorded and pysical examination, pulmonary function tests were performed. At the final visit, pulmonary function test with metacholine challange was performed and 4 ml of peripheral blood were drawn for the peripheral blood mononuclear cell cultures with or without der p 1. A scoring system was instructed according to the clinical and pulmonary function parameters of the patients to evaluate the therapy response. Patients

having 3 points and above were considered as 'responsive to treatment' whereas patients having a score less than 3 were considered as 'refractory to treatment'. At the final visit, peripheral blood mononuclear cells were isolated from 11 SLIT-responsive, 12 SLIT-refractory, 6 pharmacotherapy-responsive and 7 pharmacotherapy-refractory patients and cultured for 5 days with and without Der-p-1 allergen. Supernatants were assayed for IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, IFN- $\gamma$ , IL-10 by means of Luminex multiplex and TGF- $\beta$  by means of ELISA.

**Results:** In SLIT group, mean annual duration of ICS and INS usage significantly decreased ( $p=0.001$ ,  $p=0.006$ , respectively) at the end of the treatment when compared to baseline. In addition, mean daily dose of ICS and total serum IgE were significantly decreased compared to baseline ( $p=0.001$  and  $p=0.013$ , respectively). In long term (4-5 years after SLIT discontinuation), annual duration ( $p=0.001$ ) and mean daily dose of ICS ( $p=0.002$ ) significantly decreased compared to SLIT cessation. Annual duration ( $p=0.0001$ ) and mean daily dose of ICS ( $p=0.0001$ ) significantly decreased in also pharmacotherapy group during follow-up. Reduction in daily ICS dose was more prominent in SLIT group when compared to FT ( $p=0.009$ ).

Pulmonary function parameters revealed significantly lower, FEF<sub>25-75</sub> values in those refractory to FT compared to responsive patients ( $p=0.004$ ). Moreover, SLIT group showed significant increase in FVC (%) after discontinuation ( $p=0.050$ ).

Serum total IgE levels in the SLIT group were significantly decreased in present compared to baseline ( $p=0.015$ ). There was no significant difference in new sensitizations, der p specific IgE levels between SLIT and pharmacotherapy groups ( $p=0.583$ ).

In immunological analysis, der p induced TGF- $\beta$  levels of FT group were higher in than SLIT group ( $p = 0.008$ ).

**Conclusion:** SLIT resulted in a rapid decrease in medication need (inhaled corticosteroid requirements) and this decrease was still prominent in long term evaluation. Higher mean daily dose of ICS and lower FEF<sub>25-75</sub> (%) values at baseline were considered to relate the SLIT response. SLIT was considered to have protective effect on the airway remodelling due to lower allergen specific TGF- $\beta$  response and a healing effect on pulmonary functions.



# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER	vi
KISALTMALAR	vii
I. GİRİŞ VE AMAÇ	17
II. GENEL BİLGİLER	19
2.1. Astım	19
2.1.1. Tanım	19
2.1.2. Etyoloji	19
2.1.3. Atopi	20
2.1.4. Astım Fenotipleri	20
2.2. Astım immunopatogenezi	21
2.2.1. Allerjen	21
2.2.2. Antijen Sunucu Hücreler	21
2.2.3. Antijen Yakalanması ve Transportu	21
2.2.4. IgE Regülasyonu / IgE Reseptörleri	23
2.2.5. Astım İmmunopatogenezinde T ve B Lenfositlerin Rolü	24
2.2.5.1. Th2 Hücreler	24
2.2.5.2. Th1 Hücreler	24
2.2.5.3. Th5 Hücreler	24
2.2.5.4. NKT Hücreler	25
2.2.5.5. T Regulator Hücreler	25
2.2.5.6. Th17 Hücreler	26
2.2.5.7. B Hücreler	28
2.2.6. Allerjik Enflamasyonda Rol Alan Hücreler	28

2.2.6.1. Mast Hücreleri	29
2.2.6.2. Bazofiller	29
2.2.6.3. Eozinofiller	29
2.3. Hava yollarının yeniden yapılanması-Remodelling	30
2.4. Astımda Tanı ve Tedavi	31
2.4.1. Öykü	31
2.4.2. Fizik Muayene	31
2.4.3. Tanıya Yardımcı İn Vivo Testler	32
2.4.3.1. Solunum Fonksiyon Testleri	32
2.4.3.2. Bronş Provakasyon Testleri	33
2.4.3.3. Prick Deri Testleri	33
2.4.3.4. Serum Total IgE ve Spesifik IgE Ölçümü	34
2.4.4. Astımda Tedavi	34
2.4.4.1. Allerjenden Kaçınma	34
2.4.4.2. Farmakoterapi	35
2.4.4.3. İn hale Glukokortikosteroidler	35
2.4.4.4. İn hale $\beta$ 2 adrenoreseptör agonistleri	35
2.4.4.5. Antikolinergikler	36
2.4.4.6. Lökotrien Reseptör Antagonistleri	36
2.4.4.7. Mast Hücre Duvar Stabilizatörleri	36
2.4.4.8. Fosfodiesteraz İnhibitörleri	36
2.4.4.9. Anti IgE Antikorları	37
2.4.5. Astımda Farmakolojik Tedavi Prensipleri	37
2.5. Allerjen Spesifik İmmunoterapi	41
2.5.1. Subkütan İmmunoterapi	42
2.5.2. Lokal İmmunoterapi	43
2.5.3. Oral İmmunoterapi	44
2.5.4. Mukozal Allerji Aşılarında Yeni Vektör Sistemleri ve Adjuvanlar	44
2.5.5. Sublingual İmmunoterapi	45
2.5.5.1. Klinik Etkinlik ve Güvenilirlik	45
2.5.5.2. Etki Mekanizması	46
2.5.5.3. Sublingual İmmunoterapi Uygulamasında Kontrendikasyonlar	48
2.5.5.4. Sublingual İmmunoterapi Uzun Dönem Etkinliği	48

III. GEREÇ ve YÖNTEM	50
3.1. Hasta İzlemi	51
3.1.1. <i>Semptom-Medikasyon Skorlaması</i>	51
3.1.2. <i>Görsel Değerlendirme Skorlaması</i>	52
3.1.3. <i>Prick Deri Testi</i>	52
3.1.4. <i>Solunum Fonksiyon Testi</i>	52
3.1.5. <i>Bronkodilatatörlü Solunum Fonksiyon Testi</i>	53
3.1.6. <i>Bronş Provakasyon Testi</i>	53
3.1.7. <i>Serum Total IgE ve Spesifik IgE Düzeyleri</i>	53
3.1.8. <i>Allerjen Spesifik Nazal Provakasyon Testi</i>	54
3.1.9. <i>Periferik kandan lenfosit izolasyonu ve Hücre Kültürü</i>	54
3.2. Çalışma Dizaynı	55
3.3. İstatiksel Analizler	56
IV. BULGULAR	57
4.1. Tedavi Öncesi Dönemde SLIT ve Farmakoterapi Gruplarının Değerlendirilmesi	57
4.2. Son Değerlendirmede SLIT ve Farmakoterapi Gruplarının Karşılaştırılması	59
4.3. SLIT Grubu	63
4.3.1. <i>SLIT Almış Hastaların Yıllara Göre Değerlendirilmesi</i>	63
4.3.2. <i>SLIT ETKİNLİĞİ- SLIT Öncesi ve Bitişi Değerlendirme</i>	66
4.3.3. <i>SLIT SONRASI UZUN DÖNEM ETKİNLİK-SLIT Bitimi ve İzlem Sonu Arasında Karşılaştırma</i>	67
4.3.4. <i>SLIT Öncesi ile İzlem Sonu Arasında Karşılaştırma</i>	69
4.4. SLIT Almış Hastaların Tedaviye Yanıtları	70
4.4.1. <i>SLIT-Yanıtlı ve Yanıtsız Hastaların SLIT Öncesi Grup İçi Karşılaştırılması</i>	71
4.4.2. <i>SLIT-Yanıtlı ve Yanıtsız Hastaların SLIT Bitişi Grup İçi Karşılaştırılması</i>	72
4.4.3. <i>SLIT-Yanıtlı ve Yanıtsız Hastaların Son Değerlendirmede Grup İçi Karşılaştırılması</i>	73
4.5. SLIT-Yanıtlı ve Yanıtsız Hastaların Yıllara Göre Karşılaştırılması	75
4.5.1. <i>Medikasyon İhtiyacı</i>	75
4.5.2. <i>Prick Deri Testi ve Serum Total IgE düzeyi</i>	76
4.5.3. <i>Yeni Sensitizasyon</i>	77
4.5.4. <i>Solunum Fonksiyonları</i>	77
4.6. FARMAKOTERAPİ Grubu	80

4.6.1. Farmakoterapi Grubu Tedavi Öncesi ve Sonu Klinik ve Laboratuvar Değerlendirme	80
4.6.2. Farmakoterapi Hastalarının Tedaviye Yanıtları	82
4.6.2.1. Farmakoterapi-Yanıtlı ve Yanıtsız Hastaların Tedavi Öncesinde Karşılaştırılması	82
4.6.2.2. Farmakoterapi-Yanıtlı ve Yanıtsız Hastaların Tedavi Sonrasında Karşılaştırılması	82
4.6.3. Farmakoterapi-Yanıtlı ve Yanıtsız Hastaların Yıllara Göre Değerlendirilmesi	85
4.6.3.1. Medikasyon İhtiyacı	85
4.6.3.2. Solunum Fonksiyonları	85
4.6.3.3. Prick Deri Testi ve Serum Total IgE Düzeyleri	85
4.7. Farmakoterapi ve SLIT'den Fayda Gören Grupların Karşılaştırılması	87
4.7.1. Medikasyon İhtiyacı	87
4.7.2. Semptom ve Medikasyon Skorları	87
4.7.3. Serum Total ve Spesifik IgE Düzeyleri ve Prick Deri Testi	87
4.7.4. Solunum Fonksiyonları	87
4.8. Farmakoterapi-Yanıtsız ve SLIT-Yanıtsız Hastaların Karşılaştırılması	88
4.8.1. Medikasyon İhtiyacı	88
4.8.2. Semptom ve Medikasyon Skorları	88
4.8.3. Serum Total ve Spesifik IgE Düzeyleri ve Prick Deri Testi	88
4.8.4. Solunum Fonksiyonları	89
4.9. İmmünolojik Çalışma Sonuçları	92
4.9.1. TGF- $\beta$ Düzeyi	93
4.9.2. IL-10 Düzeyi	95
4.9.3. IFN- $\gamma$ Düzeyi	97
4.9.4. IL-4 Düzeyi	99
4.9.5. IL-5 Düzeyi	100
4.9.6. IL-17 Düzeyi	101
4.9.7. IL-13 Düzeyi	103
V. TARTIŞMA	104
VI. SONUÇLAR	113
VII. KAYNAKLAR	115
VIII. EKLER	135

## **TABLolar DİZİNİ**

Tablo- 1 Astım Sınıflaması

Tablo -2 Astım Kontrol Seviyeleri

Tablo -3 Astımda Basamak Tedavisi

Tablo- 4 Tedaviye Yanıt Değerlendirme Skorlaması

Tablo- 5 Tedavi Öncesi SLIT ve Farmakoterapi Gruplarının Değerlendirilmesi

Tablo- 6 Son Değerlendirmede SLIT ve Farmakoterapi Gruplarının Değerlendirilmesi

Tablo- 7 Sublingual İmmunoterapi Almış Hastaların Yıllara Göre Değerlendirilmesi

Tablo- 8 SLIT almış hastaların tedavi öncesi ve tedavi bitişı değerlendirilmesi

Tablo- 9 SLIT Bitişı ve Son değerlendirme Arası Karşılaştıırma

Tablo-10 SLIT Öncesi ile Son Değerlendirme Arası Karşılaştıırması

Tablo-11 SLIT Yanıtlı ve Yanıtsız Hastaların Tedavi Öncesi Karşılaştıırması

Tablo-12 SLIT-Yanıtlı ve SLIT-Yanıtsız Hastaların SLIT Bitişı Karşılaştıırması

Tablo-13 Son Değerlendirmede SLIT Yanıtlı ve Yanıtsız Hastaların Karşılaştıırılması

Tablo-14 Farmakoterapi grubu Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonu Karşılaştıırması

Tablo-15 Farmakoterapi Yanıtlı ve Yanıtsız Grupların 0. ve Son yılda Karşılaştıırılması

Tablo-16 Farmakoterapiye Yanıtlı ve Yanıtsız Grupların Yıllar İçerisinde Değişimi

Tablo -17 Farmakoterapi ve SLIT Grubunda Yanıtlı ve Yanıtsız Hastaların Karşılaştıırılması

Tablo -18 SLIT ve Kontrol Grubunun Sitokin Düzeyleri

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1 Çalışma Dizaynı

Şekil-2 SLIT ve Farmakoterapi Gruplarında Tedavi Öncesi ve Takip Sonu Yıllık Ortalama IKS Kullanım Süresinin Değerlendirmesi

Şekil-3 SLIT ve Farmakoterapi Gruplarında Tedavi Öncesi ve Takip Sonu Günlük Ortalama IKS Doz Değerlendirmesi

Şekil-4 İzlem sonu ve izlem başlangıcı arasında SLIT ve FT grupların günlük ortalama IKS doz farkı karşılaştırması

Şekil-5 SLIT ve Farmakoterapi Gruplarında Tedavi Öncesi ve Takip Sonu Serum Total IgE Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Şekil-6 SLIT almış hastaların günlük ortalama IKS dozu (mcg/gün)

Şekil-7 SLIT almış hastaların yıllık ortalama IKS kullanım süresi (ay/yıl)

Şekil-8 SLIT almış hastaların yıllık ortalama INS kullanım süresi (ay/yıl)

Şekil-9 SLIT bitimi ve İzlem Sonu Günlük Ortalama IKS Dozu (mcg/gün)

Şekil-10 SLIT Bitişi ve Son değerlendirme FVC (%) Değerleri

Şekil-11 SLIT Yanıtlı ve Yanıtsız Grupta Yıllara Göre Günlük IKS Dozu

Şekil-12 SLIT Yanıtlı ve Yanıtsız Grupta Yıllara Göre Serum IgE Düzeyi

Şekil-13 SLIT Yanıtlı ve Yanıtsız Hastalarda Yıllara Göre FEF25-75 (%)

Şekil-14 FT ve SLIT hastalarının yanıt durumuna göre FEF25-75 (%) değerleri

Şekil -15 SLIT-Yanıtsız ve FT-Yanıtsız Tedavi Öncesi Grupların Ortalama Günlük IKS dozu

Şekil -16 SLIT-Yanıtsız ve FT-Yanıtsız Grupların Yıllık Ortalama IKS Kullanım Süresi

Şekil -17 SLIT ve FT gruplarında uyaranlı ve uyaransız ortamlarda TGF- $\beta$  düzeyi.

Şekil -18 SLIT ve FT gruplarında uyaranlı ortamdaki TGF-  $\beta$  düzeyinin uyaransız ortama göre oranı

Şekil-19 SLIT ve FT grubu hastalarının tedaviye yanıt durumlarına göre uyaranlı ortamdaki TGF- $\beta$  düzeyinin uyaransız ortama göre oranı

Şekil -20 SLIT ve FT gruplarında der p uyaranlı ve uyaransız ortamlarda IL-10 düzeyi

Şekil-21 SLIT ve FT gruplarında uyaranlı ortamdaki IL-10 düzeyinin uyaransız ortamdaki düzeyine göre oranı

Şekil-22 SLIT ve farmakoterapi grubu hastalarının tedaviye yanıt durumlarına göre uyaranlı ortamdaki IL-10 düzeyinin uyaransız ortamdaki düzeyine göre oranı

Şekil-23 SLIT ve FT gruplarında uyarandan sonrası IFN- $\gamma$  düzeyi

Şekil-24 SLIT ve FT gruplarında uyaranlı ortamdaki IL-10 düzeyinin uyaransız ortamdaki düzeyine göre oranı

Şekil-25 SLIT ve farmakoterapi gruplarında uyaranlı ortamdaki IL-5 düzeyinin uyaransız ortamdaki düzeyine göre oranı

Şekil- 26 SLIT ve farmakoterapi gruplarında uyaranlı ortamdaki IL-17 düzeyinin uyaransız ortamdaki düzeyine göre oranı

Şekil-27 SLIT ve farmakoterapi gruplarında uyaranlı ortamdaki IL-17 düzeyinin uyaransız ortamdaki düzeyine göre oranı

Şekil-28 Der p uyaranlı ortamda SLIT-yanıtsız ve farmakoterapi-yanıtsız grubun IL-17 düzeyi

Şekil-29 SLIT ve farmakoterapi gruplarında uyaranlı ortamdaki IL-13 düzeyinin uyaransız ortamdaki düzeyine göre oranı

Resim-1 SLIT İmmünolojik Mekanizması

## KISALTMALAR

AKT	Astım kontrol testi
ASNPT	Allerjen spesifik nazal provakasyon testi
BAL	Bronkoalveolar Lavaj
BHR	Bronşial Hiperreaktivite
D.f.	<i>Dermatophagoides Farinae</i>
D.p.	<i>Dermatophagoides Pteronyssinus</i>
FT	Farmakoterapi
İKS	İnhale kortikosteroid
İNS	İntranazal kortikosteroid
NKT	Doğal öldürücü T hücreler
RAST	' <i>Radioallergosorbent test</i> '
SCIT	Subkutan İmmünoterapi
SIT	Spesifik immunoterapi
SLIT	Sublingual immunoterapi
SMS	Semptom ve medikasyon skoru
SPT	' <i>Skin prick test</i> ' prick deri testi
TGF	Transforme Edici Büyüme Faktör
Th	Yardımcı T Hücreleri
Treg	Regulator T hücreler
US	' <i>Unstimulated</i> ' uyaransız
VAS	Görsel analog skala



## I.GİRİŞ ve AMAÇ

Allerjik astım ve rinit çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalıklarındandır. Günümüzde allerjik astım ve rinitin tedavi yönetimindeki uygulamalar allerjen maruziyetini önleme, farmakoterapi ve allerjen spesifik immunoterapiyi içermektedir. Farmakoterapide astımda, inhale glukokortikosteroidler, inhale  $\beta_2$  agonist ajanları, lökotrien antagonistleri ile antikolinergik ajanlar ve monoklonal anti-IgE antikorları kullanılmaktadır. Allerjik rinitde ise nazal kortikosteroidler, antihistaminikler ve lökotrien antagonistleri sıklıkla kullanılan farmakoterapi ajanlarıdır. Ancak hastalık kontrolünde sürekli farmakoterapi ihtiyacının olabilmesi ya da bu tedavilerin kesilmesini takiben zaman içerisinde hastalık belirti ve bulgularının yeniden ortaya çıkabilmesi allerjik hastalıkların gelişimine neden olan immünopatogenik mekanizmayı hedefleyen tedavi yöntemlerine ihtiyaç doğurmuştur<sup>1-2</sup>.

Allerjen spesifik immünoterapi, duyarlı olunan allerjenin artan dozlarda kontrollü olarak verilmesini ve immün tolerans geliştirilmesini amaçlayan bir tedavi yöntemidir.<sup>3-4</sup> Yaklaşık yüzyıldır kullanılmakta olan bir yöntem olup, konvansiyonel olarak sıklıkla subkütan yolla uygulanmaktadır. Klinik çalışmalarda subkütan immunoterapinin etkinliği bir çok çalışmada gösterilmiş olup, gerek allerjik rinit, gerekse astım tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. Ancak hayatı tehdit edebilen sistemik yan etkilerinin görülebilmesi, klinik pratikte subkütan immünoterapinin uygulanabilirliğini azaltmaktadır. Ayrıca, çocukluk çağı yaş grubunda tekrarlayan enjeksiyonların verdiği rahatsızlık bu immünoterapi yöntemini kullanımını daha da sınırlamaktadır. Subkütan immünoterapiye alternatif olarak geliştirilen yöntemlerde allerjen spesifik immunoterapinin oral<sup>5-6</sup>, nazal<sup>7</sup>, bronşial<sup>8-9</sup> ve sublingual<sup>10-11-12-13-14-15-16</sup> yollardan uygulanması gündeme gelmiştir. Bu yöntemler içerisinde sublingual yol dışındaki yolların gerek klinik etkinlik, gerekse lokal yan etkileri nedeniyle rutin uygulamaya girmesi güçleşmiştir.<sup>14-16</sup> Dünya Sağlık Örgütü 1998 yılında yayınladığı raporda, çocuk ve erişkinlerde allerjenin subkütan yola alternatif olarak sublingual yolla da verilebileceğini bildirilmiştir<sup>17</sup>. SLIT, hasta uyumunun daha iyi olması, kolay uygulanabilmesi ve sistemik yan etkilerin daha nadir görülmesi nedeniyle çocukluk çağında subkütan immunoterapiye tercih avantajı oluşturmuştur.

Sublingual immunoterapide allerjen ekstresi dil altına damlatılıp bir-iki dakika bu alanda tutularak yutulmaktadır. SLIT sırasında, dil altında yoğun olarak bulunan Langerhans benzeri immatür dendritik hücreler allerjeni yakalayıp, işlemekte ve buradan marürasyon da kazandıkları bölgesel lenf nodlarına göç etmektedirler. Lenf nodlarına göç eden dendritik hücrelerin antijeni naiv T hücrelere sunumu ile allerjen spesifik regülatuar T hücrelerin

gelişimi ve onların supresif sitokinleri olan IL-10 ve TGF- $\beta$  yapımları indüklenmektedir<sup>18</sup>. Sublingual immunoterapinin tedavi süresince klinik etkinliği ve başarısı gösterilmekle beraber bugüne kadar bu immunoterapi yönteminin çocuklarda uzun dönem etkinliği konusunda yeterli veri bulunmamaktadır.<sup>10-19</sup> Bu konuda Di Rienzo ve arkadaşlarının yaptığı klinik çalışmada, ev tozu akarı duyarlı astımı olan bir grup çocuğa 4-5 yıl süre ile SLIT uygulanmış ve bu çocuklar immunoterapi bitiminden 4-5 yıl sonra hiç immunoterapi almamış çocuklarla karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. SLIT almış çocukların, immunoterapi almamış, standart farmakoterapi almakta olan kontrol gurubundaki astmatik yaşlıtlarına göre astım semptomlarının devamlılığı ve ilaç kullanım ihtiyaçlarının tedavi öncesine göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>11</sup> Sublingual immunoterapinin çocuklardaki uzun dönem etkinliğinin ne olduğu, adolesan ve erişkin yaşa geldiklerinde tedavinin etkinliğinin devam edip etmediği, ilaç kullanım ihtiyacının doğup doğmadığı bilinmemektedir. Sublingual immunoterapiden yıllar sonra etkinliğinin immunolojik olarak hangi mekanizmalarla gerçekleştiği ise merak konusu olmuştur.

Bu çalışmada, Marmara Üniversitesi Çocuk Allerji ve İmmunoloji Bilim Dalı tarafından takip edilmekte olan ev tozu akarına duyarlılığı bilinen ve üç yıl allerjen spesifik sublingual immunoterapi almış astım ve rinitli çocukların, tedaviden ortalama 4,7 yıl (1,4-9,8 yıl)sonraki klinik ve immunolojik durumları değerlendirilip benzer süreçte klinik takipte olan ve immunoterapi almamış, sadece standart farmakoterapi alan yaşlıtlarıyla karşılaştırılması ve sublingual immunoterapinin uzun dönem etkinliği araştırılması amaçlanmıştır.

## II. GENEL BİLGİLER

### 2.1 ASTIM

#### Tanım

Astım, değişik uyaranlara karşı artmış hava yolu duyarlılığı ve geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hava yolu obstrüksiyonunu oluşturan en önemli üç faktör, bronşların daralması, mukoza ödemi ve mukus salgısının artışıdır. Altta yatan temel patoloji hava yolu inflamasyonudur. Bu durum solunum yollarının çeşitli uyaranlara karşı aşırı duyarlılığına, hışıltı, solunum zorluğu, göğüs sıkışıklığı, gece ve sabah erken saatlerde artan öksürük gibi klinik bulgularının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu bulgular, yaygın ama değişik derecelerde olan, tedavi ile veya kendiliğinden düzelen hava yolu tıkanıklığı ile birlikte dir. Astımdaki kronik enflamasyonda T hücreleri başta olmak üzere eozinofiller, bazofiller ve mast hücreleri, nötrofiller, antijen sunan dendritik hücreler ve epitel hücreleri aktif rol almaktadır.

#### Etyoloji

Astım etyolojisinde genetik ve çevresel faktörler önemli rol oynamaktadır. Astımlı bireylerin çocuklarında astım görülme sıklığı sağlıklı bireylerin çocuklarına göre daha sıktır. Anne ya da babadan birisinde astım varsa çocukta astım görülme riski %20-30 iken, her ikisinin de astımlı olması durumunda bu risk %60-70'e ulaşmaktadır.<sup>20</sup> Genetik faktörlerden şu ana kadar birçok otozomal kromozom üzerinde çok sayıda farklı bölge astım ile ilişkili bulunmuştur. Bunlar; kromozom 20p13 üzerindeki "a disintegrin and a metalloproteinase" (ADAM 33); kromozom 13q14 üzerinde total IgE ile ilgili bölge (PHF11); kromozom 2q14'de dipeptidil peptidaz (DPP10) olarak sayılabilir.<sup>21-22</sup> Astımla ilişkisi gösterilen moleküller arasında kromozom 5q bölgesindeki sitokin kümesi (IL-3, IL- 4, IL- 5, IL-9 ve IL-13); 6. kromozomun kısa kolunda (6p) HLA ve TNF; 12. kromozomda (12p) de nitrik oksit ve 16. kromozomda (16p) IL-4 reseptörü sayılabilir.<sup>23</sup>

Genetik faktörlerin yanısıra çevresel faktörler de astım etyolojisinde rol almaktadır. Aeroallerjenler (ev tozu akarları, polen, hayvan tüyleri, küf mantarları vb.) viral solunum yolu hastalıkları, soğuk hava ve egzersiz ile sigara dumanı, hava kirliliğine yol açan maddeler de bronkokonstrüksiyona neden olarak semptomlarda artışa neden olabilirler.

#### Atopi

Allerjen maruziyeti sonrası genetik olarak IgE oluşturma eğilimi şeklinde tanımlanır ve astım için kanıtlanmış, önemli bir risk faktörüdür. Atopi varlığı, allerjen spesifik IgE düzeyi, deri prik testleri veya serumda total IgE ölçümleri ile gösterilebilir.<sup>24</sup> Çocukluk çağında görülen astımın yaklaşık %70-80'i allerjen spesifik IgE beraberliğinde gelişen allerjik/atopik astımdır.<sup>25-26</sup> Astımlı çocukların bazılarında bebeklik döneminden itibaren atopik dermatit, eozinofili, tekrarlayan hışıltı (vizing), ailede atopik allerjik hastalık gibi özelliklerin pozitif olduğu görülmektedir. Deri prik testleri veya serumda spesifik IgE ölçümlerinin pozitif olması her zaman astım veya allerjik hastalık tanısı koydurmaz, çünkü bazı bireylerin testleri pozitif olmakla beraber allerjik hastalıkları yoktur. Bu kişilerde tolerans mekanizmalarının kişiyi allerjik hastalıklardan koruduğu düşünülmektedir.<sup>27</sup>

### **Astım Fenotipleri**

Astımlı çocukların yaklaşık %80'inde şikayetler 6 yaşından önce başlar ve hastalığın en önemli semptomu hışıltıdır.<sup>28</sup> Oysa hışıltı özellikle süt çocuğu olmak üzere okul öncesi dönemde astım dışındaki pek çok hastalıkta da görülebilmektedir. Tekrarlayan hışıltısı olan çocukların hangilerinin ileride astım olacağı tam olarak bilinmemekle birlikte bu konuda geliştirilmiş ölçütler bulunmaktadır.<sup>20</sup> Erken çocuklukta hışıltı, sık rastlanan ve heterojen bir grup hastalığı içerir. Gastroözefageal reflü, kardiyak hastalıklar ve hava yoluna ait yapısal problemler de aynı klinik tabloya neden olmaktadır. Bu nedenle hayatın erken döneminde başlayan hışıltı nedenleri dikkatli araştırılmalıdır. Hayatın ilk 3 yılında başlayan hışıltı atakları ileriki yıllardaki seyrine göre üç gruba ayrılmıştır.<sup>28-29-30</sup>

Erken geçici hışıltı: Bu grup ilk 3 yıl içinde alt solunum yolu enfeksiyonları sırasında en az bir hışıltı atağı geçiren ancak 6 yaşlarında hışıltısı olmayan çocukları içerir. Bu çocuklarda hışıltı genellikle 3 yaşından sonra kaybolur. Çoğunlukla hastaların ailelerinde astım veya kendilerinde atopik dermatit, serum total IgE yüksekliği, eozinofili gibi bulgular yoktur.

Non-atopik hışıltı: Persistan hışıltı olarak da adlandırılan bu grup, ilk 3 yıldan sonra da enfeksiyonlarla birlikte hışıltı atakları geçirmeye devam eden çocuklardan oluşur. Altı yaşlarına geldiklerinde çocukların yaklaşık %60'ının atopik, %40'ının non-atopik olduğu görülmüştür. Uzun süreli takip sonucunda adolesan dönemde non-atopik çocukların klinik durumlarının ve solunum fonksiyonlarının düzeldiği gözlemlenmiştir.

Atopik hışıltı: Atopik astımlı çocukların yaklaşık yarısında semptomlar 3 yaşından önce, %80'inde ise altı yaşından önce başlar. Geç başlayan hışıltısı olan çocukların solunum fonksiyon testleri başlangıçta persistan hışıltısı olan çocuklarınkine eşittir.

Fakat takip eden dönemde persistan hışıltısı olan çocuklarda solunum fonksiyon testleri azalırken geç başlayan hışıltı grubunda böyle bir azalma görülmemektedir.

## **2.2 ASTİM İMMUNOPATOGENEZİ**

### **Allergen**

Allerjenler genellikle glikoprotein yapısında olup IgE'ye bağlanma özelliği gösteren epitoplara bulunan antijenlerdir.<sup>31</sup> Aeroallerjenler, gıdalar, lateks, ilaçlar ve böcek venomları potansiyel allerjenler olup değişik klinik tablolara neden olmaktadır. Çoğu allerjen, 10–70kd molekül ağırlığındadır. 10kd moleküler ağırlıktan küçük olanlar mast hücre veya bazofil üzerindeki IgE antikoru ile birleşemez, 70 kd'dan büyük olanlar ise mukozal yüzeyden geçemez.<sup>32</sup> Allerjenler çoğunlukla proteolitik enzimler gibi davranarak mukozal permeabilityyi arttırarak mukozal yüzeyi aşar ve antijen sunucu hücrelere ulaşarak allerjik immun yanıtı başlatır.

### **Antijen Sunucu Hücreler**

Dendritik hücreler (DH), Langerhans hücreleri, monosit ve makrofajlar, allerjenin T hücrelere tanıtılmasında ve efektör hücrelerin allerjik enflamasyonu başlatmasında önemli rol oynar. Dendritik hücreler, cilt, mukoza, intestinal lamina propria ve akciğerlerde antijenle karşılaşmadan önce immatür halde bulunurlar. Bu hücreler matür formlarından daha yüksek fagositik aktiviteye sahip olup, daha az major histokompatibilite kompleksi (MHC) ve kostimülasyon molekül içerir. Bu immatür dendritik hücreler, antijeni alır ve T hücrelerin zengin olduğu lenf nodlarına göç ederler. Göç sırasında fenotipik ve fonksiyonel birtakım değişikliklere uğrayarak; MHC-I ve MHC-II ve CD28 kostimülasyon moleküllerinin ekspresyonu artar.<sup>33-34</sup> Lenf nodlarında antijen sunucu hücre tarafından işlenmiş antijen naif T hücrelerine sunulur ve T hücrelerin proliferasyon ve farklılaşması başlar. Matür dendritik hücrelerin T hepler (Th) yanıtını Th1 ya da Th2 yönüne kaydırma kapasitesine göre iki isim alır; DH1 ve DH2. T hepler yanıtı Th1 yönüne kaydığında belirleyici olan faktör DH1'in ürettiği IL-12 miktarıdır. IL-12 yokluğunda naif T hücreler Th2 yönüne kayar.<sup>33</sup>

### **Antijenin Yakalanması ve Transportu**

Allerjik yanıt, allerjenin allerjen sunucu hücreler tarafından immün sisteme tanıtılmasıyla başlar. Duyarlı olunan allerjenin ilk giriş kapısı olan epitel, allerjenin immün sistem ile ilk buluşma yeridir. Epitel hücreleri, 'tight junction' denilen bağlantılarla birbirine bağlıdır. Epitel hücrelerinin hemen altında yer alan mukozal dendritik hücreler (DH) ayaklarını epitelyel bağlantılar arasına uzatmıştır. Böylece bronş epiteli üzerinde bulunan her inhale allerjenden bu şekilde haberdar olurlar. Ev tozu akarının 'tight junction' proteinini degrade

eden enzimi sayesinde allerjen epitelyel bariyeri kolaylıkla aşabilmekte ve daha çabuk dendritik hücrelerle buluşabilmektedir.<sup>35-36</sup> İn hale ajanların çoğu DH'ler tarafından lenf nodlarına taşınır fakat burada immun toleransı aşacak yeterli etkiyi oluşturmaz. Konvansiyonel DH'ler üzerinde allerjeni tanımak üzere 'Toll-like reseptör (TLR)', ve 'C-tipi lektin reseptörü' bulunmaktadır.<sup>37-38-39-40</sup> Ev tozu akarı gibi bazı allerjenler, lipopolisakkaridler (LPS) ve peptidoglikanlar ile kontaminedir ve DH'leri uyarma gücüne sahiptir. Ev tozu akarına ait önemli allerjenlerden biri olan *Der p 2*, homolog myeloid differensiyasyon faktör 2 (MyD2) gibi davranarak LPS'in, lipid A parçasından TLR-4'e bağlanmasını sağlayarak dendritik hücreyi uyarır.<sup>41-42</sup> *Der p 2*'yi de içine alan birçok allerjen, %50 oranında MyD2-benzeri lipid-bağlayıcı protein ailesine aittir. TLR ligand yokluğunda, bazı antijenler proteaz aktive edici reseptörler (PARS) aracılığıyla DH'leri uyarabilir. Bu reseptörler, epitel hücreleri, düz kas hücreleri, endotel hücreleri ve birçok enflamatuar hücreler üzerinde bulunmakta ve DH aktivasyonu bir yana mezenkimal hücre proliferasyonu ve havayolunda kronik değişikliklerden ('remodeling') sorumlu tutulmaktadır.<sup>43</sup> TLR ve PARS aktivasyonu, nötrofil, monosit, dendritik hücrelerin havayoluna toplanmasına yol açar ve DH matürasyonu ile Th2 polarizasyonuna neden olacak bir dizi kemokin salımına yol açan bir döngüyü başlatır.<sup>44</sup> Bu kemokinlerden en önemlileri, timik stromal lenfopoetin (TSLP), granulosit-monosit koloni-stimulan faktör (GM-CSF) ve IL-25'dir. TSLP, DH'ler aracılığıyla naif T hücrelerinin Th2 yönüne differansiye olmasına ve IL-4 üretimine neden olur. Bu etkiyi DH'ler olmadan da sağlayabilir. Hava yolu epiteli ise proteolitik allerjen maruziyetine karşın GM-CSF üretir. Nötrofil, eozinofil ve monosit öncüllerinin proliferasyonu ve differensiyasyonu, matür formlarında ise hücre adezyon moleküllerinin yapımını artırır. Böylelikle eozinofil ve nötrofillerin enflamasyon alanına toplanması sağlanmış olur. Hatta araşidonik asit metabolizmasına etki ederek reaktif oksijen moleküllerinin oluşumuna katkısı olur.<sup>45</sup> Antijenin yakalanması ve TSLP'nin etkisiyle, dendritik hücrenin matürasyonu ve mediastinal lenf noduna göçü başlar. Yolculuk esnasında MHC-II ve kostimulatörlerin yapımı hızlanır ve DH lenf noduna ulaştığında matür halde naif CD4+ T hücreyi uyaracak düzeydedir. Lenf nodunda DH ve naif CD4+ T hücre interaksyonu ile aktive olan Th hücreler, IL-4 salgılamaya ve enflamatuar Th2'e değişmeye başlar, IL-4, IL-5, IL-13, TNF- $\alpha$  düzeyleri artar.<sup>33-34</sup>

## **IgE Regülasyonu / IgE Reseptörleri**

Allerjik immun yanıt çeşitli çevresel allerjenlere karşı oluşan temelde IgE antikor aracılı bir immun yanıtıdır. IgE, yüksek affiniteli (FcεRI) ve düşük affiniteli (FcεRII) reseptörlerin alfa zincirine bağlanır. FcεRI, tüm granülositler, monositler, DH'ler ve Langerhans hücrelerde bulunur.

IgE ve FcεRI, galectin-3 (*beta galactoside-binding protein*) ile bağlanır. Galectin-3 inflamatuvar makrofajlardan salınan bir protein olup lektin ailesine aittir.<sup>46</sup> Galaktoz ve IgE'ye bağlanır. Bu yapı, mast hücre ve bazofillerde intrasellüler sinyal kaskadını başlatarak degranülasyona ve çeşitli mediyatörlerin salınımına neden olur. Galectin-3 peribronşial makrofajlarda yüksek oranda bulunur ve ekstrasellüler alana sekrete edilir. Galectin-3'ün FcεRI ile bağlanması hava yolu düz kaslarında kontraksiyona, havayolu aşırı duyarlılığına ve remodelinge neden olur.<sup>46-47</sup> FcεRII Ca bağımlı lektin ailesine ait bir adezyon molekülüdür. İki formda bulunur; CD23a and CD23b. Her iki izoform da B hücre üzerinde bulunur. CD23a B hücre yüzeyinde devamlı bulunurken, CD23b, IL-4 ve CD40L varlığında indüklenir. CD23b, T hücreleri, Langerhans hücreleri, monosit, makrofaj, platelet, eozinofil gibi non-B hücreler üzerinde de bulunur.<sup>47</sup>

IgE sentezindeki en önemli sitokin IL-4'dür. Hücresel düzeyde IL-4 kaynakları sınırlı olmakla birlikte başta T hücreleri olmak üzere mast hücreleri, bazofiller ve eozinofillerden salınmaktadır. IL-13 bu hücrelerin yanısıra NK hücrelerinden de salınmaktadır. Bunlar B hücresi yüzeyindeki IL-4 reseptörü (IL4R) üzerindeki alfa zincirini kullanırlar.<sup>48</sup> IL-4 ile IL4R 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.<sup>49-50</sup> Aynı zamanda IgE için öncül mRNA olan epsilon mRNA'nın transkripsiyonuna ve epsilon sınıfına çevrimini başlatır. Antijenle temastan sonra B hücresi yüzeyinde beliren CD40 antijeni, T hücresi yüzeyindeki CD40L'na bağlanarak IgE izotip çevrimi için gereken ikinci sinyali oluşturur. B ve T hücreleri arasındaki etkileşimi güçlendiren T hücre yüzeyindeki CD28 ile onun ligandı olan B7-1(CD80)'in ilişkisi T hücresi yaşam süresi ve sitokin salınımı üzerine etki ederek Th2 yönünde farklılaşmada ve IgE üretiminde rol alır.<sup>48</sup> Th1 sitokinleri; IL-12, IFN-α, IFN-γ IgE sentezini inhibe eder.

## **Astım İmmunopatogeneğinde T ve B Hücrelerin Rolü**

### **Th2 Hücreler**

Th2 hücreler allerjik enflamasyonda ana rol oynar. Transkripsiyon faktörü GATA3(trans-acting T-cell-specific transcription factor), naif T hücrelerin Th2 yönüne farklılaşmasında önemli rol oynar.<sup>51</sup> GATA3 ekspresyonu, IL-4 reseptör interaksyonu ile yapımı artan STAT6 transkripsiyon faktörüne bağımlıdır. Th1 için önemli transkripsiyon faktörü ise T-bet idir. T-bet aktive olduğunda GATA3 transkripsiyon faktörünü inhibe etme gücüne sahiptir. Non-astmatik hastalarla karşılaştırıldığında astımı olan hastaların T hücrelerinde T-bet ekspresyonu belirgin olarak azalmış bulunmuştur.<sup>51</sup> Th2 hücreleri, uyarıldıklarında IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 ve GM-CSF kodlayan genleri içeren kromozom 5q31-33 üzerinde bir grup gen ekspresyonu aktive olur. IL-4 ve IL-13, B hücrede sınıf değişimi ile IgE yapımına, IL-4, IL-9, IL-13 mast hücre toplanmasına, mukus sekresyonuna ve bronş hiperreaktivitesine, IL-3, IL-5, GM-CSF, eozinofil kemotaksis ve maturasyonuna, IL-3, IL-4 bazofil maturasyonuna neden olur.<sup>52-53</sup>

### **Th1 Hücreler**

Th1 hücreler, IL-2, IFN- $\gamma$ , tümör nekroz faktörü (TNF)- $\beta$ , lenfotoksin sitokinlerini salgırlar.<sup>48</sup> Bu sitokinler makrofajları, doğal öldürücü hücrelerini ve CD8<sup>+</sup> sitolitik T hücrelerini aktive ederek, immunoglobulin (Ig)G2a izotip çevrimine yol açarlar.<sup>54</sup> Bağışıklık sisteminin hücre içi patojenlere karşı olan cevabında ve özellikle IL-2 ve IFN- $\gamma$  B hücreleri üzerine direkt etki ederek IgE sentezinin baskılanmasında rol alırlar.<sup>55</sup> Öte yandan Th2 hücrelerin gelişimini ve çoğalmasını engellerler. Th1-tip sitokinlerden IFN- $\gamma$ , eozinofiller gibi allerjik inflamatuvar efektör hücrelerin fonksiyonunu potansiyalize eder, hastalığın ciddiyetini artırır. Astımlı hastaların astım atağı sırasında serum IFN- $\gamma$  düzeyinin arttığı gösterilmiştir.<sup>56</sup> Th2 tip allerjik yanıt ile birlikte IFN- $\gamma$  yapımının inflamasyonu arttırdığı, epitel bariyere hasar verdiği gösterilmiştir.<sup>57</sup>

### **Th5 Hücreler**

Son olarak IL-33 ile uyarıldıklarında IL-5 ve IL-13 salgılayan yeni bir T hücre topluluğu bulunmuştur. IL-33 bağı T hücre differansiasyonu STAT<sub>6</sub> (signal transducer and activator of transcription 6) ve IL-4'e ihtiyaç duymaz, 'mitojen-aktive protein kinaz' fosforilasyonu ve NF- $\kappa$ B (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.<sup>58</sup>



## **NK T Hücreler**

Astmatik hastaların bronş biopsilerinde CD4+ T hücrelerinin %60'ını oluşturan bir kısım T hücre grubu daha bulunmuştur. Doğal öldürücü T (NKT) hücreler olarak tanımlanan bu hücrelerin IL-4 ve IL-13 sekrete ettikleri görülmüştür. Nasıl aktive oldukları ve görev aldıkları henüz çalışma aşamasındadır.<sup>59</sup>

## **T regülatuar Hücreler**

Son yıllarda Th1 ve Th2 tipte lenfositlerden farklı karakter ve sitokin üretim kapasitesine sahip ve regülatuar veya supresif fonksiyon gösteren yeni bir T hücre alt grubu tanımlanmıştır. Bu hücreler, immun sistemin doğal bir parçası olarak timus orijinli CD4+CD25+FoxP3+ T regülatuar hücreler (natural Treg)<sup>60-61</sup> ve antijenik maruziyet sonrası IL-10 salgılayan Tr1 (adaptif Treg)<sup>60</sup> regülatuar T hücreler olduğu gösterilmiştir. Oral yolla antijenin alınmasıyla gelişen ve TGF- $\beta$ , IL-4 ve IL-10 salgılayan Th3 tipi hücreler de mevcuttur.<sup>62</sup> In vitro olarak  $\alpha$ 4 $\beta$ 1 integrin eksprese eden CD4+CD25+ regülatuar T hücrelerin naif CD4+CD25+ Treg hücrelerden Th3 regülatuar hücreye dönüştüğü gösterilmiştir.<sup>63</sup>

Regülatuar T hücreleri diğer T hücrelerin proliferasyonu ve sitokin salınımı üzerinde supresif etkili olup etkisini FoxP3 transkripsiyon faktörü sayesinde gösterir. FoxP3, Th1 transkripsiyon faktörü T-bet ve Th2 transkripsiyon faktörü GATA3 tarafından inhibe olur.<sup>64-65</sup> CD4+CD25+ T hücre, supresif görevini, IL-10, TGF- $\beta$  ve CTLA-4 (cytotoxic T- lymphocyte antigen 4), PD-1 (programmed death 1), BTLA (B and T lymphocyte attenuator) gibi bazı yüzey molekülleri üzerinden göstermektedir.<sup>66-67</sup> Bu hücreler ya DH ya da direkt efektör T hücre üzerinde etki göstermektedir. DH'ler çevresinde agregatlar oluşturarak DH'lerin CD4+ T hücrelerle interaksyonunu engeller.<sup>68</sup> DH üzerindeki CD80 ve CD86 gibi kostimulatörleri baskılar.<sup>69</sup> Böylelikle DH'ler tarafından naif T hücrelerin aktivasyonu önlenmiş olur. ICOS (inducible costimulator) ekspresyonuna bağlı olarak FoxP3+ Treg hücreler iki ana gruba ayrılabilir; ICOS+ hücreler IL-10 yoluyla DH hücre, TGF- $\beta$  ile T hücre üzerine etki eder, ICOS-FOXP3+ Treg hücreler ise sadece TGF- $\beta$  yoluyla CD4+ T hücre fonksiyonunu inhibe eder.<sup>70</sup> IL-10 ve TGF- $\beta$ , IgE yapımını azaltırken blokan antikor yapımını indükler. IgG<sub>4</sub> ve IgA tipi bu antikorlar, allerjene bağlanmada, IgE ile yarışarak bazofil ve mast hücre aktivasyonunu engeller. Proenflamatuar mediatörlerin salınımı önlenirken eozinofil aktivasyon ve yaşam süreleri kısaltılır.<sup>71-72-73-74</sup> Öte yandan IL-10 ve TGF- $\beta$ , Th2 sitokinlerinin yapımını azaltır.<sup>75-76</sup> Ayrıca Treg hücreler, hücre-hücre teması ile Th1 ve Th2 hücrelere ve de yukarıda bahsedildiği gibi DH'lere inhibitör etkide bulunur. CD4+CD25+ T hücrelerin ilk olarak, diabet,<sup>77</sup> romatoid artrit,<sup>78</sup> transplant rejeksiyonu,<sup>79</sup> gibi otoimmun

kökenli hastalıklarda rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca tümör<sup>80</sup> ve infeksiyon hastalıklarının progresyonunda<sup>81</sup> rol oynadığı düşünülmektedir. Allerjik hastalıklar ve astımda Treg hücreler ana görev oynamakta ve immünopatogenezin belirleyicisi olmaktadır. CD4+CD25+T hücreler, allerjen duyarlı CD4+CD25- hücrelerin proliferasyonu ve sitokin salınımında baskılayıcı yönde bir regülatuar etkiye sahiptirler. Allerjik hastalarda ise bu regülatuar etkinin azaldığı, supresyonun allerjik rinitli hastalarda özellikle allerjenin çok arttığı pollen mevsiminde daha da azaldığı gösterilmiştir.<sup>82-83</sup>

Birçok araştırma, atopi ve Treg fonksiyonları arasında ciddi bir ilişki olduğunu göstermiştir. Örneğin FoxP3 transkripsiyon faktörü genindeki bir bozukluk, immundisregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, kısaca X-linked (IPEX) olarak adlandırılan, otoimmunité ve egzema, IgE düzeyinde aşırı yükseklik, eozinofili ve atopik allerjik hastalık ile karakterize bir sendroma neden olur.<sup>84</sup> Astım ya da atopisi olan bireylerde allerjene karşı toleransın bozulmuş olduğu görülmüştür. Atopik hastalardan ve sağlıklı donörlerden alınan periferik kanlarda, IL-10 sentezleyen T hücrelerin allerjik bireylerde, sağlıklı kontrollere göre azaldığı, IL-4 salgılayan efektör hücrelerin arttığı gösterilmiştir.<sup>85</sup> Yine ev tozu duyarlı astımlı çocuklarda, periferik kanda CD4+CD25+ hücrelerin non-atopik yaşlılarına göre azaldığı gösterilmiştir.<sup>86</sup> Astımlı çocukların bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvılarında CD4+CD25+T hücre FOXP3 mRNA düzeyleri kronik öksürüğü olan sağlıklı çocuklara göre daha az, efektör T hücre proliferasyonu ve sitokin yapımı daha yüksek bulunmuştur. BAL'daki CD4+CD25+ T hücre sayısı ve FOXP3 mRNA yüzdesi FEV1 ile (1.saniyedeki zorlu ekspiratuar volum) pozitif yönde korele bulunmuştur.<sup>87</sup>

### **Th17 Hücreler**

Th17 hücreler enflamatuar ve otoimmun hastalıklarda önemli yeri olan yeni bir CD4+ T hücre alt grubu olarak son yıllarda ilgi odağı olmuştur.<sup>88-89</sup> 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 sitokinlerin yüksek düzeylerde bulunduğu gösterilmiştir. Allerjik hastalarda hava yolu duyarlılığı arttıkça IL-17 düzeyinin arttığı görülmüştür.<sup>90</sup> IL-17, birçok proenflamatuar sitokin ve kemokin ile enflamasyona eşlik eder. Bunlar bronşial fibroblastlardan salınan IL-6, IL-8, IL-11 ve CXCL1 (chemokine(C-X-C motif) ligand 1), CXCL6 (granulosit kemotaktik protein), bronş epitelinden  $\beta$ -defensin-2, ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), IL-8, CXCL1, CCL20 (chemokin (C-C motif) ligand 20), G-CSF, MUC5B (mucin 5B) ve MUC5AC (mucin 5AC) ekspresyonu, bronş düz kaslarından salınan IL-6 ve IL-8'dir. IL-8 ve CXCL1 nötrofiller için

kemoatraktan, IL-6 ve G-CSF granülopoez ve nötrofil gelişimi için önemlidir. Sıçanlarda IL-17 inhalasyonu ile havayollarında eozinofillerin yerine nötrofillerin toplandığı gösterilmiştir. Ayrıca IL-17, IL-6 ile mukus proteini (MUC5B ve MUC5AC) yapımında sinerjistik rol oynar. IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  ile VEGF (vascular endothelial growth factor) yapımını artırır.<sup>91</sup> Özellikle ciddi astımda, CXCL1 ve CXCL8, nötrofillerde eksprese olur ve CXCR2 (chemokine(C-X-C motif) receptor) ile nötrofilik enflamasyonu başlatır.<sup>92</sup> Th17 hücreler, IL-21 salgılayarak FoxP3 inhibisyonu ile Treg hücrelerin fonksiyonlarını baskılar ve allerjik enflamasyona katkıda bulunur.<sup>93</sup>

Naif T hücreleri, IL-12 ile karşılaştıklarında T-bet transkripsiyon faktörü sayesinde Th1 gelişimi yoluna girer ve IFN- $\gamma$  düzeyi artar. Naif T hücreleri IL-4 ile karşılaşırsa GATA3 ekspresyonu artar ve Th<sub>2</sub> hücre gelişimi olur. Th17 hücre gelişimi ve yayılımı ise, naif T hücrelerin, TGF- $\beta$  ve IL-6 ile karşılaştıklarında IL-21 sitokinini 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.

IL-17, epitel ve endotel hücreleri ile temas sonrası salgılanan kemokinler yolu ile nötrofillerin enflamasyon alanına toplanmasını sağladığı gibi GM-CSF ile nötrofillerin yaşam süreleri üzerine de etki eder. IL-17, nötrofilik enflamasyonu başlattığı gibi apoptoz yoluyla nötrofillerin enflamasyon alanından geri çekilmesine ve enflamasyonun sınırlandırılmasına da etkilidir.<sup>94</sup>

Sağlıklı kontrollerle karşılaştırdığında astımlı bireylerin balgamlarında IL-17 mRNA düzeyinin daha yüksek olduğu, nötrofil sayılarının IL-17 mRNA ile korele olduğu görülmüştür.<sup>63</sup> Atopik astmatik ve sağlıklı kontrollerin alındığı bir çalışmada periferik kanda Th2 (IL-4, IFN- $\gamma$ ) ve Th17 (IL-17, IL-22, IL-23, IL-25) sitokin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Astımlı hastalarda tüm bu sitokinlerin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuş ve hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buna paralel olarak ROR $\gamma$ t düzeyleri de artmıştır.<sup>95</sup>

Astım bugüne kadar çeşitli araştırmacılar tarafından atopik, non-atopik, eozinofilik, non-eozinofilik olarak farklı şekillerde sınıflandırılmıştır. Amin ve arkadaşları, atopik astımlı hastaların IL-4, IL-5 gibi Th2 tipi sitokin düzeylerinin, non atopik astımlılara göre yüksek, bronş biopsilerinin eozinofilden zengin ve serum IgE düzeylerinin artmış olduğunu, bunun aksine Th2 dışındaki tipte havayolu enflamasyonu olan non-atopik astımlı hastaların ise bronş biopsilerinde IL8+ hücrelerin ve nötrofillerin artmış olduğunu, serum IgE düzeylerinin artmamış olduğunu göstermiştir.<sup>96</sup> Öte yandan IgE düzeylerine bakılmaksızın mast hücre

sayısının her iki grup hastada arttığını, bronş biyopsilerinde patolojik olarak yapısal farklılıklar bulunduğunu göstermişlerdir. Atopik hastaların bronş biyopsilerinde epitel hasarı ve laminin kalınlığı daha fazla olarak ölçülmüştür.<sup>96</sup> Wenzel ve arkadaşları ise astımlı insanların bronş biopsilerindeki hücre infiltrasyonunu astımın ağırlığına göre sınıflamıştır. Buna göre, hafif ve orta derecede astımı olanların bronş biopsilerinde eozinofilik infiltrasyon hakim iken ağır derecede astımı olanlarda ise belirgin olarak nötrofilik infiltrasyon mevcuttur.<sup>97</sup> Gibson ve arkadaşları balgam örneklerindeki nötrofil ve IL-8 düzeylerini non-eozinofilik astımlı hastalarda yüksek bulmuşlardır.<sup>98</sup> Eozinofilik hafif ve orta derece astımı olanlar steroid tedavisine yanıtı, non-eozinofilik/nötrofilik veya eozinofilik/nötrofilik ağır astımı olanlar steroid tedavisine dirençli idi.<sup>99</sup> Bu sınıflamalara göre IL-17 düzeyinin eozinofilik ve nötrofilik astımı olan hastalarda ne olduğu henüz açıklanmamıştır.

### **B lenfositler**

B lenfositleri, allerjen spesifik IgE üretimi açısından önemlidir. IgE sentezi ve regulasyonunda 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.<sup>100</sup> 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.<sup>101</sup> 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.<sup>102</sup>

### **Allerjik Enflamasyonda Rol Alan Hücreler**

IgE, yüksek (Fc $\epsilon$ RI) ve düşük affiniteli (Fc $\epsilon$ RII) reseptörlerine bağlanır. Tüm granülositler, monositler, DH'ler ve Langerhans hücreleri Fc $\epsilon$ RI içerir. IgE ve Fc $\epsilon$ RI, galectin3 ile bağlanır. Bu pentamerik yapı, mast hücre ve bazofil aktivasyonuna neden olur. Galectin3 peribronşial makrofajlarda yüksek oranda bulunur ve ekstrasellüler alana sekrete edilir. Galectin3'ün Fc $\epsilon$ RI ile bağlanması hava yolu düz kaslarında kontraksiyona, havayolu aşırı duyarlılığına ve remodelinge neden olur. Fc $\epsilon$ RII Ca bağımlı lektin ailesine ait bir adezyon molekülüdür. İki formda bulunur; CD23a and CD23b. Her iki izoform da B hücre üzerinde bulunur. CD23a B hücre yüzeyinde devamlı bulunurken, CD23b, IL-4 ve CD40L

varlığında indüklenir. CD23b, T hücreleri, Langerhans hücreleri, monosit, makrofaj, platelet, eozinofil gibi non-B hücreler üzerinde de bulunur.<sup>103</sup>

### **Mast Hücreleri**

Mast hücreleri, çoğunlukla mukozal dokuda bulunur. Epitel ve düz kas hücrelerinin salgıladığı kemokinler sayesinde havayollarında toplanır. Düz kas hücrelerinin salgıladığı CXCL8 ve CXCL10 mediyatörlerine, CXCR2 ve CXCR3 ile bağlanarak havayollarında toplanırlar. Mast hücreleri CCL19 sekrete ederek, havayolu düz kas hücrelerinin hiperplazisine de neden olur.<sup>104</sup> IgE-FcεRI kompleksi mast hücre üzerinde oluştuğunda allerjik reaksiyonun erken fazı başlar. Hücre içi granüllerde saklı olan histamin, triptaz ve diğer proteazlar, heparin ve diğer sitokinler, eikozanoidler (LTC4, LTD4, LTE4, PGD2, ve TXA2) salınır. Bu mediyatörler düz kas kontraksiyonu ve mikrovasküler permeabilite için kuvvetli mediyatörlerdir. PGD2 ve LTD4, eozinofil, makrofaj, bazofil ve mast hücreleri üzerine reseptörler aracılığıyla bağlanır ve bu hücrelerin enflamasyon alanına toplanmalarını sağlar. Salınan sitokin ve kemokinler saatler sonra geç faz yanıtının başlamasına neden olur.<sup>104</sup> Mast hücre ve eozinofiller, Zn bağımlı matriks metalloproteinazlar 3 ve 9 (MMP-3, MMP-9) için önemli kaynaklardır. Bu metalloproteinazların matriks proteini ve proteoglikanlarla teması, astımda yeniden yapılanmayı ‘remodeling’i sağlamaktadır.<sup>105</sup>

### **Bazofiller**

Bazofillerin önemi IL-4 ve IL-13 sitokinlerini üreten ana hücreler olmalarından kaynaklanır. Mast hücreleri sıklıkla dokularda bulunurken bazofiller, kemik iliğinden matür formda çıktıktan sonra dolaşıma katılır ve kısa yaşam süreleri içinde enflamasyonun oluştuğu alanda toplanırlar. Mast hücreleri gibi bazofiller de FcεRI reseptörü içerir ve IgE ile bağlandığında histamin, çeşitli lipid mediyatörleri ve sitokinleri salgırlar.<sup>106-107</sup> Bu sitokinlerden biri olan IL-25’dir, Th2 tipi hafıza hücreleri için uyarandır.<sup>108</sup> Ayrıca bazofiller, IL-33 reseptörü içerir ve uyarılmasıyla büyük oranda IL-4 ve IL-13 salgırlar.<sup>108</sup> Böylelikle T hücre polarizasyonunda Th2 yönüne kaymada belirgin rol oynarlar. Aktive bazofiller büyük oranda TSLP de sekrete eder.<sup>109</sup> Bazofiller, B hücrelerinde IgE izotip çevriminde de etkilidir. Yüzeylerinde bulundurdıkları CD40L, B hücrenin CD40 reseptörü ile birleşir ve B hücrenin IgE yapımına neden olur.<sup>110</sup>

### **Eozinofiller**

Allerjik hastalıklar ve astım periferik kan ve dokuda eozinofili ile karakterizedir. Eozinofiller astım ve rinitli bireylerin nazal mukoza ve havayollarında, iyi kontrol edilmemiş astımlı hastaların balgam ve BAL sıvılarında bol miktarda bulunur.<sup>111</sup> Eozinofiller, ‘major

basic protein' (MBP), nörotaksin, peroksidaz, eozinofilik katyonik protein gibi birçok enflamatuar protein içeren intraselüler granüller ile doludur.<sup>111</sup> Eozinofildeki bu granüllerin içeriği, epitel hücrelere hasar verir, akciğerlerde bronş hiperreaktivitesine, bazofil ve mast hücre degranülasyonuna neden olur. MBP, M2 muskarinik reseptöre bağlanarak bloke eder, asetilkolin birikimi artar ve havayolu hiperreaktivitesine yol açar. Eozinofiller lökotrienlerden de zengindir. Özellikle LTC<sub>4</sub>, havayolu düz kas hücrelerinin kasılması ve vasküler permeabilitenin artışından sorumludur. Ayrıca eozinofiller, TGF- $\beta$  üreterek fibroblast proliferasyonu, kollajen sentezi, myofibroblast maturasyonu, 'remodeling'de etkilidir.<sup>112</sup>

### **2.3 ASTIMDA HAVA YOLU YENİDEN YAPILANMASI (REMODELİNG)**

Hava yollarının yeniden yapılanması-remodeling'in karakteristik özellikleri, subepitelyal hücreler arası maddede (ekstrasellüler matriks) kalınlaşma, havayollarının çevreleyen düz kas tabakasında hipertrofi ve hiperplazi, mukus üretiminden sorumlu goblet hücrelerinde hipertrofi ve hiperplazi sonucunda artmış mukus salınımı ve damarlanmada artış olarak tanımlanabilir. Astımlı hastaların bronş biyopsilerinde bazı karakteristik değişikliklere rastlanmıştır. Epitel altında kollajen birikimine bağlı bazal membran kalınlaşması, havayolu düz kas hücrelerinin hiperplazi ve hipertrofisine bağlı olarak düz kas tabakasında kalınlaşma mevcuttur. Öte yandan mukus salgılayan goblet hücrelerinin sayısında artış mevcut olup vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonuna bağlı olarak submukozal damarlanma artmıştır. Bu değişiklikler epitelin kronik hasarını göstermektedir.<sup>112</sup> Havayolu epiteli normal koşullar altında geçirgenliği olmayan düzgün bir epitelden oluşmuşken astımlı bireylerde 'desmozom' ve 'tight junction'ların hasar görmesi nedeniyle geçirgenliği artmıştır.<sup>112</sup> Epitelin bu bariyer fonksiyonunun bozulması bazı genlerin polimorfizmi ile açıklanabilmektedir. 1q13 kromozomundaki 'profilaggrin' genetik polimorfizminin atopik dermatit ve astımla ilişkisi gösterilmiştir.<sup>113</sup> Filaggrin ve S100 proteininin cilt ve bronş epitelinin bütünlüğünü sağlamada önemli görevi mevcuttur.

Diğer nedenler, havayolunu tutan viral enfeksiyonlar ve hava kirliliği olarak sıranabilenabilir. Astımlı bireylerin havayolu epitelinin antioksidan molekülleri oluşturma kabiliyetinin azalmış olduğu gösterilmiştir.<sup>114</sup> Öte yandan hasarlı epitelin tamiri için verilen cevap uygunsuzdur. Epidermal büyüme faktörüne karşı epitelin verdiği yanıt, mukus sekrete etmek ve enflamatuar bir cevap başlatmak şeklindedir. GM-CSF ve diğer kemokinler, nötrofil ve diğer enflamatuar hücrelerin havayollarında toplanmasını sağlarken fibroblast büyüme faktörü (FGF)-1, FGF-2, TGF- $\beta$ , fibroblast ve düz kas hücrelerinin yeniden yapılanmasına neden olur. Tüm bunların kümülatif etkisi havayollarında kronik kalıcı birtakım patolojik ve

linik değişikliklerdir.<sup>115</sup> Hava yolu epitelinin en üst tabakası goblet hücreleri, klara hücreleri ve siliyalı hücreleri içerir. Kronik astımı olan hastaların havayolu epitelinde goblet hücrelerinin sayısının artmış, buna ters orantılı olarak siliyalı hücrelerin azalmış olduğu görülmüştür. Bu metaplastik değişiklikler, özellikle goblet hücrelerinin azalmış olması gereken periferel bronşlarda görülmüştür.<sup>116</sup> Goblet hücre metaplazisinden sorumlu sitokinler, IL-4, IL-9, IL-13, TNF- $\alpha$ 'dır. IL-13, mukus yapımı ve salınımında rol alan klorid kanallarının çalışmasından sorumludur.<sup>117</sup> Kronik astımı olanlarda myofibroblast ve proteoglikanların subepitel ve submukozal alanda birikimi sonucunda havayolu kalınlığının arttığı gösterilmiştir.<sup>118-119</sup> Buna ters olarak havayolu aşırı duyarlılığı azalmıştır. Bunun düz kas hücrelerinin kontraksiyonunu önleyen bir savunma mekanizması olduğu düşünülmektedir.<sup>120</sup> Astım ciddiyeti arttıkça mezenkimal hücreler tarafından üretilen ADAM33 adlı proteolitik enzimin de arttığı gösterilmiştir.<sup>121</sup> ADAM33, yeni büyüme faktörlerinin oluşumunda ve mezenkimal hücre sayısı ve maturasyonunda önemli görevlere sahiptir.<sup>122</sup> Bütün bunlar gösteriyor ki çevresel hasara karşı havayolu epiteli ve mezankimal hücrelerin verdiği cevap, enflamasyon başlatarak yapısal değişikliklere yol açmakta ve sonuçta havayollarında yeniden yapılanma (remodeling) oluşmaktadır.

## **2.4 ASTIM TANI VE TEDAVİ**

### **2.4.1 ÖYKÜ**

Astım solunum yollarında birçok hücre ve mediatörün katıldığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Kronik enflamasyon tekrarlayan hışıltı, öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısı epizodlarıyla karakterize solunum yollarının aşırı duyarlılığına neden olur. Bu epizodlar sırasında akciğerde bronşlarda farklı şiddette daralmalar olur. Allerjenle karşılaşma sonrası nefes darlığı bulgularının ortaya çıkması, semptomların sıklığı ve şiddetinin mevsimlere göre değişiklik göstermesi, ailede astım veya atopik allerjik hastalıkların olması tanı rehberlerinde başlıca yararlanılan bulgulardır. Bunların yanında sigara, duman, kokular veya egzersiz gibi non-spesifik tetikleyiciler ile semptomların artışı, geceleri bronş darlığı şiddetinin artışı, astım tedavilerine yanıt verilmesi de tanıda yararlanılan diğer faktörlerdir.

### **2.4.2. FİZİK MUAYENE**

Astım semptomları hem zaman içinde değişkenlik gösterdiğinden hem de epizodlar şeklinde belirebildiğinden fizik inceleme tamamen normal olabilir. 'Hışıltı' en sık saptanan bulgudur ve hemen her zaman bronş obstrüksiyonuna işaret eder. Ağır astım ataklarında olduğu gibi havayolunun tama yakın daralması, nadiren hışıltının eşlik etmediği nefes

darlığına neden olabilir. Astım düşünölen hastaların fizik incelemede siyanoz, taşikardi, akciğerlerde hava hapsinin artışı, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, interkostal, suprasternal, subkostal çekilmeler, konuşmada güçlük gibi bulgular yönünden dikkatle incelenmeleri gerekir. Genellikle bu bulgulara ataklar sırasında rastlanır. Akciğerlerde hava hapsinin artışına bronş obstrüksiyonu da eşlik ediyorsa nefes alıp verme büyük efor gerektirir. Bu hastalar çok yakında izlenmeli ve hemen tedaviye başlanmalıdır.

### **2.4.3. TANIYA YARDIMCI TESTLER**

#### ***IN VIVO TESTLER***

##### ***2.4.3.1. Solunum Fonksiyon Testleri***

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

Hava akımını ölçmek için çeşitli yöntemler mevcuttur. Bunlardan siprometre ve PEFmetre yaygın olarak kullanılan iki yöntemdir. Spirometre değışik solunum manevraları sırasında akciğere giren ve çıkan havanın ölçümüdür. Efor bağımlı bir test olduğundan aynı hastanın yaptığı test sonuçlarında büyük değışkenlik olabilmektedir. Beş yaş üzeri çocuklara uygulanabilen bu testin tekniğı, uygulama öncesinde çok iyi anlatılmalı ve üç kez yaptırılarak en yüksek değışer dikkate alınmalıdır. Bir spirometre cihazında yirmiden fazla spirometrik değışken ölçülebilmekle 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), %FEF25-75 (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 küçük çaplı bronşlar hakkında fikir verdiğı kabul edilmektedir. Hastanın sonucu değışik yaş, cins, boy ve ırkı olan sağlıklı kişilerden elde edilen normal değışerlerle kıyaslanır ve bu öngörölen değışerin yüzdesi olarak ifade edilir. Havayolu darlığını göstermede en iyi ölçüm FEV1/FVC oranıdır. Bu oran sağlıklı çocuklarda genellikle >0,90, erişkinlerde ise >0,75-0,80'dir. Daha düşük değışerler havayolu obstrüksiyonuna işaret eder. Bir hastanın testinde obstrüksiyon saptandığında bu obstrüksiyonun bronkodilatör ile geri dönüşümlü olup olmadığının tespiti gerekir. Bronkodilatatörlü solunum fonksiyon testinde bazal solunum fonksiyon testi yapıldıktan sonra



değerler alınır ve sonra hastaya bronkodilatatör verilir. 15 dakika sonra test tekrarlanır ve bazal değerler ile karşılaştırılır.

Bu test sonucunda FEV1'de %12 veya 200 ml ve üzerinde artış olması astımın en önemli özelliklerinden olan reverzibilitenin varlığını gösterir.<sup>123-124</sup>

Zirve akım ölçer (Peakflowmetre) ile PEF ölçümü astım tanısında ve izleminde çok faydalıdır. Taşınabilir, ucuz ve hastaların evde kullanabileceği pratik cihazlardır. PEF ölçümleri 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.

#### **2.4.3.2. Bronş provakasyon testleri**

Değişik spesifik ve nonspesifik uyaranlara karşı hava yollarının daha kolay ve daha fazla bronkokonstriktör yanıt vermesi astımın karakteristik özelliklerindedir. Bronş hiperreaktivitesi (BHR) olarak isimlendirilip bronkoprovokasyon testi ile ölçülür. Havayolu aşırı duyarlılığı, astım tanısında önemli bir yardımcıdır. Hava yollarındaki aşırı duyarlılık astım akut egzezbasyonlarla artmakta, antiinflamatuvar tedavi ile azalmaktadır. Metakolin provakasyon testi havayolu duyarlılığını ölçen bir testtir. Aynı zamanda metakolin provakasyon testi, astım gelişimi için relatif riski belirlemek, verilen tedaviye yanıtı değerlendirmek için de kullanılır.

Bronş hiperreaktivitesi, kistik fibroz, allerjik rinit, bronşiektazi, kronik obstruktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetersizliği gibi diğer hastalıklarda ve genel popülasyondaki asemptomatik kişilerde de görülebilir. Bu nedenlerden dolayı astım için duyarlılığı yüksek, ancak özgüllüğü sınırlı bir testtir. Havayollarının metakolin gibi direkt veya mannitol gibi indirekt uyaranlara karşı verdiği bronkokonstriktör cevap spirometre ile ölçülür. Sonuçlar başlangıç FEV1 değerini %20 düşüren provakatör ajanın dozu veya konsantrasyonu (PC20) olarak ifade edilir. Klinik olarak astımın ciddiyetinde düzelme, bronş hiperreaktivitesinde düzelme ile ilişkilidir. Bu nedenle astım tedavisiyle ilişkili klinik çalışmalarda tedaviye hava yolu aşırı duyarlılığının cevabı objektif bir sonuç olarak kullanılır.<sup>125-126</sup>

#### **2.4.2.3 Deri Testleri**

*İn vivo* olarak spesifik IgE antikorlarını tespit eden en duyarlı yöntemdir. Perkütan ve intradermal deri testleri olarak iki gruba ayrılır. Perkütan testler, çizdirme, delme ve prik testleridir. Doğru bir testin yapılabilmesi için ortamda spesifik bir allerjene karşı IgE antikor, mast hücrelerinden mediyatörlerin salınabilmesi, hastanın cildinin histamine cevap

verebilmesi ve allerjen varlığı gereklidir. Allerjen en az iki reseptöre bağı IgE molekülü ile köprüleşince başta histamin olmak üzere birçok mediyatör salınır. Histaminin etkisi ile ciltte kızarıklık ve kabarıklık reaksiyonu ölçülür. Birbirine dik olarak milimetrik cetvelle yapılan ölçümler sonucu 3 mm ve üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edilir. Prik deri testi klinikte en sık kullanılan yöntemdir. Bir seferde 20-25 allerjen ile test yapılabilir. Önkola veya sırtta uygulanır. Hastaya pek rahatsızlık vermez. Beklenmeyen reaksiyon oranı düşüktür. 15 dakika gibi kısa bir sürede tamamlanır.

İntradermal testler ise perkütan testlere göre 100 ile 1000 kat daha duyarlı olduğundan daha seyreltilmiş dozlardaki antijenlerle test yapılır.<sup>127-128</sup>

## **IN VITRO TESTLER**

### **2.4.3.4. Serum Total Ig E ve Allerjen Spesifik Ig E düzeyleri**

Allerjik reaksiyonlarda primer antikor olarak görev yapan IgE düzeyi allerjik kişilerin serumunda yüksektir. İnternasyonal ünite (IU) olarak ölçülür. 1 IU, 2,4ng IgE düzeyine eşittir. Serum IgE düzeyi, hayatın birinci yılından onuncu yılına kadar giderek yükselir, Yaş, genetik faktör, ırk, cinsiyet, hastalıklar, sigara ve allerjenlere maruziyete göre düzeyi değişir. Polen allerjisi olan bireylerde serum IgE düzeyi polen mevsimi süresince 2-4 kat artar, diğer polen mevsimine kadar gittikçe düzeyi düşer.<sup>129</sup>

Belli bir allerjene spesifik IgE düzeyi, *in vivo* olarak cilt testi ile *in vitro* olarak serum allerjen spesifik IgE düzey ölçümü ile belirlenir. Bunun için 'radioallergosorbent test'(RAST) kullanılır. Bu yöntemde şüphe edilen allerjen çözünmez bir materyale bağlanır ve hastanın serumu eklenir. Serumda o allerjene karşı antikor varsa allerjenle bağlanır. Ortama radyoaktif madde ile işaretli insan-anti IgE antikor eklenir, o da IgE antikor ile birleşir. Bağlanmamış insan-anti IgE antikorları yıkanır. Geride kalan radyoaktivitenin miktarı allerjene karşı olan IgE antikor miktarı ile orantılıdır. Ev tozuna duyarlı astım ve allerjik rinitli çocuklarda ev tozu allerjeni olan *Dermatophagoides pteronyssinus*'a (*Der p 1*) karşı spesifik IgE düzeyi, sağlıklı kontrollere göre daha yüksek ve hastalık süresiyle ilişkili bulunmuştur.<sup>130</sup>

## **2.4.4. TEDAVİ**

### **2.4.4.1 Allerjenden Kaçınma**

Atopik bireylerde allerjenle duyarlanma allerjik hastalığın başlangıç noktasıdır. Bu nedenle duyarlanma oluşmadan veya oluşuktan sonra allerjenden uzak durma hastalığın bulgu ve belirtilerinin ortaya çıkmasını engellemektedir. Kohort çalışmalarında erken yaşlarda

ev tozu akarına maruziyetin, allerjen duyarlanmasının büyüklüğünü direkt olarak etkilediği belirtilmektedir.<sup>131</sup> Erken çocukluk döneminde ev tozu akarına maruziyetin önlendiği çalışmalarda değişken sonuçlar çıkmıştır. Bazı çalışmalarda kaçınmanın etkili olmadığı<sup>132</sup> hatta IgE düzeyinin arttığı<sup>133</sup> da gösterilmiştir.

#### **2.4.4.2 Farmakoterapi**

Günümüzde allerjenden kesin olarak kaçınmanın pek de mümkün olmaması nedeniyle allerjik hastalıkların semptom ve bulgularının kontrol altına alınabilmesi amacıyla zaman zaman çeşitli medikasyonlara ihtiyaç duyulmaktadır. Semptomatik olarak bronkodilatatör ve antihistaminiklerden yararlanılırken, altta yatan inflamasyonu baskılamak amacıyla inhale ve/veya intranasal kortikosteroidlerden ve anti-lökotrienlerden yararlanılmaktadır. Son yıllarda allerjik hastalıkların immünopatogenezini aydınlatmaya yönelik yapılan çalışmalarda çeşitli monoklonal antikör tedavi seçenekleri de allerjik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Günümüzde en sıklıkla antienflamatuar tedaviler (IKS) ile kurtarıcı ilaçlar olan bronkodilatatörler, lökotrien reseptör antagonistleri, monoklonal antikörler hastalık kontrol rehberlerinde yerini almıştır.

**2.4.4.3 İnhalé Kortikosteroidler:** Kortikosteroidler, Th2 hücrelerinin neden olduğu enflamasyondaki sitokin, kemokin, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu, NF-κB ve aktivatör protein1(AP1) transkripsiyon faktörlerinin inhibisyonu yolu ile önler.<sup>134-135</sup>

Serbest kortikosteroidler, hücre membranını geçerek sitoplazmik glukokortikosteroid reseptörleri ile birleşir. Bu aktivasyon sonucu hücre nükleusuna gidip oradaki gen aktivasyonlarını engeller.<sup>136</sup> Öte yandan lipokortin 1 (lipid mediatörlerin salınımını azaltan antienflamatuar bir protein), β-2 adrenoreseptör, nötral endopeptidaz (bronkokonstriktör ve enflamatuar peptidleri parçalayan enzim), IL-10, IL-12 gibi antienflamatuar molekülleri kodlayan genlerin transkripsiyonunu artırır. GM-CSF, IL-5 gibi sitokinlerin yapımını azaltmak yoluyla dolaşımdaki eozinofillerin sayısını, yaşam süresini, degranulasyonunu ve kemik iliğinde yapımını azaltırken eozinofil apoptozunu artırır. Bronş mukozasında bulunan mast hücre, dendritik hücre ve lenfosit sayısını azaltır. T lenfositlerden ve makrofajlardan enflamatuar sitokin salınımını azaltır. Vazokortin isimli proteinin sentezini artırarak mikrovasküler permeabiliteyi önler. Çeşitli direkt ve indirekt etkilerle mukus sekresyonunu inhibe olur.<sup>137-138</sup>

**2.4.4.4 İnhalé β<sub>2</sub>-adrenoreseptör agonistleri:** Salbutamol (albuterol), terbutalin, fenoterol, reproterol ve pirbuterol kısa etkili β<sub>2</sub> agonistleridir. Bu ilaçlar, hızlı etki göstermeleri nedeniyle kurtarıcı ilaçlar olarak da bilinirler. Lüzum halinde kullanılırlar. Hemen etki

gösterirler. Akut astım atağında bronkodilatasyon sağlamak amacıyla tercih edilen ilk ilaçlardır. Havayolu düz kaslarını gevşetir, mukosilier aktiviteyi artırır, vasküler geçirgenliği, bazofillerden ve mast hücrelerinden mediatör salınımını azaltır.<sup>139-140</sup> Uzun etkili  $\beta 2$  agonistler ise salmeterol ve formoteroldür. Etki süresi 12 saat ve üzerindedir. Kombine preparatlar inhale steroidlerle uzun etkili  $\beta 2$  agonistlerin beraber kullanım prensibine dayanmaktadır. (Budesonid + formoterol / Salmoterol + Flutikazon)

**2.4.4.5 Antikolinerjikler:** İpratropium bromid, oksitropium bromid gibi antikolinerjikler havayollarındaki kolinerjik sinir uçlarından salınan asetilkolinin etkisini engellerler. Havayollarındaki intrinsik kolinerjik vagal tonusu azaltarak bronkodilatasyon sağlarlar. Etki süresi yavaş ve  $\beta 2$  agonistlere göre bronkodilatatör etkileri azdır. Astımdaki havayolu inflamasyonu üzerine etkileri gösterilememiştir.<sup>141</sup>

**2.4.4.6 Lökotrien antagonistleri:** Lökotrienler, havayolu düz kas hücrelerinin kontraksiyonu için güçlü bir agonisttir. CysLTR 1(CysLTR reseptör 1) ile temasa geçerek mikrodamarlar, müköz bezler, eozinofiller ve sinirlere etki edebilir. Aktif astım ve rinit sırasında biyolojik sıvılarda, artmış CysLTC<sub>4</sub>, CysLTD<sub>4</sub> ve CysLTE<sub>4</sub> düzeyleri bulunmuştur. Lökotrienlerin ne sentezine ne de aktivitesine kortikosteroidler etki edebilirler.<sup>142</sup> Oral lökotrien antagonistleri, montelukast, zafirlukast ve pranlukastdır. Şu ana kadar klinik çalışmalarda etkinliği kanıtlanan 5-lipoksigenaz inhibitörü olan zileutondu.<sup>143</sup> Lökotrien antagonistleri hafif astımda monoterapi olarak kullanılabilmeyle beraber düşük doz inhale kortikosteroid tedavisine göre daha az etkinliğe sahiptir. Allerjik rinokonjunktivitde de kullanılabilir.<sup>144-145</sup>

**2.4.4.7 Mast hücre duvarı stabilizatörleri:** İlk kez 1968'de sodyum kromoglikat, 1984'de nedokromil sodyum, mast hücre stabilizatör ajanı olarak kullanıldı. Konjunktivada, üst hava yollarında ve alt hava yollarında allerjene bağlı erken ve geç faz enflamatuar yanıtı baskılar. Mukozal mast hücrelerinin bulunduğu her yerde etkilidir.<sup>146</sup> Klorid iyonunun mast hücre, epitelyel hücre ve nöronlarda hücre içine geçişini engeller.<sup>147</sup> IgE aracılıklı mediatör salınımını engelleyerek etki gösterirler. İnsan mast hücreleri, IgE bağlı mast hücre aktivasyonunda görevli Ca<sup>+2</sup> aktive K<sup>+</sup> kanalları içermektedir. Bu kanalların klotrimazol ve TRAM-34 (1-[(2-chlorophenyl) diphenylmethyl]-1H-pyrazole) ile inhibisyonu mast hücre stabilizasyonda yeni bir yaklaşım olarak çalışılmaktadır.<sup>148</sup> Mast hücrelerinde yeni keşfedilen diğer bir belirteci CD63'ün monoklonal Ab ile inhibisyonu, FcεR1 bağlı mast hücre aktivasyonunu inhibe eder.<sup>149</sup>

**2.4.4.8 Fosfodiesteraz inhibitörleri:** Astım tedavisinde önceki yıllarda sıklıkla kullanılan bir diğer ajan da fosfodiesteraz inhibitörüdür. Teofilin c-AMP fosfodiesteraz ve adenozin

reseptör antagonistidir. Astmatik bronkokonstriksiyonu önlediği gibi aynı dozda kardiyak ve santral sinir sistemine etkileri de bulunmaktadır. Bu yan etkileri dolayısıyla günümüzde yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesiyle birlikte kullanımını oldukça azalmıştır.

**2.4.4.9 Anti IgE Antikor (omalizumab):** Astım tedavisinde bir diğer strateji de spesifik hedeflere yönelik tedavilerdir. Omalizumab, humanize rekombinant monoklonal anti IgE antikorudur. IgE yüksek astımı olan çocuk ve erişkinde yapılan çalışmalarda haftada 2 ya da 4 kez subkutan omalizumab uygulamasının semptomları ve inhale kortikosteroid ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. İlk dozdan 16. doza kadar IgE düzeyinde belirgin azalma olduğu, polen mevsiminden önce kullanılırsa rinokonjuktivit hastalarında da etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>150-151</sup>

## **2.4.5. ASTIMDA FARMAKOLOJİK TEDAVİ PRENSİPLERİ**

Astım tedavisinin başlanması ve izleminde ‘ağırlık derecesi’ ve ‘kontrol’ kavramları kullanılır. Tedaviye başlanacak hastanın değerlendirilmesinde öykü ile son döneme ait semptomlar ve spirometre ile elde edilen solunum fonksiyon testleri kullanılır. Öyküde gece uyanmaları, kısa etkili  $\beta_2$  agonist gereksinimi, okul ve iş günü kaybı, spor ve egzersiz dahil günlük yaşam işlevlerini yerine getirebilme yetileri, yaşam kalitesi değerlendirmeleri sorgulanır. Hastalar buna göre bir ağırlık derecesine yerleştirildikten sonra bu ağırlık derecesine karşılık gelen tedavi başlanmalıdır (Tablo 1-2). Bu tedavi ile astım alevlenmelerinin önüne geçilebilmesi, gündüz semptomların önlenmesi (haftada ikiden az), gece semptomunun olmaması, acil servise başvuruların ve hastane yatışlarının en aza indirgenmesi, akciğer fonksiyonlarının normal veya normale en yakın düzeyde tutulması, kısa etkili inhale  $\beta_2$  agonist kullanımının en aza indirgenmesi (haftada ikiden az) hedeflenmektedir.

<b>ASTIM SINIFLAMASI</b>
<b>İntermittan</b>
<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>
<b>Hafif persistan</b>
<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>
<b>Orta persistan</b>
<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>
<b>Ağır persistan</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Semptomlar günlük</li> <li>• Sık nokturnal semptomlar</li> <li>• Fiziksel aktivite kısıtlı</li> <li>• FEV1 veya PEF %60 / PEF /FEV1 değişkenliği &gt;%30</li> </ul>

**Tablo- 1 Astım Sınıflaması**

<b>Astım Kontrol Seviyeleri</b>			
Özellikler	Kontrol Altında (aşağıdakilerin tümü)	Kısmen Kontrol Altında (birinin olması yeterli)	Kontrol Altında Değil  Kısmen kontrol altındaki bulgulardan 3 veya daha fazlasının varlığı
Gün içi semptom	yok (< 2 kez/hafta)	>2 kez/hafta	
Aktivitede kısıtlanma	yok	var	
Gece semptomu/uyanma	yok (< 2 kez/hafta)	var (> 2 kez/hafta)	
Kurtarıcı tedavi kullanımı	yok (< 2 kez/hafta)	> 2 kez/hafta	
Solunum fonksiyon testleri	normal	< %80	
Alevlenme	yok	>1/yıl	

**Tablo -2 Astım Kontrol Seviyeleri**

<u>1.basamak</u>	<u>2.basamak</u>	<u>3.basamak</u>	<u>4.basamak</u>	<u>5.basamak</u>
<b>Hasta Eğitimi ve Çevresel Kontrol</b>				
<b><i>İntermittan astım</i></b>	<b><i>Hafif persistan astım</i></b>	<b><i>Orta persistan astım</i></b>	<b><i>Ağır persistan Astım</i></b>	
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 IKS	Düşük doz IKS + uzun etkili $\beta$ 2 agonist	Orta veya yüksek doz IKS + uzun etkili $\beta$ 2 agonist	Oral steroid (en düşük doz)
	Lökotrien reseptör antagonisti	Orta veya yüksek doz IKS	Lökotrien reseptör antagonisti	Anti-IgE tedavisi
		Düşük doz IKS + Lökotrien reseptör antagonisti	Teofilin	
		Düşük doz IKS + Teofilin		

**Tablo -3 Astımda Basamak Tedavisi**



## 2.5. ALLERJEN SPESİFİK İMMUNOTERAPİ

Allerjenden kaçınma, antimediyatör ve antienflamatuar tedaviler, allerjik hastalıkların kontrol altına alınmasında etkin olarak kullanılmaktadır. Ancak bu tedavilerin kesilmesiyle semptomların tekrar ortaya çıkması, yıllar içinde gelişen ‘remodeling’i önlemede yetersiz kalmaları nedeniyle hastalığın doğal seyrini değiştirebilecek daha etkin yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur. Duyarlı olunan allerjenin kontrollü şekilde artan dozlarda verilerek immun tolerans geliştirilmesini amaçlayan allerjene özgü immunoterapi (SIT) günümüzde desensitizasyonu hedefleyen etkin tedavi seçeneklerinden birini oluşturmaktadır. Venom allerjisi<sup>153</sup>, allerjik astım ve rinokonjuktivitte<sup>154</sup> başarılı bir şekilde uygulanmaktadır.<sup>155</sup>

Allerjen spesifik immunoterapinin geçmişi 20. yy başlarında, enfeksiyöz ajanlara karşı immunité oluşturmak için yapılan aşılama fikrine dayanmaktadır. İlk olarak 1911’de Leonard Noon, havayolu ile geçen toksinlere karşı subkutanöz yolla aşılama yapmış, allerjik rinit tedavisinde başarılı olmuştur.<sup>156</sup> Bundan birkaç yıl sonra oral yolla aşılama fikri ortaya çıkmıştır.<sup>157-158</sup> 1950’li yıllarda lokal bronşial uygulamalar<sup>159-160</sup>, 1970’lerde ise lokal nazal uygulamalar başlamıştır.<sup>161-162</sup> 1980’li yıllarda oral uygulama ile ilgili birçok çalışma klinik deneyimlerde çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.<sup>163-164</sup> Bazı vakalarda ciddi gastrointestinal yan etkilere neden olması nedeniyle oral yoldan allerjen spesifik immunoterapisinden vazgeçilmiştir. 1986’da, subkutanöz immunoterapi (SCIT) sırasında ölümlü vakaların rapor edilmesinden<sup>165</sup> sonra non-enjeksiyon uygulamalar tekrar ilgi görmeye başlamıştır. İlk randomize kontrollü çalışma 1986’da Scadding ve arkadaşları tarafından sublingual immunoterapi (SLIT) hakkında yayınlandı.<sup>166</sup> 1990 yılında ise ilk pediatrik çalışma yayımlanmıştır.<sup>167</sup> 1993’de Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI) tarafından yayınlanan raporda SLIT’in desensitizasyon için umut verici bir yöntem olduğu belirtildikten<sup>168</sup> beş yıl sonra, World Health Organization (WHO), sekiz çift kör plasebo kontrollü randomize çalışmaya dayanarak erişkinlerde SLIT’in, SCIT’e alternatif olabileceğini belirtti.<sup>169</sup> Aynı yıl içerisinde, EAACI de SLIT’in klinikte etkili ve güvenilir bir yöntem olduğunu rapor etti.<sup>170</sup> 2001’de, Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) çocuk ve erişkinlerde SLIT’in SCIT’e iyi bir alternatif yöntem olarak uygulanabileceğini bildirdi.<sup>171-172</sup>

### 2.5.1. Subkütan Allerjen Spesifik İmmünoterapi (SCIT)

Subkütanöz allerjen spesifik immünoterapi, allerjik rinit, astım, arı venom allerjisinde etkin şekilde uzun süredir kullanılmaktadır. Astıma bağlı semptomlarda belirgin azalma ile birlikte yaşam kalitesini arttırmakta ve hastalığın kontrolü için gerekli olan medikasyon ihtiyacını azaltmaktadır.<sup>173-174</sup> Ayrıca bronş hiperreaktivitesinde de düzelmeye neden olmaktadır. SCIT, allerjik hastalarda yeni sensitizasyonları engellerken, hastalığın doğal seyri üzerine etki ederek allerjik rinitli hastalarda astım gelişimini engellemektedir.<sup>175-176</sup>

İmmunolojik olarak, SCIT, efektör hücrelerin enflamasyon alanına toplanmasına engel olmakta ayrıca bu hücrelerin fonksiyonlarını baskılamaktadır. SCIT sonrası allerjik rinitli hastaların nazal epitelinde bazofil ve eozinofil sayıları düşük bulunmuştur. SCIT'in en önemli mekanizması ise T reg hücreleri uyararak antijene karşı periferik tolerans gelişimini sağlamaktır. Jutel ve arkadaşları tarafından ev tozu akarı duyarlı astım ve riniti olan hastalara SCIT verildiğinde Th1 (IFN- $\gamma$ ) ve Th2 (IL-5, IL-13) sitokinlerinde azalma gözlemlenirken IL-10 ve TGF- $\beta$  düzeylerinde artış gösterilmiştir. SCIT'nin CD4+CD25+FOXP3+ T hücrelerinde antijene özgü baskılayıcı aktiviteyi indüklediği ifade edilmiştir.<sup>177</sup> Eifan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ev tozu akarına duyarlı bir grup çocukta subkütanöz ve sublingual immünoterapinin (SLIT) farmakoterapi ile karşılaştırılmış, tedavinin 12. ayında semptom skorunun ve medikasyon ihtiyacının farmakoterapi grubuna göre SCIT ve SLIT grubunda belirgin olarak azaldığı, ev tozu akarına spesifik IgE düzeyinin farmakoterapi grubuna göre belirgin olarak düştüğü gösterilmiştir.<sup>178</sup> Knichi ve arkadaşlarının yayınladıkları çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada SLIT, SCIT, plasebonun etkinliği değerlendirilmiştir. Huş ağacı polen allerjisi olan hastalarda, SCIT, SLIT ve plasebo grubundaki hastalarda semptom ve medikasyon skorları, yaşam kalite skoru parametreleri ve yan etki oluşumu değerlendirilmiştir. Semptom ve medikasyon skorları açısından SLIT ve SCIT tedavileri, plaseboya üstün bulunurken iki tedavinin birbirine üstünlüğü görülemediği. Sonuçlara bakıldığında SCIT, hastalık ciddiyetini % 66 oranında azaltmışken, SLIT grubunda bu oran % 50 olarak bulunmuştur. Yan etkilere bakıldığında, SCIT grubunda 6 kişide yan etki ortaya çıkmışken, SLIT grubunda yan etki görülen olgu olmamıştır.<sup>179</sup> Yakın bir zamanda yapılan Cochrane derlemesinde 75 araştırmanın sonuçları incelenmiş ve toplam 3188 astımlı olguda SCIT'in etkinliği değerlendirilmiştir. SCIT'in astımda semptom ve medikasyon skorunu azalttığı ve nonspesifik bronş aşırı duyarlılığında düzelmeye sağladığı belirtilmiştir.<sup>180</sup> SCIT'in allerjik rinokonjunktivitekte etkinliği araştırmayı amaçlayan bir meta-analizde ise Ross ve arkadaşları prospektif, tek-kör veya çift-kör, plasebo kontrollü olarak yapılmış 16

araştırmanın sonuçlarını incelemiştir.<sup>181-182-183</sup> On beş araştırmada SCIT'in allerjik rinit tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu tedavi yönteminin allerjik rinitli hastalarda astım gelişimini önleyebildiği, dolayısıyla hastalığın doğal seyrinde etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>184</sup> Çimen polenine duyarlı allerjik riniti olan hastalarda SCIT'in etkinliğinin 6-12 yıl sonra hala devam ettiği gösterilmiştir.<sup>185</sup> Des Roches ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ev tozu akarı duyarlı astımlı çocuklarda SCIT'in yeni sensitizasyon gelişimini önlediği bildirilmiştir.<sup>186</sup> Subkütan immunoterapinin yan etkileri sublingual immunoterapiye göre daha fazla ve daha ciddi olabilmektedir. EAACI'e göre (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) yan etkiler şu şekilde sınıflandırılmıştır; sınıf-1 reaksiyon: non-spesifik, sınıf-2: hafif reaksiyon, sınıf-3: hayatı tehdit etmeyen ciddi reaksiyon (ürtiker dahil), sınıf-4: anaflaktik şok. Bu sınıflamaya göre yan etkileri değerlendiren üç çalışma mevcuttur. Çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada huş ağacı poleni duyarlı allerjik rinit olan bir grup hastaya SCIT, bir grup hastaya SLIT, bir grup hastaya da plasebo uygulanmıştır. SLIT grubundaki 15 hastada sınıf-2 reaksiyon görülürken, SCIT grubunda 14 hastada sınıf-2 reaksiyon, 5 hastada sınıf-3, 1 hastada sınıf-4 reaksiyona rastlanmıştır. Öte yandan plasebo grubunda 11 hastada sınıf-2, 1 hastada sınıf-3 reaksiyon görülmüştür.<sup>187</sup> Buna benzer birçok çalışma mevcuttur. SCIT, kısa ve uzun dönem etkinliği iyi olmasına rağmen yan etkilerinin SLIT'e oranla fazla sayıda ve hayatı tehdit edebilecek düzeyde olması nedeniyle yeni tedavi yöntemlerinin araştırılması sonucunu doğurmuştur.

### ***2.5.2. Lokal İntranasal İmmunoterapi***

Allerjenin nazal mukozaya tekrarlayan dozlarda verilerek desensitizasyonunu amaçlayan lokal nazal immunoterapi (LNİT) özellikle erişkin, polen allerjisi olanlarda SCIT'e alternatif olarak uygulanmaktadır. Bugüne kadar yapılan 16 çift kör plasebo kontrollü çalışmada rinitteki klinik etkinliğinin iyi olduğu gözlemlenmiştir<sup>188</sup> Günümüzde Avrupa'da LNİT kullanım oranı giderek azalmıştır. LNİT sıvı formdaki ya da toz halindeki kapsüllerin kırılarak burun deliğine aracı bir cihazla püskürtülerek uygulanır. Küçük havayollarına inhale etmemek için uygulama özen ve eğitim gerektirir. Modifiye edilmemiş sıvı formundaki allerjen ekstralarının oldukça etkili olmasına rağmen LNİT ilişkili rinite sebep olması nedeniyle bu yöneme alternatif yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur. Modifiye edilmiş olan allerjen ekstraları (allergoidler) bu tür yan etkiye sebep olmazken önceliklere göre daha az etkinlik göstermektedirler. Toz formunda hazırlanan preparatlarda bu problem ortadan kalkmıştır.<sup>188</sup> Yan etkiler oldukça az ve üst solunum yolları ile sınırlıdır. LNİT'in immunolojik mekanizmasının ne olduğu konusunda klinik çalışmalarla gösterilmiş kesin

açıklama olmamakla beraber farelerde yapılan çalışmalarda T-hücre anerjisine neden olduğu, IL-10 ve TGF- $\beta$  salgılayan Treg hücre indüksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir.<sup>189</sup>

### **2.5.3. Oral immunoterapi**

1980'den beri allerjik hastalarda denenmekte olan bu yöntemde sıvı, toz ya da enterik kapsüller kullanılmıştır.<sup>190</sup> İyi tolere edilmesine rağmen semptom ve medikasyon skorlarında iyileşme, cilt ve nazal reaktivitede düzelme sağlayamamıştır. Allerjen spesifik IgE ve IgG antikor düzeyleri üzerinde etkisi gösterilememiştir.<sup>190-191</sup> Oral immunoterapide SCIT'de görülen immunolojik değişiklikler görülmekle beraber klinik etkinliğe ancak çok yüksek allerjen dozlarında ulaşılabilmesi nedeniyle etkin bir yöntem olarak kabul görmemiştir. Bu nedenlerle '90' lı yıllarda kullanımı neredeyse terk edilmiştir.<sup>163-164</sup>

### **2.5.4. Mukozal Allerji Aşılarında Yeni Vektör Sistemleri ve Adjuvanlar**

Son yıllarda allerjik hastalıkların immunopatogenezlerinin giderek aydınlatılmasıyla, gerek tanı, gerekse tedavi yöntemlerinde allerjen ekstraktlarının önemi artmıştır. Allerjenlerin moleküler yapılarının anlaşılması, klonlama teknikleriyle kopyalanması ve takibinde laboratuvar ortamında üretilebilen ve çeşitli modifikasyonlarla gerek içerik, gerekse standardizasyon açısından doğal allerjenlere kıyasla avantaj sağlanabilen rekombinant formlarının geliştirilmesine olanak sağlamıştır.<sup>192</sup> Rekombinant allerjenler gerek tanı, gerekse tedavi basamaklarında doğal allerjen ekstraktlarına karşı üstünlük sağlamaktadır. Düşük IgE bağlama kapasitesi ve yüksek T hücresi uyarım kapasiteleri sayesinde rekombinant allerjenlerle güvenli immunoterapi mümkündür.<sup>193</sup> Ayrıca sorumlu allerjenin yeterli miktarda düşük maliyetle temin edilmesi sağlanır. Rekombinant allerjenlerle immunoterapi girişimlerinde başlıca iki tip allerjen kullanılmaktadır. Birincisinde doğal allerjenlere eşit miktarda rekombinant allerjen kullanılmakta iken ikinci yöntemde allerjenik aktivitesi azaltılmış, genetik olarak modifiye edilmiş allerjenler kullanılmaktadır.<sup>193</sup> Allergoidler formaldehid veya glutaraldehid gibi kimyasal ajanlarla polimerize edilen modifiye allerjen ekstraktlarıdır. Yüksek molekül ağırlıklı bu protein/allerjen komplekslerinde immunojenite korunurken allerjenite belirgin oranda azalmaktadır.<sup>194</sup> Peptid bazlı aşılarda ise IgE aracılı mast hücre aktivasyonunu engellerken Th1 ve Th2 sitokin sentezini azaltırlar. Ayrıca IL-10 seviyeleri arttırarak tolerans indüklenmesini sağlamaktadırlar.<sup>195</sup> Bakteriyel CpG ve monofosforil lipid A gibi adjuvanlar ise Th1 tipi immun yanıtı arttırarak allerjen immunoterapisinin etkinliğini arttırmaktadır.<sup>196</sup>

## 2.6. Allerjen Spesifik Sublingual İmmunoterapi ( SLIT )

### *Klinik etkinlik ve güvenilirlik*

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1998’de yayınlanan raporda, erişkinlerde SLIT’in SCIT’e alternatif olabileceği rapor edildikten sonra SLIT etkinliğini, güvenilirliğini ve immunolojik mekanizmalarını araştıran çalışmalar belirgin derecede artmıştır. ‘Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma’ (ARIA) bildirgesi, solunum yolu allerjisi olan çocuklarda SLIT’in kullanılabilir olduğunu belirten kanıta dayalı pek çok yayının olduğu bildirilmiştir.<sup>169</sup>

Polen allerjisi konusunda, 41 metaanaliz polen mevsimi öncesi ve sırasında uygulanan SLIT’in en iyi seçenek olacağını göstermektedir.<sup>197</sup> Allerjik rinit ve astımı olan çocuklarda semptom iyileşme ve medikasyon skorlarını azalttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur.<sup>198-199-200</sup> Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ev tozu akarı duyarlı çocuklarda, 3 yıl kullanılan SLIT’in inhale kortikosteroid dozu ve kullanım süresini istatistiksel ölçüde azalttığı, solunum fonksiyon test parametrelerinde düzelme olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda inhale kortikosteroid kesiminden sonra en az 6 ay ataksız dönem geçirebilen hasta sayısı kontrollere göre belirgin ölçüde yüksek bulunmuştur.<sup>201</sup> Ayrıca çeşitli çalışmalarda, SLIT’in yeni sensitizasyon gelişimini önlediği<sup>202</sup>, allerjik rinitli çocuklarda astım gelişimini engellediği gösterilmiştir.<sup>203</sup> SLIT’in güvenilirliği konusunda da birçok çalışma mevcuttur.<sup>204-205-206</sup> SLIT’in astım ve allerjik rinit dışında atopik dermatit gibi diğer allerjik hastalıkların tedavisinde kullanım yeri konusunda henüz yeterli çalışma mevcut değildir. Plasebo kontrollü randomize bir çalışmada atopik dermatitli çocuklarda SLIT’in ek tedavi yöntemi olarak kullanılabilmesi öne sürülmektedir.<sup>207</sup>

SLIT’de görülen yan etkiler genellikle lokal olup hafif seyirlidir. Bu etkiler genellikle kendiliğinden geçmekte, tedavinin kesilmesini gerektirmemektedir. Bilinen yan etkiler oral ya da sublingual kaşınma ve nonspesifik gastrointestinal belirtileridir (bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal)<sup>208</sup>

SLIT sırasında pediatrik yaş grubunda enjeksiyonlardan kaçınmış olmak kompliyansı ve tedaviye uyumu arttırmaktadır.<sup>208</sup> Yüzyirmialtı hastayı içeren bir çalışmada bir yıllık süre içinde kompliyans %90<sup>209</sup>, 442 hasta ile yapılan bir başka çalışmada ise %86 hastada 3 ve 6 aylarda kompliyans, %75 üzerinde bulunmuştur.<sup>210</sup>

SLIT’in etkinliğini belirleyen önemli faktörlerden doz farklılıkları, veriliş şemaları, tedavi süresi, bireysel farklılıklar önemli yer tutmaktadır. Her bir allerjen için doz ve uygulama şeması hakkında optimal verileri elde etmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.<sup>210</sup>

### ***SLIT'in Etki mekanizması***

Allerjen ekstresi dil altına damlatılıp bir-iki dakika burada tutulduktan sonra yutulmaktadır<sup>211</sup> SLIT'nin uygulama yolunun mekanizmasını anlayabilmek ve nasıl etki ettiği konusunda fikir sahibi olabilmek için kullanılan allerjen radyoaktif Iodine-123 ile işaretlenmiş ve hastalara verilmiştir. Uygulamanın hemen sonrasında, yarım saat içerisinde, plazma radyoaktivite düzeyi zirve değerlerine ulaşmış ve dil altı bölgesindeki aktivite yaklaşık 18-20 saat sürmüştür. İşaretli allerjeni yutan hastalarda plazma seviyesindeki artış aynı miktarda gösterilememiştir.<sup>212</sup> Bu çalışma allerjenin mukozada uzun süre kalabildiğini ve sistemikten çok lokal mukozal immün yanıtın önemine işaret etmektedir. Oral mukoza, protein allerjenlere karşı immün toleransı başlatacak önemli bir bölgedir.<sup>213</sup> Oral mukozada üç tip dendritik hücre bulunmaktadır, bunlar submukozal alanda myeloid ve plazmasitoid hücreler, mukozal alanda ise yine myeloid ve Langerhans hücreleridir. Allerjenin sunum işleminde görevli bu dendritik hücreler, ciltte bulunanlara göre daha fazla FcεRI reseptörleri içermekte ve antijeni naif CD4+ T hücreleri ile tanıştırmada rol alacak CD40, MHC sınıf I, MHC sınıf II, CD80 ve CD86 gibi kostimulatörleri daha fazla bulundurmaktadırlar. Bagnasco ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada radyoaktif madde ile işaretli allerjenlerin bir süre bukkal mukozada depolandığı sonrasında bölgesel lenf nodlarına göç ettiği izlenmiştir.<sup>212</sup>

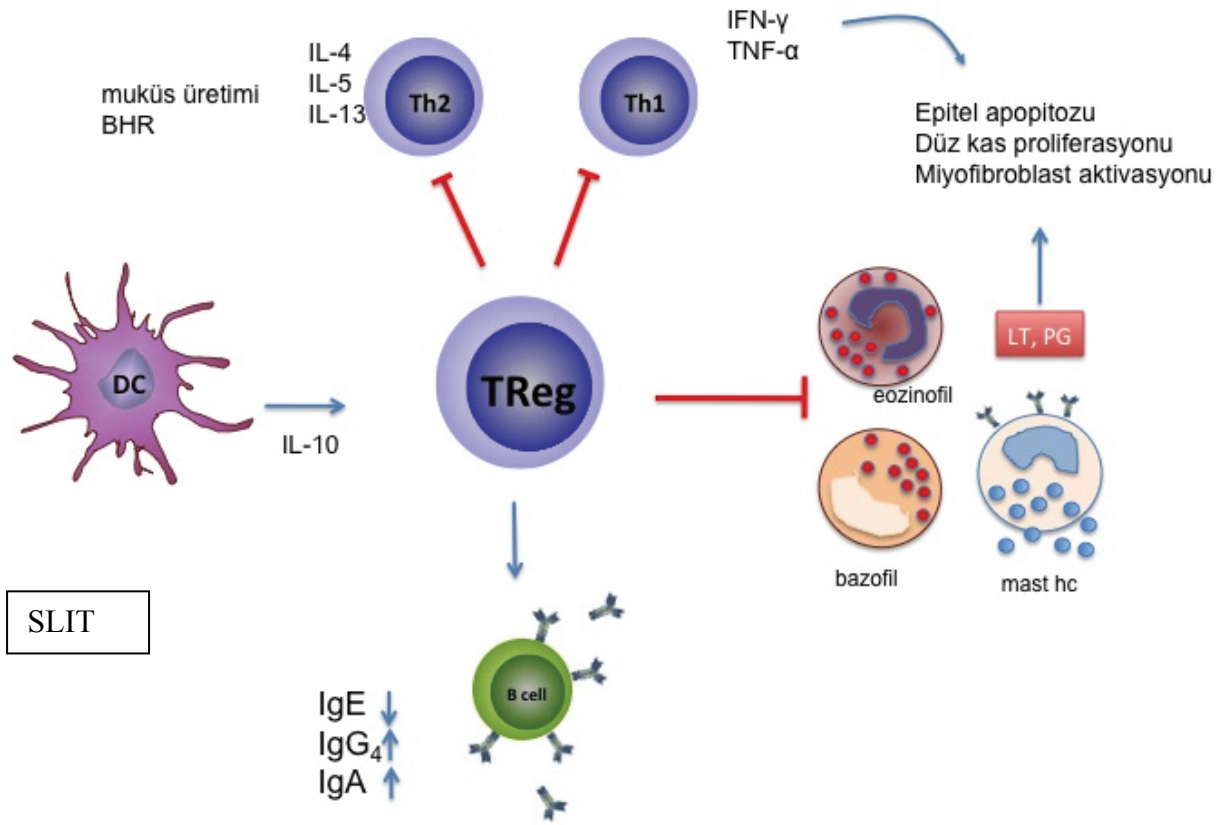
Lenf nodlarına göç eden dendritik hücrelerin antijeni naiv T hücrelere sunumu ile allerjen spesifik regülatuar T hücrelerin gelişimi ve onların supresif sitokinleri olan IL-10 ve TGF-β yapımları indüklenmektedir. Regülatuar T hücreler, düşük proliferasyon kapasitesi ile çoğunlukla anerjik halde bulunmaktadırlar. Tolerojenik DH'ler, IL-10 etkisiyle periferal T hücreleri indükleyerek Treg hücrelere dönüşümünü sağlar.<sup>213</sup> Oral Langerhans hücrelerinin üzerindeki FcεRI reseptörü üzerine IgE bağlanmasıyla, oral Langerhans hücreleri IL-10 ve TGF-β üretmeye başlamakta ve Th2 proliferasyonunda azalma olmaktadır.<sup>214-215-216</sup> Bunun hangi mekanizma ile olduğu konusunda henüz kesin bir bilgi yoktur. Fakat allerjik riniti olan çocukların dendritik hücrelerinin IL-10 sekrete etme becerisinin bozulmuş olduğu gösterilmiştir.<sup>217</sup>

Regülatuar T hücrelerinin uyarılmasıyla IL-10 ve TGF-β yardımıyla Th2 polarizasyonu ve Th2 bağlı sitokin salınımı engellenmiş olur. Bunun yanında Treg hücrelerinin uyarılması, IgE aracılıklı allerjen sunumunu engelleyen IgG<sub>4</sub> tipi blokan antikörlerin yapımını ve eozinofil, mast hücreleri gibi efektör hücrelerin sayı ve fonksiyonunda inhibisyonuna yol açar.

İndüklenebilir ve doğal Treg hücrelerden kaynaklanan IL-10, dendritik hücre yüzeyindeki kostimulatör CD80'nin T hücre üzerindeki CD28 isimli liganda bağlanmasını

inhibe eder. Böylelikle daha allerjenin T hücreye sunulma fazında allerjene spesifik immün yanıtın doğması engellenmiş olunur. IL-10 ve TGF- $\beta$ , IL-4 ve IL-5 gibi Th2 sitokinlerinin yapımını inhibe edilir.<sup>218</sup> IL-10 başarılı immunoterapinin erken belirteci olarak kabul edilmektedir.<sup>219</sup> IL-10 mast hücre ve eozinofil aktivasyon ve yaşam sürelerini etkilemektedir. Fare modellerinde, mast hücrelerinin IL-10, IL-3 ve IL-4 ile maruziyeti sonrası apoptoza uğradığı gösterilmiştir.<sup>220</sup> Öte yandan IL-10, B lenfositlere iki şekilde etki eder; IgE yapımını azaltırken ve IgG<sub>4</sub> yapımını arttırmaktadır. Hücre kültürüne IL-10 eklendiğinde 3 günün sonunda IgE yapımının azaldığı gösterilmiştir. IgE düzeyinin azalmasıyla, allerjen spesifik IgE bağlı mast hücre ve bazofillerin degranülasyonu ve aktivasyonu önlenir. TGF- $\beta$  da IgA tipi blokan Ab yapımını arttırarak böyle bir etki sağlamaktadır.<sup>221-222</sup> Ev tozu akarına duyarlı allerjik astımı olan çocuklarda yapılan bir çalışmada 6-12 ay sonra SLIT'in, spesifik IgE cevabını azalttığı, spesifik IgA cevabını arttırdığı gösterilmiştir.<sup>223</sup> Allerjik olmayan sağlıklı bireylerde IL-10 salgılayan Tr1 hücrelerin, IL-4 sekrete eden Th2 hücrelere göre sayıca artmış olduğu gösterilmiştir.<sup>223</sup> TGF- $\beta$  ve IL-10 kendilerini sekrete eden Treg hücrelerin transkripsiyon faktörü FoxP3 ekspresyonunu arttırarak Treg hücre fonksiyonun devamını sağlar.<sup>224</sup>

Allerjik enflamasyonda önemli bir sitokin olan Th17 hücrelerin sekrete ettiği IL-17'nin makrofaj ve nötrofillerin havayoluna toplanması, yaşam süreleri, serum IgE düzeyine etkisi vardır. Polen duyarlı allerjik riniti olan hastalarda serum IL-17 düzeyinin semptomların ciddiyeti, medikasyon ihtiyacı, eozinofili ile ilişkisi ortaya konmuştur.<sup>225</sup> Polen dışı mevsimde bile IL-17'nin yüksek bulunması, serum IL-17 düzeyinin semptomların olmadığı dönemde bile yüksek oluşu, allerjinin ciddiyetini gösteren enflamasyonun bir belirteci olduğunu göstermektedir.<sup>226</sup> Çift kör plasebo kontrollü, polen allerjisi olan bir grup pediatrik hasta üzerinde yapılan bir çalışmada SLIT'in 2. ve 5. yıllarındaki yüksek semptom skorunun IL-17 mRNA düzeyi ile ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>227</sup> 2 yıllık SLIT sonrası bakılan serum TGF- $\beta$  ve IL-17 düzeylerinde, IL-17 düzeyinin, yüksek semptom skoru ile ilişkili olduğu görülmüştür.<sup>228</sup>



**Resim-1 SLIT İmmünolojik Mekanizması**

**Sublingual İmmünoterapi Kontrendikasyonları:**

- 1-β-bloker kullanımı ve koroner arter hastalığı
- 2-İmmünolojik hastalıklar ve malignite varlığı
- 3-Hastaların uyum bozukluğu
- 4-Ağır astım (uygun tedaviye rağmen FEV1<%70 olması)
- 6-Beş yaş altı çocuklar (uyum problemi, idame doz bilinmemekte)
- 7-Gebelik
- 8-Ciddi psikolojik bozukluklar

**Uzun Dönem Etkinliği:**

Sublingual immunoterapinin uzun dönem etkinliği konusunda çocuklarda yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çocuklarda yapılmış en uzun çalışma Di Rienzo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. Ev tozu duyarlı allerjik riniti ve veya astımı olan çocuklar üzerinde yapılan çalışmada, tedavi bitiminden sonra çocuklar 10 yıl izlenmiştir. SLIT alan grubun astım ciddiyeti ve medikasyon ihtiyacı, tedavi sonu ve bundan 10 yıl sonra kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Yeni sensitizasyon gelişimi açısından her



iki grup arasında belirgin fark saptanmamıştır. Solunum fonksiyon testlerinde yıllar içerisinde her iki grupta da iyileşme olmuş, fakat 10 yılın sonunda SLIT alan ve almayan grup arasında halen anlamlı bir farkın olduğu görülmüştür.<sup>11</sup> Diğer bir uzun süreli çalışma erişkin hastalar üzerinde olup Moragna ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır.<sup>229</sup> Allerjik rinokonjuktiviti ve bronş hiperreaktivitesi olan 177 erişkin hastaya farklı sürelerle SLIT verilmiş ve 13 yıl izlenmiştir. Sadece 1 yıl tedavi alanlarda semptomlarda ya da bronş hiperreaktivitesinde düzelme görülmezken, 2-3 yıl tedavi alanlarda medikasyon skoru, bronş hiperreaktivitesi, FEV1'de düzelme gözlemlenmiştir. Bu düzelme SLIT bitiminden 5-6 yıl sonrasında bile devam ederken, metakolin duyarlılığına etki tedavi bitiminden 3 yıl sonraya kadar devam etmiştir. Kontrol grubu ile kıyaslandığında SLIT grubunda semptom skorunda iyileşmenin 8 yıl sonrasında bile devam ettiği görülmektedir.

Etkinliği, kolay uygulanabilirliği ve güvenilirliği nedeniyle sublingual immunoterapi günümüzde çocukluk çağı astım ve rinokonjuktivite sıklıkla kullanılmaktadır. Fakat tedavi etkinliğinin ne kadar süre devam ettiği, bir dönem sonunda son bulup bulmadığı, medikasyon ihtiyacının yeniden gündeme gelip gelmediği hakkında pek fazla çalışma bulunmamaktadır. Kısacası SLIT almış çocukların, adolesan ve erişkin döneme geldiklerinde klinik olarak ne durumda olduğu konusunda açık bir bilgi yoktur.

Bu çalışma ile sublingual immunoterapinin astım ve allerjik rinit gibi allerjik hastalıkların doğal seyrini nasıl etkilediğini, hastalarda klinik ve laboratuvar olarak tedavinin üzerinden yıllar sonra etkinliğin devam edip etmediğini görmek, devam etmeyen hastalarda diğer bir deyimle tedaviden fayda görmemiş hastalarda kontrol ve tedaviden fayda görmüş hastalara göre immunolojik olarak ne gibi farklılıklar bulunduğunu görmek, bu farklılıkların ilerideki çalışmaları yönlendirmesi amaçlanmıştır.

### III. GEREÇ ve YÖNTEM

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Allerji ve İmmunoloji Bilim Dalı tarafından persistan astım ve rinit tanısı ile izlenmekte olan ve ev tozu akarları *Dermatophagoides Farinae* ve *Dermatophagoides Pteronyssinus*'a karşı duyarlılığı bulunan 10-25 yaş arasındaki 83 çocuk ve adolesan çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma öncesinde en az 3 yıl ev tozu akarı spesifik SLIT alan ve astım tanısı ile takip ve tedavi altında (IKS,  $\beta$ 2 agonist) olan 59 hasta SLIT grubunu, daha önce herhangi bir spesifik immunoterapi almamış olup astım tanısıyla takip ve tedavi (IKS,  $\beta$ 2 agonist) altında olan 24 hasta da kontrol grubunu oluşturmuştur. SLIT grubundan 54 hasta, kontrol grubundan 23 hasta çalışmayı tamamlayabilmiştir.

- **Çalışma grupları:**
- **Sublingual immunoterapi grubu:** Sadece ev tozu akarı duyarlı, astım tanılı ve standard farmakoterapi (inhale kortikosteroid ve  $\beta$ 2 agonist) ile tedavi edilen ve en az üç yıl ev tozu akarına yönelik SLIT alan ve bu tedavinin üzerinden bir ile on yıl geçen hastalardan oluşmuştur.
- **Farmakoterapi grubu:** Sadece ev tozu akarı duyarlı, astım tanılı ve standart farmakoterapi (inhale kortikosteroid ve  $\beta$ 2 agonist) alan, daha önceden herhangi bir allerjen spesifik immunoterapi almamış hastalar alınmıştır

#### ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

- Doktor tanılı astım tanısı- Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Allerji ve İmmunoloji Bilim Dalı'nda en az 5 yıldır takipte olmak
- Prik deri testinde sadece ev tozu akarlarına (*Dermatophagoides pteronyssinus* ve/veya *Dermatophagoides farinae*) karşı duyarlılığın bulunması
- SLIT bitiminden en az iki yıl geçmiş olması (SLIT grubu için)
- Çalışmaya katılmayı kabul etmiş olması ve onam vermesi

#### ÇALIŞMADAN ÇIKARILMA KRİTERLERİ

- Astım ya da rinit dışında herhangi kronik bir hastalığının bulunması
- Çalışma protokolüne uyumsuzluk

Çalışmaya alınan çocukların kendilerinden ya da ebeveynlerinden onay alınmıştır. Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından MAR-YÇ-2008-0300 protokol ile onay numarasıyla almıştır. Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komite'sinden bütçe desteği alınarak gerçekleştirilmiştir.

SLIT grubundan 5, kontrol grubundan 1 hasta çalışmaya uyumsuz olması nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır.

SLIT grubundaki hastaların dosyalarındaki kayıtlardan SLIT başlanmadan önceki yıl, SLIT bitiş yılı ve son bir yıl içerisinde semptom-ilaç puanlama günlüklerinden kullandığı yıllık ortalama inhale kortikosteroid kullanım süreleri ve günlük ortalama dozu, intranazal kortikosteroid (İNS) kullanım süreleri tespit edildi. Kontrol grubundaki hastaların dosyalarındaki kayıtlardan takibe girdikleri yıl ve son bir yıl içerisindeki semptom-ilaç puanlama günlüklerinden inhale kortikosteroid (İKS) kullanım süreleri ve aylık ortalama dozu, intranazal kortikosteroid (İNS) kullanım süreleri tespit edildi. Hastalar 1 yıllık izleme alındı. 6 aylık sürelerle kontrol yapıldı. Daha sık poliklinik kontrolü gereken hastalara 3 ayda ya da ayda bir poliklinik kontrolü yapıldı. Her klinik vizitte, hastaların subjektif olarak değerlendirebilecekleri astım kontrol testi uygulandı. Fizik muayene, solunum fonksiyon testi, semptom skorları ve  $\beta 2$  agonist ihtiyacına göre İKS ve İNS dozları düzenlendi veya medikasyon ihtiyacı yoksa ilaçsız izlendi. Günlük semptom ve ilaç puanlama cetveli verildi ve geri bildirim istendi. Başlangıç olarak cilt prick testi, serum total IgE düzeyi, *Dermatophagoides farinae* ve *Dermatophagoides pteronyssinus* spesifik Ig E düzeyi, basit ve reversibiliteli solunum fonksiyon testleri, metakolin ile bronş provakasyon testi, nazal provakasyon testi yapıldı. Basit solunum fonksiyon testi toplam 2 kez olmak üzere 6 ayda bir tekrar edildi.

### **3.1 HASTA İZLEMİ**

#### **3.1.1. Semptom - Medikasyon Skorlaması**

Hastalara günlük semptom ve ilaç kullanım puanlama cetveli verilerek semptom ve medikasyon ihtiyaçları, 3 aylık olarak geri bildirim istenerek 12 ay boyunca izlenmiştir. Çizelgedeki solunum yolu şikayetleri, öksürük, hırıltı, nefes darlığı, sık soluma, gece öksürüğü olarak, nazal şikayetler ise burun akıntısı, tıkanıklığı, hapşırık ve burun kaşınması olarak sınıflanmış olup şikayetin derecesine göre semptom yok ise 0, hafif ise 1, orta ise 2, ağır ise 3 puan ile puanlanmıştır. Günlük olarak ne miktarda inhale kortikosteroid ve kurtarıcı ilaç ( $\beta 2$  agonist) aldığı belirtilmesi istenilmiştir. Bu çizelgelerdeki sonuçlara göre bir aya ait ortalama günlük İKS dozu belirlenip, 12 aylık veriler toplandıktan sonra aylık ortalamaları alınarak o yılki ortalama günlük İKS dozu bulunmuştur. Ayrıca bir yılda ortalama kaç ay İKS ihtiyacı olup kullandığı tespit edilmiştir. Aynı şekilde bir yıl süresince ortalama kaç ay İNS (intranazal steroid) ihtiyacı olduğu da hesaplanmıştır.

### **3.1.2. Görsel Değerlendirme Skorlaması**

Hastalara haftalık olarak doldurulması istenen görsel değerlendirme skorlama formu (VAS) hastalara verilmiştir. Bu formula hastaların şikayetleri 3 ana grupta 0 ile 10 puan arasındaki bir puan ile puanlaması istenmiştir. Sıfır puan hiçbir şikayetin bulunmadığını, 10 puan ise olabilecek en kötü durumda bulunulduğunu ifade etmektedir. Aradaki puanlar, hafiften daha ciddiye kadar şikayetlerin ağırlığına göre seçilmektedir. Hastaların şikayetlerinin 3 ana grupta toplandığı astım ile ilgili şikayetler (öksürük, hırıltı, nefes darlığı), burun ile ilgili şikayetler (burun akıntısı, kaşıntısı, hapşırık), göz ile ilgili şikayetleri (gözde kaşıntı, kızarıklık, sulanma) olarak kategorize edilmiştir. Her hafta verilmiş olan puanlardan ortalama aylık bir puan elde edilmiş, bütün aylardaki puanlamalardan da bir yıl içerisindeki ortalama skor bulunmuştur.

### **3.1.3. Prik Deri Testi**

Prik deri testi en sık görülen 20 aeroallerjenle yapıldı. Bunlar *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Alternaria*, *Aspergillus* karışımı (*A.fumigatus*, *A. nidulans*, *A. niger*), *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), *Secale cereale* (çavdar), *Triticum vulgare* (buğday), *Zea mays* (mısır), kümes hayvan tüy karışımı (tavuk, kaz, ördek), köpek tüyü, kedi tüyü, hamam böceğidir (Stallergens S.A., France). Ekstrelerin içerdiği allerjen miktarı 100 IR/mL idi. Histamin ve dihidroklorid salin pozitif ve negatif kontrol olarak kullanılmıştır. Her allerjen ekstresinden birer damlanın önkolun iç yüzüne prik lansetleri (Mizollen, Germany) kullanılarak cilde nüfuz etmesi sağlanmıştır. Uygulamadan 15 dakika sonra çevresinde kırmızı bir hale (eritem) olan açık sarımsı bir kabartının birbirini dik kesen en uzun iki çapı milimetrik cetvelle ölçülmektedir. Ciltteki kabartı  $\geq 3$  mm ve üzerinde ise testin pozitif olduğu kabul edilmektedir. Antihistaminik ve testi etkileyebilecek diğer ilaçların testten en az 7-10 gün önce bırakılması istenmiştir.

### **3.1.4. Solunum Fonksiyon Testi**

Solunum fonksiyon testi ZAN 100 Flowhandy 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. Öngörülen normal değerler Polgar'ın <sup>230</sup> solunum fonksiyon testi normallerine göre belirlenmiştir. Testin doğru sonuç vermesi için hastaların test günü kısa etkili  $\beta$ 2 agonist kullanmamış olmaları sağlandı

### **3.1.5. Bronkodilatatörlü Solunum Fonksiyon Testi**

Basit solunum fonksiyon testin takiben hastalara aracı alet (aerospacer / volumatik) veya turbuhaler vasıtasıyla 100  $\mu$ g/dozluk salbutamol inhalerden iki püskürtme verildi. Bu uygulamadan 10 dakika sonra solunum fonksiyon testi tekrarlandı ve bilgisayar programı aracılığıyla % değişimler hesaplandı. %FEV1 değerlerinde başlangıca göre %12 ve üzeri değişimler reversibilite olarak kabul edildi. Testin doğru sonuç vermesi için hastaların test günü kısa ve uzun etkili  $\beta$ 2 agonist kullanmamış olmaları sağlandı

### **3.1.6. Bronşial Provokasyon Testi**

Nonspesifik bronşiperreaktivitesi metakolin provokasyon testi ile tidal soluma metodu kullanılarak değerlendirildi.<sup>231</sup> Metakolin klorün toz formu (Sigma, katalog no: 2251) %0,9 luk NaCl ile, başlangıç ve son konsantrasyon sırası ile 0,0625 mg/mL ve 32 mg/mL olacak şekilde her seferinde katlanan konsantrasyonlarla dilue edildi. Test öncesi elde edilen en yüksek FEV1, başlangıç değeri olarak kabul edildi. Daha sonra %0,9 luk NaCl solüsyonu ve ardından 0,0625 mg/mL konsantrasyonlarından 3'er mL, 5'er dakika ara ile ZAN ProcAir II kompresörü (Germany), (partikül çapı 1-5 mikron, nebulizasyon hızı ayarı 0,13-15 mL/dk) ile hastaya otomatize tetikleyici aracılığıyla 2 dakika süre ile inhale ettirildi. İnhalasyon sırasında hastanın burnu 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.

### **3.1.7. Serum Total IgE ve Spesifik IgE ölçümü**

Çocukların antekubital bölgesinden 3-4 cc vakumlu kuru tüplerle kan alındıktan sonra 2500 rpm'da serumları ayrıldı. Serum total IgE ve spesifik *Dermatophagoides pteronyssinus*

/ *Dermatophagoides farinae* IgE ölçümleri Immulite® metodu ile Marmara Üniversitesi Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvar'ında çalışıldı.

### **3.1.8. Allerjen spesifik nazal provokasyon testi (ASNPT)**

*Der p 1* ile yapılan ASNPT çalışma sonunda bir kez yapıldı. Teste serum fizyolojik ile başlanarak daha sonra 2, 4, ve 8 BU/mL *Der p1* içeren allerjen solusyonları (ALK-Abello) ile devam edildi. Allerjenler her iki buruna uygulandı ve buruna mandal takılarak 5 dk mukozanın allerjenle teması sağlandı. Daha sonra mandal çıkarılarak 10 dakika beklendi ve bu dönemdeki hastanın semptomları takip edilerek skorlandı. Allerjen verilmesini takiben 15 dk içinde anterior veya posterior burun akıntısı, 3-4 hapsirik, burundan nefes almada zorluk ve burun kaşıntısı olduğunda 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 hapsirik, her iki burun deliğinde tam tıkanıklık veya konjunktivit olduğunda 3 puan verildi. Skor 6 veya üzerinde olduğunda test pozitif olarak kabul edildi.

### **3.1.9. Periferik kandan lenfosit izolasyonu ve hücre kültürü**

Periferik kandan mononükleer hücre izolasyonu yapılacak olan deneklerden EDTA'lı tüplere 10 cc venöz kan alındı. 30 dak oda ısısında bekletildikten sonra Fikol üzerine yayıldı. 20 dak 1500 rpm'de santrifüj edildikten sonra lenfositten zengin tabaka plastik pasteur pipeti yardımı ile alındı ve 3 kere RPMI 1640 + %10 Fetal Calf Serum (FCS) karışımı ile yıkandı. Son yıkamadan sonra hücreler 1 mL'ye hücre kültür medyası (1 mL Penisilin/Streptomisin, 56° derece 30 dakika inaktive 10 mL FCS, 100 mL RPMI-1640, 2.38 mL % 8.4 NaHCO<sub>3</sub>) ile sulandırıldı. 1 ml'deki canlı lenfosit sayısı tayini için lenfosit süspansiyonundan 10 µL alınarak 10 µL Tripan mavisi ile karıştırıldı. Karışım 4-5 dakika bekletildikten sonra boyayı içine almamış ve şişmemiş lenfositler canlı olarak nitelendirilerek Thoma lamında 16 büyük kare 40x'lık büyütme altında sayıldı. Çıkan sayı  $2 \times 10^4$  ile çarpılarak 1 mL'deki lenfosit sayısı belirlendi. Lenfositler ev tozu allerjeni *Der p 1* (10 µg/ml) ve Bet-v (negatif kontrol, 5 µg/ml) ile uyarıldı. Kültür plakları %5'lik CO<sub>2</sub>'li etüvde 5 gün inkübe edildi. Kültür süresi sonunda *Der p 1*, Bet-v ile uyarılan kuyulardaki ve uyaransız kuyulardaki kültür üst sıvıları alındı. Alınan sıvılarda IL-4, IL-5, IL-13, IL-10, IFN- $\gamma$ , IL-17 düzeyleri Milipore® Multiplex - 6 plex kit ile (Luminex corp. USA) ve TGF- $\beta$  düzeyi ELISA yöntemi ile ölçüldü (Invitrogen®, Camarillo, CA, USA). Ölçüm işlemleri üretici firmanın önerdiği şekilde gerçekleştirildi.

### 3.2. ÇALIŞMA DİZAYNI

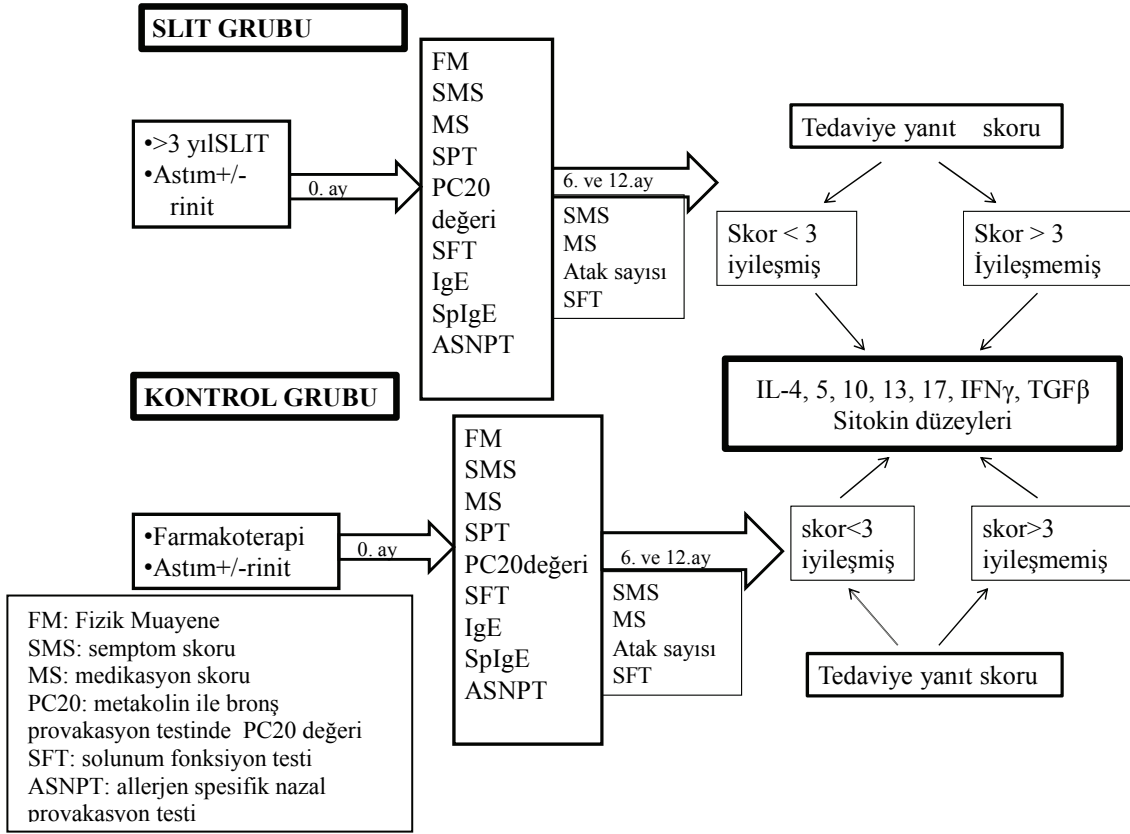
Hastaların 1 yıllık izlemi sonucunda aylık semptom ve medikasyon skorları, IKS kullanım süreleri ve aylık dozları, INS kullanım süreleri, hastane başvuru sayıları, yeni sensitizasyon gelişimi, Spesifik Ig E düzeyleri, total IgE düzeyleri, SFT'leri, bronkodilatatörlü SFT'leri ve PC20 düzeyleri elde edildi. Tedaviye cevabı değerlendirmek için IKS ihtiyacının devam edip etmemesinin yanı sıra tedaviye uyum sorunlarını ekarte etmek için güncel rehberler temel alınarak (GINA) bir skorlama sistemi geliştirildi<sup>232</sup> Buna göre her iki SLIT ve kontrol grubu için 3 ve 3'ün üzerinde puan alan hastalar, tedaviye yanıt vermemiş, 2 ve 2'nin altında puan alan hastalar ise tedaviye cevap vermiş yani iyileşmiş olarak kabul edildi. Halen IKS ihtiyacının olması iyileşmemenin en önemli kriteri olarak kabul edildi ve 3 puan ile skorlandı. Hastaların en az 6 ay boyunca IKS almamış olması ise 0 puan ile ifade edildi. Kurtarma tedavisine (inhale  $\beta$ 2agonist) haftada 2 günden az ihtiyaç duymak, gündüz semptomunun haftada 2 günden az, gece semptomunun hiç olmaması, solunum fonksiyon testinde FEV1 veya PEF değerinin %80 ve üstünde olması iyileşme kriterleri olarak kabul edilerek, bu sorulara göre puanlama yapıldı. Kriterlere göre puanlama şu şekilde idi;

Tedaviye Yanıt Değerlendirme Skorlaması			
	VAR		YOK
IKS kullanımı	3		0
Gece semptom	1		0
Gündüz semptom > 2kez/hafta	1		0
Hastane başvurusu	1		0
$\beta$ 2agonist kullanımı > 2 kez/hafta	1		0
	0	1	2
FEV1 ya da PEF	%80-100	%60-80	<%60

Tablo – 4 Tedaviye Yanıt Değerlendirme Skorlaması

Hastalar, SLIT ve kontrol gruplarında, bu kriterlere göre tedaviye yanıt ve tedaviye yanıtız olarak ikiye ayrıldı. Tedaviye yanıt vermeyen SLIT grubundaki bir kısım hasta inhale steroid kullanmamakta, bir kısım hasta ise çalışmaya dahil edildiklerinde inhale steroid

almaktaydılar. Bu hastalardan ihtiyacı olanlara inhale steroid tedavisi başlandı.



Şekil-1 Çalışma Dizayını

### 3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (Release 16.0; SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistiksel metotlar olarak frekans, yüzde, ortalama ve standart sapma'dan faydalanıldı. Normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov - Smirnov dağılım testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson 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. 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.



## IV. BULGULAR

Marmara Üniversitesi Çocuk Allerji ve İmmunoloji Bilim Dalı (MUPAI) tarafından takip edilmekte olan ev tozu akarına duyarlı astım ve rinit tanısı olan 77 çocuk ve adolesan çalışmaya dahil edildi. Çalışma popülasyonunun 36'sı kız, 41'i erkek olup yaş ortalaması  $15,6 \pm 3,8$  yıl idi (yaş aralığı 9,3 - 25,6 yaş). Semptom başlangıç yaşı  $4,2 \pm 2,6$  yaş iken bilim dalımıza başvuru yaşı  $5,9 \pm 3,5$  yaş idi. 77 hastanın 54'ü SLIT almış grupta, 23'ü ise farmakoterapi grubunda yer aldı.

### **4.1. Tedavi Öncesi Dönemde SLIT ve Farmakoterapi Gruplarının Değerlendirilmesi**

#### ***Demografik Veriler***

Gruplara göre hastaların Marmara Üniversitesi Çocuk Allerji ve İmmunoloji Bilim Dalı'na başvuru yaşı, SLIT grubunda  $5,1 \pm 3,1$  yaş ve farmakoterapi grubunda  $7,37 \pm 3,93$  yaş idi. Semptom başlangıç yaşları, SLIT grubunda  $3,90 \pm 2,47$  yaş, farmakoterapi grubunda  $4,67 \pm 2,87$  yaş idi. Tedavi öncesinde her iki grupta hastaların yaş ( $p=0,910$ ), cinsiyet ( $p=1,000$ ), hastalık başlangıç yaşı ( $p=0,300$ ) açısından anlamlı istatistiksel farklılık görülmedi.

#### ***Klinik***

Hastaların tedavi öncesi klinik verileri hasta dosyalarından retrospektif olarak elde edildi. Günlük ortalama İKS dozu SLIT grubunda  $451 \pm 259 \mu\text{cg}$  budesonide eşdeğer iken farmakoterapi grubunda  $330 \pm 146 \mu\text{cg}$  budesonide eşdeğer olup, iki grup arasında arasında İKS dozu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p=0,060$ ).

Öte yandan yıllık ortalama İKS kullanım süresi SLIT grubunda ortalama  $9 \pm 4$  ay iken farmakoterapi grubunda ortalama  $9,05 \pm 3,05$  ay olup, iki grup arasında arasında İKS kullanım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p=0,960$ ).

Yıllık ortalama İNS kullanım süresi açısından da her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (sırasıyla, SLIT; ortalama  $3,69 \pm 3,74$  ay, farmakoterapi; ortalama  $1,25 \pm 1,37$  ay,  $p=0,150$ ).

#### ***Laboratuvar***

SLIT ve farmakoterapi grubundaki hastaların takip öncesi dönemdeki solunum fonksiyon test parametrelerinde % FVC ( $p=0,430$ ), % FEV1 ( $p=0,990$ ), FEF %25-75 ( $p=0,520$ ), % PEF ( $p=0,400$ ), değerlerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Hastaların bronkodilatatör sonrası reversibilite değerlendirmelerinde de her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark gözlemlenmedi ( $p=0,080$ ).

Allerji deri testinde *Dermatophagoides farinae* ve *Dermatophagoides pteronyssinus* allerjenlerine cilt reaksiyonları arasında istatistiksel farklılık görülmedi (sırasıyla p=0,150, p=0,310).

Ayrıca her iki gruptaki hastaların serum total IgE düzeyleri benzer idi (p=0,860). (Tablo 5)

**Tablo - 5 Tedavi Öncesi SLIT ve Farmakoterapi Gruplarının Değerlendirilmesi**

		<i>SLIT</i>	<i>Farmakoterapi</i>	<i>P</i> <i>değeri</i>
<b>Demografik Veriler</b>				
Yaş		8,2 ± 5,7	9,2 ± 3,2	0,620 <sup>•</sup>
Cinsiyet (n,%)	♀	26 (% 46,6)	11 (% 47,8)	1,000 <sup>▲</sup>
	♂	30 (% 57,6)	12 (% 52,2)	
Hastalık başlangıç yaşı (yıl) (ortalama(SD))		3,90 ± 2,47	4,67 ± 2,87	0,300 <sup>•</sup>
MUPAİ başvuru yaşı (yıl) (ortalama(SD))		5,1 ± 3,1	7,37 ± 3,93	0,020 <sup>•</sup>
Toplam takip süresi		11,55 ± 4,0	8,17 ± 4,27	0,001 <sup>•</sup>
<b>Klinik Değerlendirme</b>				
Son 1 yıldaki ortalama günlük İKS (budesonid) dozu (µg) (ortalama(SD))		451 ± 259	330 ± 146	0,060 <sup>•</sup>
Son 1 yıl içerisinde İNS kullandığı ay sayısı (ortalama(SD))		3,69 ± 3,74	1,25 ± 1,37	0,150*
Son 1 yıl içerisinde İKS kullandığı ay sayısı (ortalama(SD))		9 ± 4	9,05 ± 3,05	0,960*
<b>Laboratuvar Verileri</b>				
Serum Total IgE (IU/mL)(ortalama(SD))		502 ± 484	514 ± 712	0,860*
<i>D.Farinae</i> çap ortalama (mm) (ortalama(SD))		4,7 ± 2,0	5,4 ± 1,8	0,150 <sup>•</sup>
<i>D.Pteronyssinus</i> çap ortalama (mm) (ortalama(SD))		5,3 ± 2,2	5,7 ± 2,5	0,310*
% FVC (ortalama(SD))		93 ± 16	90 ± 14	0,430 <sup>•</sup>
% FEV1 (ortalama(SD))		96 ± 15	94 ± 14	0,990 <sup>•</sup>
% FEF25-75 (ortalama(SD))		97 ± 33	97 ± 19	0,520 <sup>•</sup>
% PEF (ortalama(SD))		90 ± 22	82 ± 16	0,400 <sup>•</sup>
Reversibilite (var / yok)		9/8	6/7	0,080 <sup>▲</sup>

\* Mann- Whitney- U

▲ Ki-kare testi

• Eşleşmemiş T testi

## **4.2. SLIT Sonundaki Dönemde Değerlendirmede SLIT ve Farmakoterapi Gruplarının Karşılaştırılması**

Hastaların toplam takip sürelerine bakıldığında SLIT grubu 11,55±4 yıl kontrol grubu 8,17±4,2 yıl olarak bulundu. SLIT grubunda tedavi bittikten sonra hastalar ortalama 4,7 ±2,2 yıl izlendi

### ***Klinik***

SLIT grubunda yıllık ortalama IKS kullanılan ay sayısı ortalama 1,4±3,2 iken farmakoterapi grubunda ortalama 2,7±4,02 olarak bulundu. Farmakoterapi grubunun hastalarında IKS kullanım süresi daha uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşmadı (p=0,410).(Şekil -2)

Günlük ortalama IKS dozu, SLIT grubunda ortalama 61±122 µcg budesonide eşdeğer olup farmakoterapi grubunda 99±150 µcg budesonide olarak saptandı. SLIT grubunda günlük ortalama IKS dozu daha az olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,531). SLIT grubunda günlük IKS dozu tedavi öncesi ortalama 451±259 µcg budesonide değerinden izlem sonunda 61±122 µcg'a, düşmüştür (p=0,0001). Farmakoterapi grubunda ortalama günlük IKS dozu, tedavi öncesinde 330±146 µcg iken izlem sonunda 99±150 µcg olup başlangıca göre düşük saptanmıştır (p=0,0001) (Şekil-3). Her iki tedavi grubunda izlem sonunda kullanılan günlük ortalama IKS dozunun, izlem başlangıcına göre farkına bakıldığında SLIT grubunda ortalama 407±252 µcg budesonide eşdeğer olup, farmakoterapi grubunda ortalama 224 ±174 µcg olduğu ve SLIT grubunda, günlük ortalama IKS dozunun farmakoterapi grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla azaldığı görüldü (p=0,009) (Şekil -4).

SLIT alan hastalar takipte oldukları yıllara göre incelendiğinde SLIT sonrası dönemin ilk 5 yılı içindeki hastalarla, 5 ila 9 yıl arasında bulunan hastaların medikasyon (IKS) kullanım süresi ve dozu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (sırasıyla; p=0,744, p=0,729).

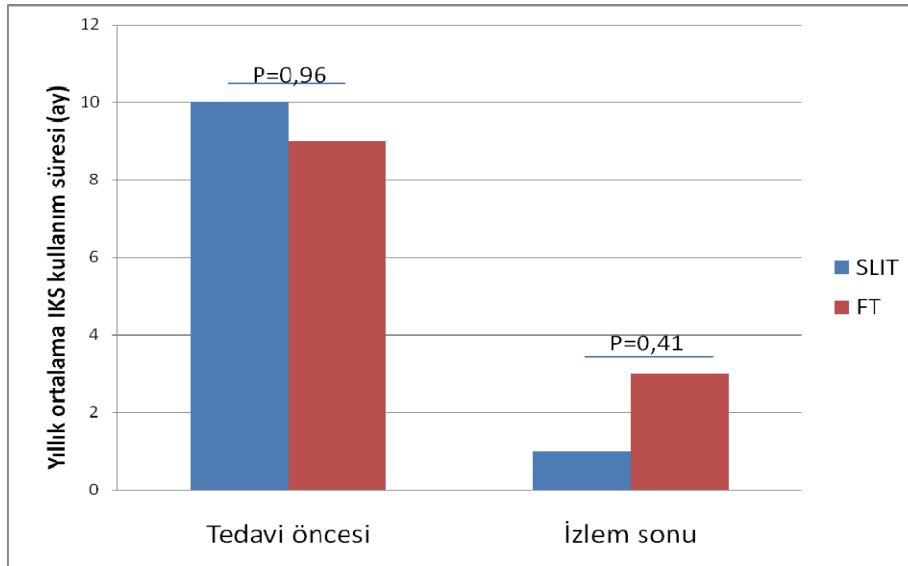
İzlem sonunda INS kullanım süresi farmakoterapi ve SLIT grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu (p=0,048). SLIT grubunda bu süre 0,21±0,69 ay iken FT grubunda 0,43±0,94 ay olarak saptandı.

Hastaların astım kontrolünü subjektif olarak değerlendirdikleri ankette her iki grup arasında fark saptanmadı.(p=0,460) Astım ve rinit için semptom skorları açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (SMS-astım p=0,140, SMS-rinit p=0,450).

## Laboratuvar

Solunum fonksiyon test parametrelerinde %FVC ( $p=0,570$ ), %FEV1 ( $p=0,130$ ), %FEF25-75 ( $p=0,130$ ), %PEF ( $p=0,490$ ) değerlerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Metakolin ile yapılan bronş provakasyonu, PC20 dozu ve allerjen spesifik nazal provakasyon pozitifliğinde her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0,810$ ,  $p=0,890$ ,  $p=0,510$ ). Öte yandan her iki grupta yeni sensitizasyon varlığı açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,580$ ).

SLIT grubunda serum total IgE düzeyi ortanca değeri 171 IU/ml (104–471 IU/ml) iken farmakoterapi grubunda 338 IU/ml (201–425 IU/ml) olarak bulundu, fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0,310$ ). Her iki grup arasında serum spesifik IgE düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi (D.p için  $p=0,720$ , D.f için  $p=0,790$ ). Allerjen prik deri testinde yanıtlar arasında anlamlı fark saptanmadı (D.p için;  $p=0,200$ , D.f için;  $p=0,840$ ). Ortalama serum total IgE düzeyleri takipteki son yılda başlangıca göre SLIT grubunda anlamlı düşük iken ( $p=0,01$ ) farmakoterapi grubunda istatistiksel anlama ulaşmayan bir artış gözlenmiştir ( $p=0,08$ ) (Şekil -5)



**Şekil -2 SLIT ve Farmakoterapi Gruplarında Tedavi Öncesi ve Takip Sonu Yıllık Ortalama IKS Kullanım Süresi Değerlendirmesi**

**Tablo 6 İzlem sonunda SLIT ve Farmakoterapi Gruplarının Değerlendirilmesi**

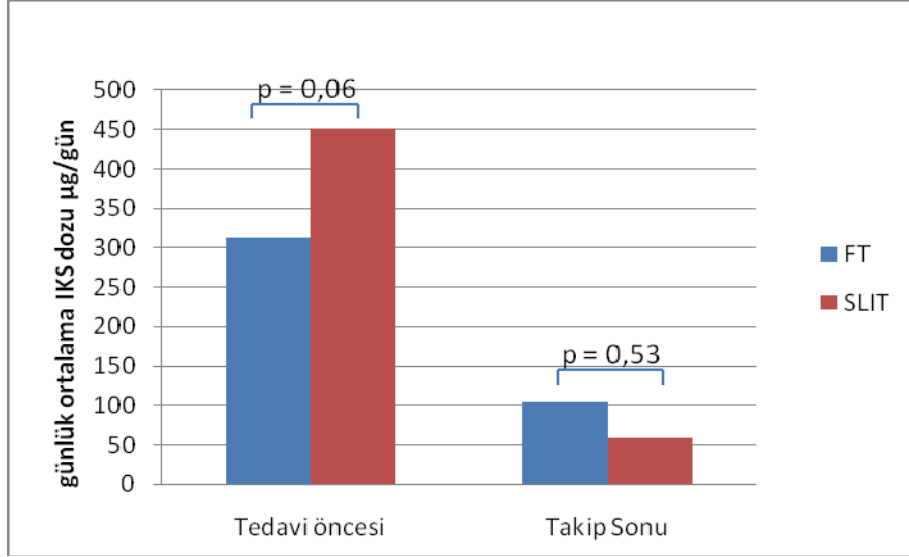
	<i>SLIT</i> ◇	<i>Farmakoterapi</i>	<i>p değeri</i>
<b><i>Klinik Değerlendirme</i></b>			
Yaş	15,9 ± 4,13	14,7 ± 3,07	0,910*
Son 1 yıl içerisinde İNS kullandığı ay sayısı (ortalama(SD))	0,21±0,69	0,43±0,94	0,048*
Son 1 yıl içerisinde İKS kullandığı ay sayısı (ortalama(SD))	1,4±3,2	2,7±4,02	0,410*
Son 1 yıldaki ortalama aylık İKS (budesonid) dozu (µg) (ortalama(SD))	61 ± 122	99 ± 150	0,530*
<b><i>Semptom ve Medikasyon Skorlaması</i></b>			
Astım kontrol testi (ortanca(aralık))	24 (21-25)	24 (22-25)	0,460*
Görsel değerlendirme astım (ortanca(aralık))	0,25 (0 - 1,14)	0 (0 - 0,50)	0,260*
Görsel değerlendirme rinit (ortalama(SD))	1,43 ±1,40	1,13 ±1,33	0,450•
Aylık Semptom skoru – astım (ortanca(aralık))	0,02 (0 – 0,27)	0 (0 – 0,02)	0,140*
Aylık Semptom skoru - rinit (ortalama(SD))	0,53 ± 0,67	0,37 ± 0,44	0,450•
<b><i>Laboratuvar</i></b>			
Serum Total IgE (IU/mL) (ortanca(aralık))	171 (104 – 471)	338 (201 – 425)	0,310*
Serum <i>D.Pteronyssinus</i> spesifik IgE (IU/ml) (ortalama(SD))	71 ± 35	77 ± 39	0,720*
Serum <i>D.Farinae</i> spesifik IgE (IU/ml) (ortalama(SD))	70 ± 33	74 ± 34	0,790*
<i>D. Pteronyssinus</i> çap ortalama (mm) (ortalama(SD))	5 ± 2	6 ± 3	0,200*
<i>D. Farinae</i> çap ortalama (mm) (ortalama(SD))	6 ± 3	5 ± 2	0,840*
<i>Yeni Sensitizasyon (n,%)</i>	14 (%26)	7 (%32)	0,580▲
% FVC1 (ortalama(SD))	96 ± 14	96 ±10	0,570•
% FEV1 (ortalama(SD))	93 ± 12	93 ± 8	0,130•
% FEF25-75 (ortalama(SD))	92 ± 24	96 ± 28	0,130•
% PEF (ortalama(SD))	91 ± 14	91 ± 15	0,490•
Reversibilite (var/yok)	26 / 20	8 / 14	0,120▲
Bronş provakasyon (mtk ile) (var/yok)	24/21	9/19	0,810▲
PC20 doz(ortanca (aralık))	0,52 (0,06 - 2,73)	0,25 (0,16 -2,68)	0,890*
Nazal reaktivite (var/yok)	20/11	7/6	0,510▲

◇ immunoterapi bitiminden 4,7 ± 2,2 yıl sonra

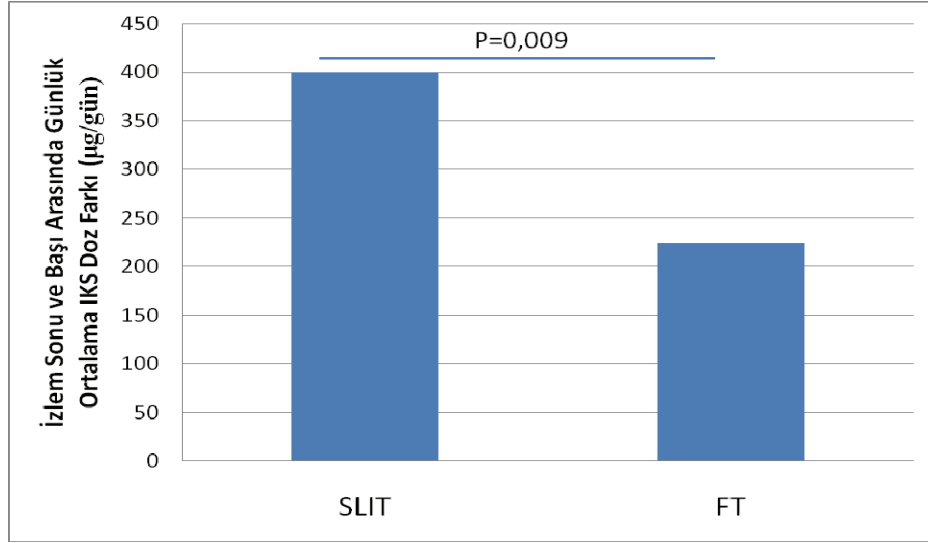
\* Mann- Whitney U

▲ Ki-kare testi

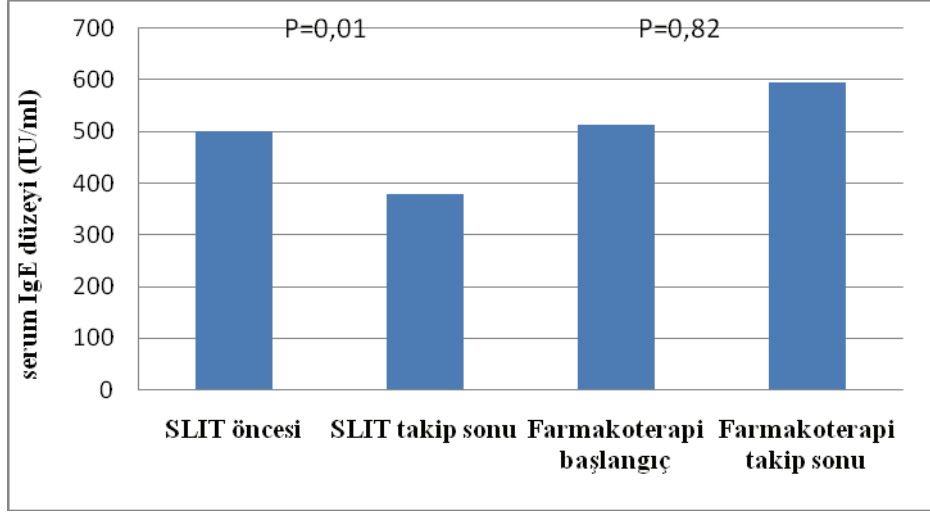
• Eşleşmemiş t-test



**Şekil -3 SLIT ve Farmakoterapi Gruplarında Tedavi Öncesi Takip Sonu Günlük Ortalama IKS Doz Değerlendirmesi**



**Şekil 4-İzlem sonu ve izlem başlangıcı arasında SLIT ve FT grupların günlük ortalama IKS doz farkı karşılaştırması**



**Şekil-5 SLIT ve Farmakoterapi Gruplarında Tedavi Öncesi ve Takip Sonu Serum Total IgE Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

### 4.3 SLIT GRUBU

#### 4.3.1. Sublingual İmmünoterapi Almış Hastaların Yıllara Göre Değerlendirilmesi

SLIT grubundaki hastaların immünoterapi öncesi takip süresi  $3,2 \pm 2,6$  yıl idi. SLIT kullanım süresi ortalama  $3,2 \pm 0,6$  yıl olup SLIT bitiminden sonra ortalama  $4,7 \pm 2,2$  yıl geçmiştir. SLIT bittikten sonra geçen süre minimum 1,4 yıl, maximum 9,8 yıl idi. Çalışmamızda, 32 kişi SLIT sonrası dönemin ilk 5 yılı içinde, 22 kişi ise son 5 yılı içinde idi

#### *Klinik*

SLIT grubundaki hastaların takip süresi içinde intranazal kortikosteroid kullanım süresinde ( $p=0,001$ ) ve inhale kortikosteroid kullanım süresinde ( $p=0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı düşüş olmuştur. Doza göre inhale kortikosteroid ihtiyacı (bir yıldaki ort. günlük doz) yıllar içerisinde azalma göstermiştir. ( $p=0,015$ ) (şekil 3) SLIT sonrası takibin ilk 5 yılı içinde olan hastalar ile son 5 yılı içinde olanlar arasında İKS kullanım süresi ve dozu açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi (sırasıyla;  $p=0,941$ ,  $p=0,823$ ). Benzer olarak yıllık ortalama İNS kullanılan ay sayısı açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi ( $p=0,616$ ). Hastalara daha kısa zaman aralıklarıyla gruplandırıldığında SLIT sonrası dönemin ilk 4 yılı içinde olan 22 hasta ile SLIT üzerinden 6 yıl geçmiş olan 18 hasta arasında günlük ortalama İKS doz ve yıllık ortalama İKS kullanılan ay sayısı karşılaştırıldı. SLIT sonrası ilk 4 yıl içinde olan hastalar ortalama  $394 \pm 258$  µg budesonid eşdeğeri İKS dozu azaltmışken SLIT'den sonra 6 yıl geçmiş hastaların İKS doz azaltması ortalama  $399 \pm 272$  µg olmuştur. SLIT sonrası takibin erken

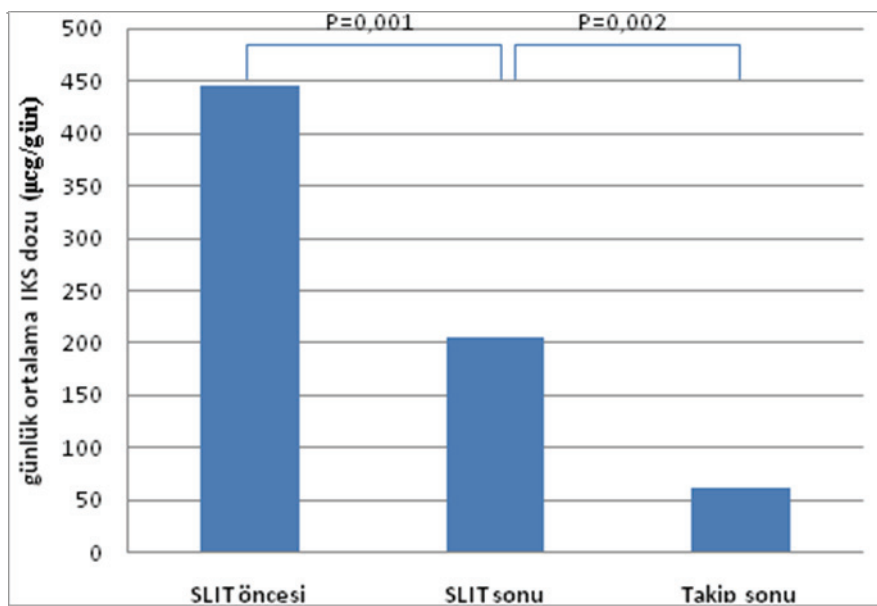
döneminde olan hastalarla geç döneminde olan hastaların tedavi başından bu yana azaltabildikleri günlük ortalama İKS dozu birbirinden farklı değildir (p=0,898).

İzlem sonunda SLIT sonrası dönemin ilk 5 yılı içinde bulunan hastalar ile son 5 yılı içinde bulunan hastaların semptom skorlamalarına bakıldığında astım aylık semptom skoru (p=1,00) ve görsel değerlendirme skorunda (p=0,892) iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

### **Laboratuvar**

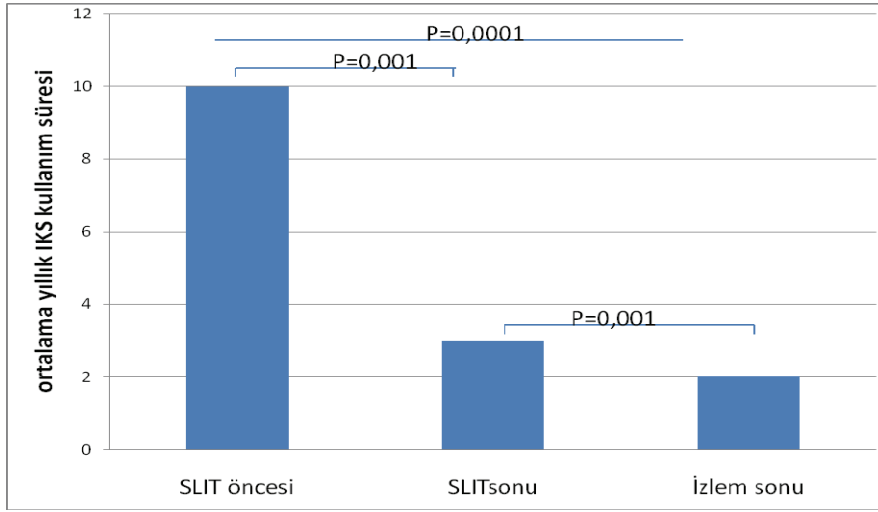
Prick deri testinde *D.Farinae* çap ortalamasında yıllar içinde artma olduğu görülmüştür.(p=0,007) Serum total IgE düzeyinde düşüş gözlemlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,053). Hastaların serum total IgE düzeyi takipte oldukları yıllara göre incelendiğinde SLIT sonrası takibin ilk 5 yılı içinde olanlar ile son 5 yılı içinde olanlar arasında serum total IgE düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi (p

=0,226) Hastaların solunum fonksiyon test parametreleri, SLIT öncesi, SLIT sonu ve izlem sonu olarak karşılaştırıldığında %FVC (p=0,620), %FEV1 (p=0,260), FEF%25-75 (p=0,320) ve %PEF değerinde (p=0,620) istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir.. İzlem sonunda yeni sensitizasyon gelişimi bakımından SLIT sonrası takibin ilk 5 yılı içinde olanlar ile son 5 yılı içinde olanlar arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi (p=0,347). İzlem sonunda metakolin ile nonspesifik bronş provakasyonu ve allerjen spesifik nazal provakasyonlarda SLIT sonrası dönemin ilk 5 yılı içinde olanlar ile son 5 yılı içinde olanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi (sırasıyla; p=0,522, p=1,00).

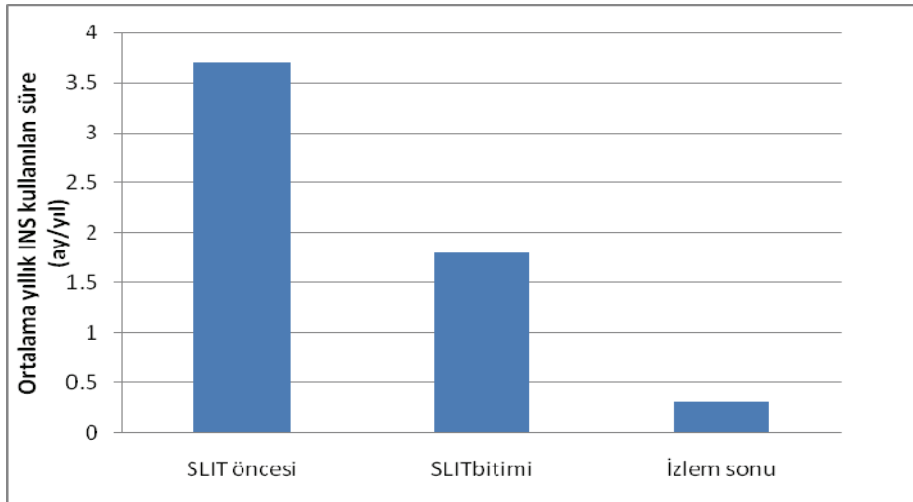


**Şekil -6 SLIT almış hastaların günlük ortalama İKS dozu (mcg/gün)**





**Şekil -7 SLIT almış hastaların yıllık ortalama IKS kullanım süresi (ay/yıl)**



**Şekil -8 SLIT almış hastaların yıllık ortalama INS kullanım süresi (ay/yıl)**

**Tablo – 7 Sublingual İmmunoterapi Almış Hastaların Yıllara Göre Değerlendirilmesi**

	<i>SLIT</i> <i>öncesi</i>	<i>SLIT</i> <i>Bitişi</i>	<i>Son</i> <i>değerlendirme</i>	<i>p</i> <i>değeri</i>
<b><i>Klinik</i></b>				
Son 1 yıl içerisinde İNS kullandığı ay sayısı (ortanca(aralık))	3 (0 – 5)	0 (0 – 3)	0 (0 – 3)	0,001 <sup>⊛</sup>
Son 1 yıl içerisinde İKS kullandığı ay sayısı (ortanca(aralık))	10 (6 – 12)	3 (0 – 10)	2 (0 – 2)	0,001 <sup>⊛</sup>
Son 1 yıldaki ortalama aylık İKS (budesonid) dozu (µg) (ortalama(SD))	451 ± 259	206 ±245	61 ± 122	0,015 <sup>⊛</sup>
<b><i>Laboratuvar</i></b>				
Serum Total IgE (IU/mL)(ortalama(SD))	502 ± 484	412 ± 323	379 ± 520	0,053 <sup>⊛</sup>
<i>D.Farinae</i> çap ortalama (mm) (ortalama(SD))	4,7 ± 2	4,4 ± 1,6	6 ± 3	0,007 <sup>⊛</sup>
<i>D.Pteronyssinus</i> çap ortalama (mm) (ortalama(SD))	5,2 ± 2,2	4,9 ± 1,8	5 ± 2	0,169 <sup>⊛</sup>
% FVC1 (ortalama(SD))	93 ±16	92 ± 9	96 ± 14	0,620 <sup>•</sup>
% FEV1 (ortalama(SD))	96 ± 15	98 ± 8	93 ± 12	0,260 <sup>•</sup>
% FEF25-75 (ortalama(SD))	97 ± 33	93,5 ± 18	92 ± 24	0,320 <sup>•</sup>
% PEF (ortalama(SD))	90 ± 22	89,6 ± 14	91 ± 14	0,620 <sup>•</sup>
Yeni sensitizasyon (n%)		3 (%7,4)	14 (%26)	0,620 <sup>⊞</sup>

<sup>⊛</sup> Friedman testi

• Tekrarlı ölçümler için ANOVA

⊞ Mc Nemar

## SUBLİNGUAL İMMUNOTERAPİNİN ETKİNLİĞİ

### 4.3.2. SLIT Öncesi ve SLIT Bitimi Değerlendirme

#### **Klinik**

Günlük ortalama İKS dozu, SLIT grubunda ortalama 451±259 µg budesonide iken SLIT sonunda bu doz ortalama 206 ±245 µg'a düşmüştür (p=0,0001).

İKS kullanım süresi ortalama 9±4 ay iken tedavi sonunda 4,8±5,05 aya düşmüştür (p=0,001).

İNS kullanım süresi de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır (p=0,006). İNS kullanım süresi ortalama 4±4 ay iken tedavi sonunda ortalama 1,81±2,46 aya düşmüştür

#### **Laboratuvar**

##### ***Serum Total Ig E Düzeyi ve SPT***

Serum total IgE düzeyi tedavi sonunda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığı saptandı (p=0,013).

Prick deri testinde ise değişiklik olmadı (D.f; p=0,317 , D.p; p=0,361 ).

##### ***Soulnum Fonksiyon Testleri***

Solunum fonksiyon test parametrelerinde iki dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.( %FVC p=0,800, %FEV1 p=0,360, %FEF25-75 p=0,199, %PEF p=0,397, )

**Tablo –8 SLIT almış hastaların tedavi öncesi ve tedavi bitişi değerlendirilmesi**

	<i>SLIT öncesi</i>	<i>SLIT bitişi</i>	<i>p değeri</i>
<b>Klinik</b>			
Son 1 yıl içerisinde İNS kullandığı ay sayısı (ortalama(SD))	4±4	1,81±2,46	0,006 <sup>□</sup>
Son 1 yıl içerisinde İKS kullandığı ay sayısı (ortalama(SD))	9±4	4,8±5,05	0,001 <sup>□</sup>
Son 1 yıldaki ortalama aylık İKS (budesonid) dozu (µg) (ortalama(SD))	451 ± 259	206 ±245	0,001 <sup>□</sup>
<b>Laboratuvar</b>			
Serum Total IgE (IU/mL)(ortalama(SD))	502 ± 484	412 ±323	0,013 <sup>□</sup>
<i>D.Farinae</i> çap ortalama (mm) (ortalama(SD))	4,7 ± 2	4,4 ± 1,6	0,317†
<i>D.Pteronyssinus</i> çap ortalama (mm) (ortalama(SD))	5,3 ± 2,2	4,9 ± 1,8	0,361†
% FVC (ortalama(SD))	93 ± 16	92 ± 9	0,802†
% FEV1 (ortalama(SD))	96 ± 15	98 ± 8	0,361†
% FEF25-75 (ortalama(SD))	97 ± 33	93 ± 18	0,199†
% PEF (ortalama(SD))	90±22	89 ±14	0,397†

□ Wilcoxon testi

† Paired t test

## SUBLİNGUAL İMMUNOTERAPİ SONRASI UZUN DÖNEM ETKİNLİK

### 4.3.3 SLIT Bitimi ve İzlem Sonu Arasında Karşılaştırma

#### **Klinik**

##### ***Medikasyon İhtiyacı***

Hastaların sublingual immunoterapi sonlandırıldıktan sonra klinik durumlarında iyileşmenin devam ettiği görüldü. İmmunoterapinin sonlandırılışının üzerinden ortalama 4,7 yıl geçtikten sonra prospektif takipteki son bir yıllık süre içinde günlük İKS dozunun 4,8 ± 5,05 aydan 1,4 ± 3,2 aya düştüğü görüldü (p=0,002).

Öte yandan, İKS kullanım süresinin (p=0,001) ve SLIT bitimine göre daha az olduğu saptandı. (şekil -4).

Yıllık ortalama İNS kullanılan ay sayısında da azalma görüldü (p=0,012). İNS kullanılan süre 1,81 ± 2,4 aydan, 0,21±0,69 aya düşmüştür.

#### **Laboratuvar**

##### ***Serum Total IgE Düzeyi ve SPT***

Serum total IgE düzeylerinde her iki zaman dilimini karşılaştırılmasında fark görülmezken (p=0,530), D.f. (p=0,032) ve D.p. (p=0,018) ortalama çapında son yılda artış saptandı.

### ***Solunum Fonksiyon Testleri***

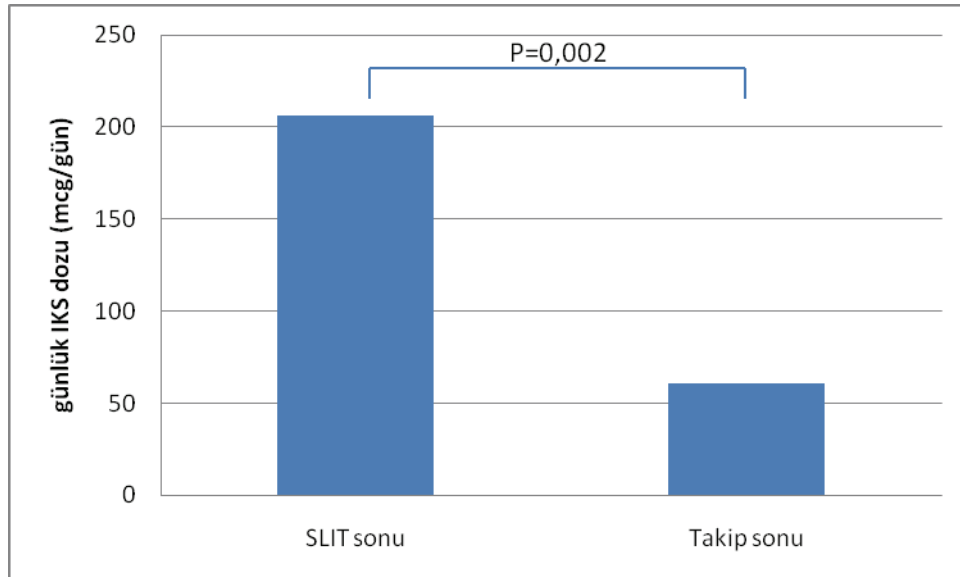
Solunum fonksiyon parametrelerinden %FVC değerinde ise artış olduğu görüldü. (p=0,050)  
(Şekil -5)

**Tablo – 9 SLIT Bitimi ve İzlem Sonu Arası Karşılaştırma**

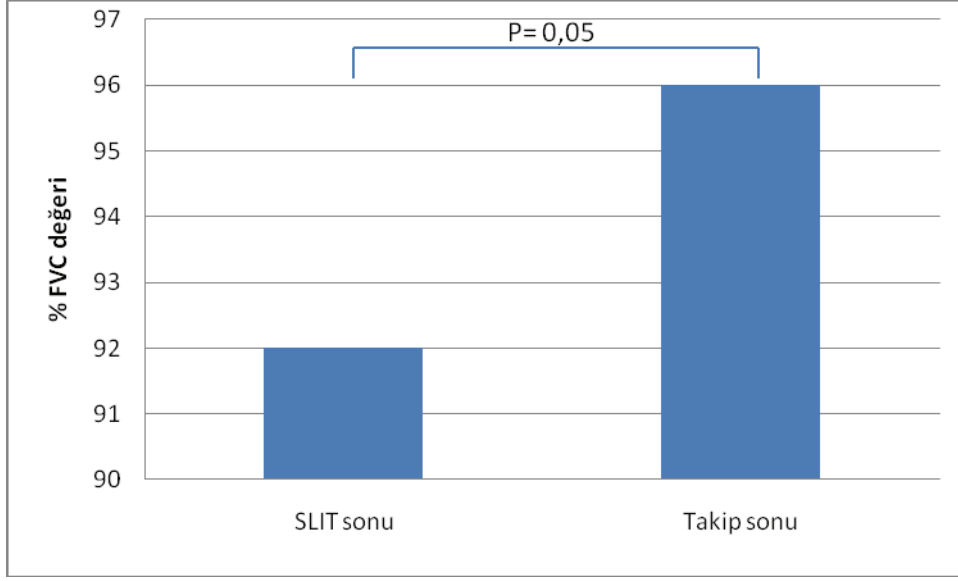
	<i>SLIT bitişi</i>	<i>SLIT Son</i>	<i>P değeri</i>
<b><i>Klinik</i></b>			
Son 1 yıl içerisinde İNS kullandığı ay sayısı (ortalama(SD))	1,81 ± 2,4	0,21±0,69	0,012 <sup>□</sup>
Son 1 yıl içerisinde İKS kullandığı ay sayısı (ortalama(SD))	4,8 ± 5,05	1,4 ± 3,2	0,001 <sup>□</sup>
Son 1 yıldaki ortalama aylık İKS (budesonid) dozu (µg) (ortalama(SD))	206 ± 245	61 ± 122	0,002 <sup>□</sup>
<b><i>Laboratuvar</i></b>			
Serum Total IgE (IU/mL)(ortalama(SD))	412 ± 323	379 ± 520	0,530 <sup>□</sup>
<i>D.Farinae</i> çap ortalama (mm) (ortalama(SD))	4,4 ± 1,6	6 ± 3	0,032 <sup>†</sup>
<i>D.Pteronyssinus</i> çap ortalama (mm) (ortalama(SD))	4,9 ± 1,8	5 ± 2	0,018 <sup>□</sup>
% FVC (ortalama(SD))	92 ± 9	96 ± 14	0,050 <sup>†</sup>
% FEV1 (ortalama(SD))	98 ± 8	93 ± 12	0,160 <sup>†</sup>
% FEF25-75 (ortalama(SD))	93,5 ± 18	92 ± 24	0,410 <sup>†</sup>
% PEF (ortalama(SD))	89,6 ± 14,4	91 ± 14	0,490 <sup>†</sup>

† paired t test

□ Wilcoxon



**Şekil -9 SLIT Bitimi ve İzlem Sonu Günlük Ortalama İKS Dozu**



**Şekil -10 SLIT Bitimi ve İzlem Sonu FVC (%) Değerleri**

#### **4.3.4 SLIT Öncesi ile İzlem Sonu Karşılaştırması**

##### **Klinik**

##### ***Medikasyon İhtiyacı***

Günlük ortalama IKS dozu,  $451 \pm 259 \mu\text{cg}$  iken izlem sonunda  $61 \pm 122 \mu\text{cg}$  azalmıştır ( $p=0,0001$ ).

Yıllık ortalama IKS süresi tedavi öncesinde ortalama  $9 \pm 4$  ay iken izlem sonunda  $1,4 \pm 3,2$  aya düşmüş olup istatistiksel olarak belirgin azalmıştır (sırasıyla  $p=0,0001$ ).

Yıllık ortalama INS kullanım süresi tedavi öncesinde ortalama  $4 \pm 4$  iken izlem sonunda  $0,21 \pm 0,69$  ay olarak saptanmıştır. Tedavi öncesi ve izlem sonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,0001$ ).

##### **Laboratuvar**

##### ***Solunum Fonksiyon Testleri***

Hastaların günümüzde solunum fonksiyon test parametrelerinde immunoterapi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (%FVC  $p=0,840$ , %FEV1  $p=0,160$ , %FEF25-75  $p=0,079$ , %PEF  $p=0,271$  ,)

##### ***Serum Total IgE Düzeyi ve SPT***

Serum total IgE ortalama düzeyi, SLIT öncesinde  $502 \pm 484$  IU/ml iken SLIT sonrasında  $379 \pm 520$  IU/ml olmuştur; SLIT sonrası uzun dönem takipte immunoterapi almadan önceki döneme göre azalmıştır ( $p=0,015$ ). Hastaların uzun dönem takipte prik deri testi reaktivitelerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır (sırasıyla D.f için;  $p=0,100$ , D.p için;  $p=0,934$ ).

**Tablo – 10 SLIT Öncesi ile İzlem Sonu Karşılaştırması**

	<i>SLIT öncesi</i>	<i>Takip sonu</i>	<i>p değeri</i>
<b><i>Klinik</i></b>			
Son 1 yıl içerisinde İNS kullandığı ay sayısı (ortalama(SD))	4±4	0,21±0,69	0,0001 <sup>□</sup>
Son 1 yıl içerisinde İKS kullandığı ay sayısı (ortalama(SD))	9±4	1,4±3,2	0,0001 <sup>□</sup>
Son 1 yıldaki ortalama aylık İKS (budesonid) dozu (µg) (ortalama(SD))	451 ± 259	61 ± 122	0,0001†
<b><i>Laboratuvar</i></b>			
Serum Total IgE (IU/mL)(ortalama(SD))	502 ± 484	379 ± 520	0,015†
<i>D.Farinae</i> çap ortalama (mm) (ortalama(SD))	4,7 ± 2	6 ± 3	0,100†
<i>D.Pteronyssinus</i> çap ortalama (mm) (ortalama(SD))	5,2 ± 2,2	5 ± 2	0,934†
% FVC (ortalama(SD))	93 ± 16	96 ± 14	0,840†
% FEV1 (ortalama(SD))	96 ± 15	93 ± 12	0,160†
% FEF25-75 (ortalama(SD))	97 ± 33	92 ± 24	0,079†
% PEF (ortalama(SD))	90 ± 22	91 ± 14	0,271†

† paired t test

□ Wilcoxon

#### 4.4. SLIT ALMIŞ HASTALARIN TEDAVİYE YANITLARI

SLIT grubunda İKS sonlandırılan olgular %74 (40/54) oranında saptandı. Bununla birlikte İKS tedavisi sonlandırılan olguların sayısı istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ( $p=0,001$ ). Ayrıca hastalar son değerlendirilmedeki klinik durumları gözetilerek tedavi değerlendirme skoru ile incelendiğinde (Şekil-1) tedaviye yanıtı ve tedaviye yanıtı olarak iki gruba ayrıldı. Bu skorlamada 1 yıl boyunca İKS kullanımı, kurtarıcı ilaç tedavisine (inhale  $\beta$ 2agonist) haftada 2'den çok ihtiyaç duyup duymaması, gündüz semptomunun haftada 2'den çok olup olmaması, gece semptomunun varlığı, solunum fonksiyon testlerinde FEV1 veya PEF değerleri gibi kriterler esas alındı. Bütün bu kriterlerden toplamda 3 ve 3'ün üzeri skor alan 17 kişi (%31,5) **tedaviye yanıtı** (SLIT yanıtı) kabul edildi. 2 ve 2'nin altında skor alan 37 kişi (%68,5) ise **tedaviye yanıtı** (SLIT yanıtı) kabul edildi. SLIT almış olgular arasında tedaviye yanıt durumuna göre istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p=0,008$ )

#### **4.4.1 SLIT-Yanıtlı ve SLIT-Yanıtsız Hastaların SLIT Öncesi Grup İçi Karşılaştırılması**

##### ***Klinik***

SLIT-yanıtlı grubun başlangıç günlük ortalama İKS doz ihtiyacı  $383 \pm 240 \mu\text{cg}$  iken SLIT-yanıtsız grupta  $639 \pm 224 \mu\text{cg}$  idi. SLIT-yanıtsız grubun günlük ortalama İKS dozu istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ( $p=0,006$ ).

Ancak yıllık ortalama İKS kullanım süreleri değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,184$ ).

Yıllık ortalama İNS kullanım süresi bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ( $p=0,199$ )

##### ***Laboratuvar***

SLIT-yanıtsız grupta solunum fonksiyon testlerinden FEF%25-75 değerinin, SLIT-yanıtlı gruba göre tedavinin başlangıcında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. ( $p=0,040$ ). %FEV1, %FVC ve PEF değerlerinde istatistiksel anlamlı fark görülmedi. Başlangıç serum total IgE düzeyi ( $p=0,157$ ), prick deri testinde D.f. ortalama reaktivite çapı ( $p=0,208$ ), D. P. ortalama reaktivite çapı ( $p=0,715$ ) birbiri ile benzer görüldü.

**Tablo – 11 SLIT Yanıtlı ve Yanıtsız Hastaların Tedavi Öncesi Karşılaştırması**

<b><i>SLIT öncesi</i></b>	<b><i>SLIT Yanıtlı</i></b>	<b><i>SLIT Yanıtsız</i></b>	<b><i>p değeri</i></b>
<b><i>Klinik</i></b>			
Son 1 yıl içerisinde İNS kullandığı ay sayısı (ortanca(aralık))	4 (0 -11)	2 (0 – 12)	0,199 <sup>•</sup>
Son 1 yıl içerisinde İKS kullandığı ay sayısı (ortanca(aralık))	10 (6 – 12)	11 (6 – 12)	0,184 <sup>*</sup>
Son 1 yıldaki ortalama günlük İKS (budesonid) dozu ( $\mu\text{g}$ ) (ortalama(SD))	$383 \pm 240$	$639 \pm 224$	0,006 <sup>•</sup>
<b><i>Laboratuvar</i></b>			
Serum total IgE düzeyi (IU/ml) (ortalama(SD))	$459 \pm 327$	$266 \pm 286$	0,157 <sup>*</sup>
<i>D.Farinae</i> çap ortalama (mm) (ortalama(SD))	$4,8 \pm 1,9$	$4,5 \pm 2,3$	0,208 <sup>*</sup>
<i>D.Pteronyssinus</i> çap ortalama (mm) (ortalama(SD))	$5,2 \pm 2,1$	$5,2 \pm 2,5$	0,715 <sup>*</sup>
% FVC1 (ortalama(SD))	$93 \pm 18$	$93 \pm 11$	0,980 <sup>•</sup>
% FEV1 (ortalama(SD))	$97 \pm 17$	$93 \pm 10$	0,522 <sup>•</sup>
% FEF25-75 (ortalama(SD))	$104 \pm 34$	$79 \pm 19$	0,040 <sup>•</sup>
% PEF (ortalama(SD))	$91 \pm 25$	$88 \pm 10$	0,770 <sup>•</sup>

• eşleştirilmemiş t test

\*Mann Whitney U

#### **4.4.2 SLIT-Yanıtlı ve SLIT-Yanıtsız Hastaların SLIT Bitimi Grup İçi Karşılaştırılma**

##### ***Klinik***

SLIT-yanıtlı grupta günlük ortalama İKS dozu tedavi sonunda  $157\pm 223\mu\text{cg}$  budesonide eş değer iken SLIT-yanıtsız grupta  $433\pm 283\mu\text{cg}$  olup istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p=0,042$ ).

Yıllık ortalama İKS ve İNS kullanım süresi bakımından istatistiksel anlamlı fark görülmedi (sırasıyla  $p=0,065$ ,  $p=0,317$ )

##### ***Laboratuvar***

SLIT-yanıtlı ve SLIT-yanıtsız hastaların SLIT bitimi grup içi karşılaştırılmasında solunum fonksiyon testi parametreleri açısından iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir (%FVC ( $p=0,646$ ), %FEV1 ( $p=0,101$ ), %FEF25-75 ( $p=0,318$ ) %PEF ( $p=0,647$ ).

Serum total IgE düzeyinde de her iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=0,221$ ).

Allerjen prick deri testinde D.f ve D.p reaktivite çap ortalamalarında iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır (sırasıyla,  $p=0,970$ ,  $p=0,300$ ).

**Tablo- 12 SLIT-Yanıtlı ve SLIT-Yanıtsız Hastaların SLIT Bitişi Karşılaştırması**

<b><i>Tedavi Sonu</i></b>	<b><i>SLIT Cevaplı</i></b>	<b><i>SLIT Cevapsız</i></b>	<b><i>p değeri</i></b>
<b><i>Klinik</i></b>			
Son 1 yıl içerisinde İNS kullandığı ay sayısı (ortanca(aralık))	0 (8- 0)	3(0 – 5)	0,317*
Son 1 yıl içerisinde İKS kullandığı ay sayısı (ortanca(aralık))	0 (12- 0)	9,5 (0 – 12)	0,065*
Son 1 yıldaki ortalama günlük İKS (budesonid) dozu ( $\mu\text{g}$ ) (ortalama(SD))	157,5 $\pm$ 223,8	433 $\pm$ 283	0,042*
<b><i>Laboratuvar</i></b>			
Serum Total IgE (IU/mL)(ortalama(SD))	452,2 $\pm$ 328,5	266,17 $\pm$ 286,14	0,221*
<i>D.Farinae</i> çap ortalama (mm) (ortalama(SD))	4,40 $\pm$ 1,82	4,38 $\pm$ 1,06	0,971*
<i>D.Pteronyssinus</i> çap ortalama (mm) (ortalama(SD))	4,70 $\pm$ 1,92	5,50 $\pm$ 1,60	0,309*
% FVC (ortalama(SD))	92,83 $\pm$ 9,66	91,00 $\pm$ 8,28	0,646*
% FEV1 (ortalama(SD))	99,75 $\pm$ 7,53	94,13 $\pm$ 8,89	0,101*
% FEF25-75 (ortalama(SD))	95,94 $\pm$ 15	88,00 $\pm$ 24,59	0,318*
% PEF (ortalama(SD))	88,72 $\pm$ 12,58	91,62 $\pm$ 18,91	0,647*

•eşleştirilmemiş t-test

\* Mann Whitney U



#### **4.4.3 SLIT-Yanıtlı ve SLIT-Yanıtsız Hastaların Son Değerlendirmede Karşılaştırılması**

##### ***Klinik***

SLIT yanıtı ve yanıtsız hastaların izlem sonunda karşılaştırılmasında ortalama günlük İKS dozunun SLIT yanıtı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı azaldığı görüldü ( $p=0,001$ ). Yıllık ortalama İKS kullanım ve yıllık ortalama İNS kullanım süreleri de SLIT yanıtı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı azaldı (sırasıyla,  $p=0,001$ ,  $p=0,019$ ).

Prospektif izlem sırasında gerçekleştirilen astım kontrol testi (AKT) skoru ( $p=0,003$ ) ve astım görsel değerlendirme ( $p=0,026$ ) ile aylık semptom skoru ( $p=0,030$ ) SLIT yanıtı grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

##### ***Laboratuvar***

Solunum fonksiyon testi parametrelerinden % FVC ( $p=0,558$ ), % FEV1( $p=0,230$ ), % PEF ( $p=0,311$ ) açısından SLIT yanıtı ve SLIT yanıtsız gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmazken, SLIT-yanıtsız grupta FEF%25-75 değerinin anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ( $p=0,021$ ). Ayrıca, bronkodilatatörlü solunum fonksiyon testlerinde SLIT yanıtı ve yanıtsız hastalar arasında reversibilite açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi ( $p=0,809$ ).

Öte yandan, SLIT-yanıtsız ve yanıtı hastalar arasında metakolin ile bronş provakasyonu açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,750$ ).

Hastaların PC20 dozlarına bakıldığında SLIT-yanıtsız grupta daha düşük doz ile bronş provakasyonu olduğu görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark değildi ( $p=0,074$ ).

Ayrıca, allerjen spesifik nazal provakasyon testinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi ( $p=0,270$ ).

Serum total IgE düzeyi ( $p=0,650$ ), SPT (D.f;  $p=0,690$ , D.p;  $p=0,160$ ), D.f ve D.p spesifik IgE düzeyi (sırasıyla,  $p=0,836$ ,  $p=0,268$ ) açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Her iki grup arasında yeni sensitizasyon gelişimi açısından da fark görülmedi. ( $p=0,690$ )

**Tablo- 13 Son Değerlendirmede SLIT Yanıtlı ve Yanıtsız Hastaların Karşılaştırılması**

<i>Takip Sonu</i>	<i>SLIT Yanıtlı</i>	<i>SLIT Yanıtsız</i>	<i>p değeri</i>
<b><i>Klinik</i></b>			
Son 1 yıl içerisinde İNS kullandığı ay sayısı (ortanca(aralık))	0 (0 – 2)	2 (0 – 4)	0,019*
Son 1 yıl içerisinde İKS kullandığı ay sayısı (ortanca(aralık))	0 (0 – 0,5)	4 (3 – 7)	0,0001*
Son 1 yıldaki ortalama aylık İKS (budesonid) dozu (µg) (ortalama(SD))	0 ± 3	183 ± 150	0,0001*
<b><i>Semptom ve Medikasyon Skorları</i></b>			
AKT	25 (22 – 25)	21 (12-25)	0,003*
Görsel değerlendirme astım (ortanca(aralık))	0 (0 – 0)	0,62 (0,20 – 2,25)	0,026*
Görsel değerlendirme rinit (ortalama(SD))	1,20±1,23	2,64 ±6,51	0,109*
Aylık Semptom skoru – astım (ortanca(aralık))	0 (0- 0.4)	0,14 (0,01- 0,54)	0,030*
Aylık Semptom skoru – rinit (ortalama(SD))	0,47 ± 0,60	0,31 ± 0,14	0,569●
<b><i>Laboratuvar</i></b>			
Serum Total IgE (IU/mL)(ortalama(SD))	468 ± 628	222 ± 159	0,653*
<i>D.Farinae</i> çap ortalama (mm) (ortalama(SD))	6 ± 3	6 ± 2	0,695*
<i>D.Pteronyssinus</i> çap ortalama (mm) (ortalama(SD))	5 ± 2	6 ± 1	0,160*
<i>D.Farinae</i> spesifik IgE (ortanca(aralık))	80 (52 – 100)	67 (30 – 100)	0,836*
<i>D.Pteronyssinus</i> spesifik IgE (ortanca(aralık))	100 (83 – 100)	69 (30 – 100)	0,268*
% FVC1 (ortalama(SD))	96±15	94±13	0,558●
% FEV1 (ortalama(SD))	95±12	90±13	0,230●
% FEF25-75 (ortalama(SD))	97±22	81±26	0,021●
% PEF (ortalama(SD))	93±13	89±15	0,311●
Reverzibilite (n; %)	16 (%55)	10(%39)	0,809▲
Nazal provakasyon var/yok	10/8	10/3	0,270▲
PC20 doz	3,09 ±3,7	0,56 ±0,92	0,074●
Mtch ile bronç provakasyon var/yok	16/5	8/6	0,750▲
Yeni sensitizasyon ( n; %)	9 (%24,3)	5(%29,4)	0,745▲

\* Mann Whitney U

● independent t test

▲ Kikare

## **4.5. SLIT Yanıtlı – SLIT Yanıtsız Hastaların Yıllara Göre Grup İçi Karşılaştırılması**

### ***4.5.1. Medikasyon İhtiyacı***

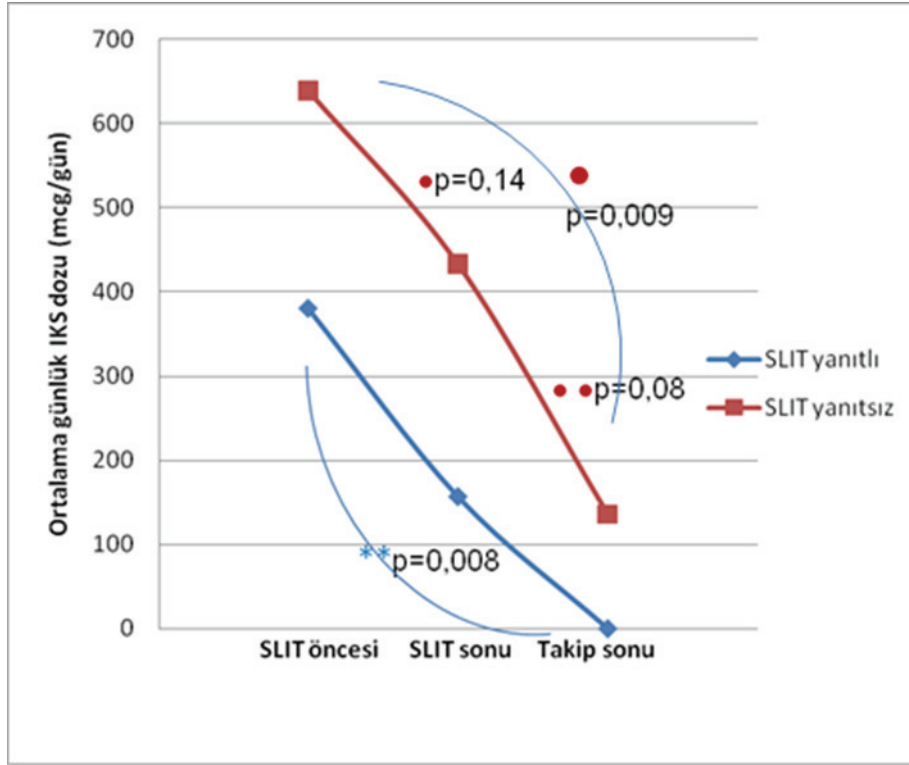
**SLIT yanıtlı grup:** Günlük ortalama IKS dozu tedavi sonunda, tedavi öncesine göre ( $p=0,001$ ) istatistiksel anlamlı olarak düşmüş, son değerlendirmede IKS dozu tedavi bitişi ( $p=0,008$ ) ve tedavi öncesine göre ( $p=0,0001$ ) istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Şekil-7).

Yıllık ortalama IKS kullanılan ay sayısının da tedavi bitişinde düştüğü ( $p=0,002$ ) günümüzde ise tedavi bitişine göre bu sayının daha da azaldığı gözlemlenmiştir ( $p=0,008$ ). Günümüz yıllık IKS kullanım süresi ile SLIT öncesi yıllık IKS kullanım süresi arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttur ( $p=0,001$ ).

Yıllık ortalama INS kullanılan ay sayısı tedavi öncesine göre tedavi bitişinde anlamlı olarak düşmüş ( $p=0,0003$ ), son değerlendirmede INS kullanılan ay sayısı da tedavi bitimi ( $p=0,030$ ) ve öncesine ( $p=0,0001$ ) göre anlamlı olarak daha az saptanmıştır.

**SLIT yanıtsız grup:** Günlük ortalama IKS dozunda başlangıç, bitim ve son değerlendirme arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ( $p=0,009$ ). Bu farklılık, başlangıç ve son değerlendirme arasındaki IKS doz farkından kaynaklandı ( $p=0,001$ ). Başlangıçtaki günlük IKS dozu  $333\pm 288\mu\text{cg}$  budesonide eşdeğer iken son yılda  $222\pm 159\mu\text{cg}$  budesonid eşdeğerine düştüğü görüldü. Öte yandan SLIT öncesi ve bitiminde ( $p=0,141$ ), SLIT tedavi sonu ile günümüz arasında ( $p=0,085$ ) IKS dozlarının benzer olduğu görüldü.

Yıllık ortalama IKS ve INS kullanım süreleri açısından SLIT öncesi, bitimi ve son değerlendirme dönemleri arasında anlamlı farklar görülmedi (sırasıyla,  $p=0,076$  ve  $p=0,913$ ). Tek tek incelendiğinde tedavi öncesi ile bitimi (yıllık ortalama INS ve IKS kullanım süreleri için sırasıyla,  $p=0,800$ ,  $p=0,058$ ) tedavi sonu ile günümüz arasında (yıllık ortalama INS ve IKS için sırasıyla,  $p=0,270$ ,  $p=0,120$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. INS kullanım süresi için günümüz ve tedavi öncesi arasında istatistiksel anlamlı fark yok iken ( $p=0,270$ ) tedavi öncesi ve günümüz yıllık ortalama IKS kullanım süresi karşılaştırıldığında son değerlendirmede yıllık ortalama IKS kullanım süresinin başlangıca göre düşük olduğu görüldü ( $p=0,001$ ).



**Şekil -11 SLIT-Yanıtlı ve SLIT-Yanıtız Grupta Yıllara Göre Ortalama Günlük IKS dozu**

#### 4.5.2. Allerjen Prik Deri reaktivitesi ve Serum Total IgE Düzeyi

**SLIT yanıtız grup:** Prik deri testi reaktivitesinde tedavi öncesi ve sonu ile tedavi bitimi ve son değerlendirme ve de tedavi öncesi ve son değerlendirmedeki veriler arasında anlamlı fark görülmedi (tedavi öncesi, tedavi sonu ve son değerlendirme için sırasıyla, D.f için  $p=0,135$ ,  $p=0,190$ ,  $p=0,241$ , D.p için  $p=0,288$ ,  $p=0,697$ ,  $p=0,278$ ).

Serum total IgE düzeyinde tedavi öncesi ve sonu ile tedavi sonu ve son değerlendirme ve de tedavi öncesi ve son değerlendirmedeki veriler arasında anlamlı fark görülmedi (sırasıyla,  $p=0,317$ ,  $p=0,420$ ,  $p=0,203$ ).

**SLIT yanıtlı grup:** Prik deri testi reaktivitesinin karşılaştırılmasında tedavi öncesi, sonrası ve günümüz arasında fark saptanmamıştır (sırasıyla, D.f için  $p=0,095$ , D.p için  $p=0,299$ ). SLIT öncesi ve sonu, SLIT sonu ve takip sonu, takip sonu ve başlangıç arasında anlamlı fark görülmemiştir. (sırasıyla, D.f için  $p=0,661$ , D.p için  $p=0,633$ , D.f için  $p=0,130$ , D.p için  $p=0,452$ ; D.f için  $p=0,242$ , D.p için  $p=0,316$ )

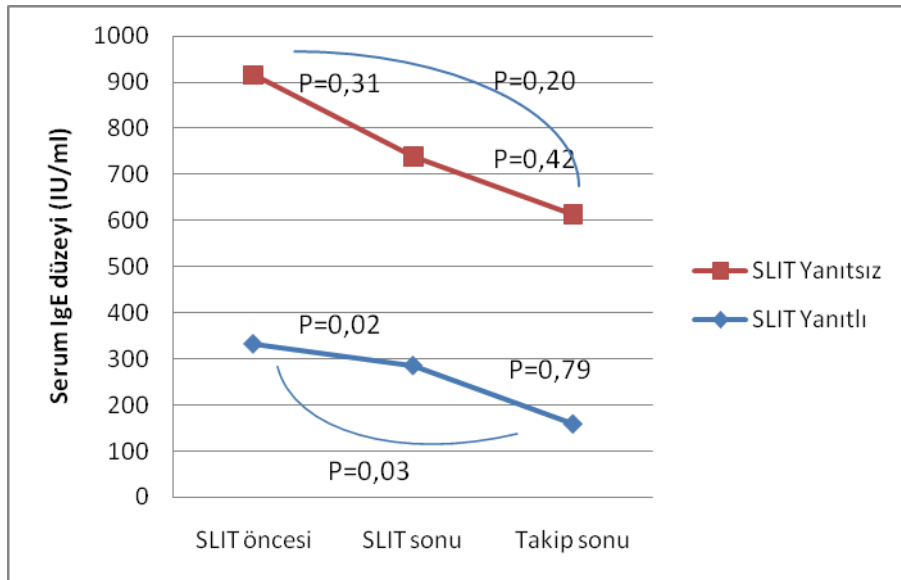
Tedavi bitiminde, tedavi öncesine göre serum total IgE düzeyinin anlamlı olarak azaldığı görüldü ( $p=0,026$ ). Tedavi bitimi ile son yıl arasında ise önemli bir değişiklik olmadığı

görüldü ( $p=0,079$ ). Günümüz serum total IgE düzeyinin tedavi öncesine göre düşük olduğu saptandı ( $p=0,034$ ), (Şekil -8).

#### 4.5.3 Yeni Sensitizasyon

**SLIT yanıtı grup:** SLIT bitiminde yeni sensitizasyon gelişimi açısından 19 hastaya bakılabildi ve 2 hastada (%10) yeni sensitizasyona rastlandı. Son değerlendirmede 37 kişi yeni sensitizasyon açısından değerlendirmeye alındı ve 9 kişide (%24) yeni sensitizasyon saptandı. SLIT bitimi ile günümüz arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi ( $p=1,000$ ).

**SLIT yanıtı grup:** SLIT bitiminde 8 kişide yeni sensitizasyon olup olmadığına bakılabildi ve 1 hastada yeni sensitizasyona rastlandı. Son değerlendirmede ise yanıtı grupta bakılan 17 hastadan 5'inde yeni sensitizasyon geliştiği görüldü. SLIT bitimi ile son değerlendirme arasında yeni sensitizasyon gelişimi açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi ( $p=1,000$ ).



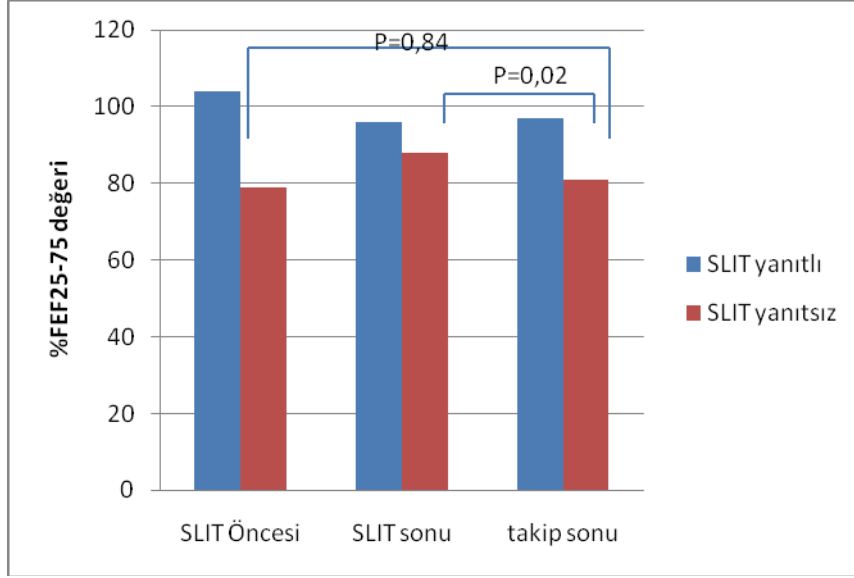
Şekil -12 SLIT Yanıtı ve Yanıtı Grupta Yıllara Göre Serum IgE Düzeyi

#### 4.5.4. Solunum Fonksiyonları

**SLIT yanıtı grup:** %FVC, %FEV1, FEF%25-75, %PEF değerlerinin tedavi öncesi, sonrası ve günümüz arasında karşılaştırılmasında anlamlı fark görülmedi (sırasıyla,  $p=0,740$ ,  $p=0,120$ ,  $p=0,100$ ,  $p=0,420$ ). Grup içi karşılaştırmada son değerlendirmede % FEF25-75 değeri SLIT bitimindeki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düştüğü görüldü ( $p=0,024$ ). Ancak başlangıç FEF%25-75 değerine göre anlamlı fark oluşturmadı ( $p=0,840$ ).

**SLIT yanıtı grup:** %FVC, %FEV1, FEF%25-75, %PEF değerlerinde tedavi öncesi, sonrası ve günümüz arasında anlamlı fark görülmedi (sırasıyla,  $p=0,650$ ,  $p=0,750$ ,  $p=0,760$ ,  $p=0,320$ ).

FEF%25-75 değerlerinde tedavi öncesi ve sonrası ( $p=0,390$ ), tedavi bitimi ve günümüz (izlem sonu) arasında ( $p=0,390$ ) ve de tedavi öncesi ve izlem sonu arasında fark bulunamadı ( $p=0,097$ ). Grup içi karşılaştırmada tedavi öncesi ve sonu arasında %FVC değerinde anlamlı fark yok iken ( $p=0,590$ ), izlem sonunda % FVC değeri tedavi sonu değerine göre daha yüksek bulundu ( $p=0,017$ ), fakat tedavi öncesiyle arasında anlamlı fark görülmedi ( $p=0,910$ ).



**Şekil -13 SLIT Yanıtlı ve Yanıtssız Hastalarda Yıllara Göre FEF%25-75**

**Tablo -12 SLIT Yanıtlı ve Yanıtsız Hastalarda Yıllara Göre Değişim**

	0. yıl	Bitiş yılı	p	Bitiş yılı	Son yıl	p	0. yıl	Son yıl	p
Son 1 yıl içerisinde İNS kullandığı ay sayısı (ortanca(aralık))									
Cevapsız	2 (0-3)	3 (0-5)	0,800†	3 (0-5)	0 (0-1)	0,275 <sup>□</sup>	2 (0-3)	0 (0-1)	0,207 <sup>□</sup>
Cevaplı	4(1-7)	0 (0-3)	<b>0,003<sup>□</sup></b>	0 (0-3)	0 (0-2)	<b>0,030<sup>□</sup></b>	4(1-7)	0 (0-2)	<b>0,0001<sup>□</sup></b>
Son 1 yıl içerisinde İKS kullandığı ay sayısı (ortanca(aralık))									
Cevapsız	11(6-12)	9,5 (0-12)	0,589†	9,5 (0-12)	4 (0-10)	0,128†	11(6-12)	4 (0-10)	<b>0,001†</b>
Cevaplı	10(6-12)	0 (0-8)	<b>0,002<sup>□</sup></b>	0 (0-8)	0 (0-1)	<b>0,008<sup>□</sup></b>	10(6-12)	0 (0-1)	<b>0,001<sup>□</sup></b>
Son 1 yıldaki ortalama aylık İKS (budesonid) dozu (µg) (ortanca(aralık))									
Cevapsız	333±288	266±286	0,141†	266±286	222±159	0,085†	333±288	222±159	<b>0,001†</b>
Cevaplı	381±231	157±223	<b>0,001<sup>□</sup></b>	157±223	0 (0 – 16)	<b>0,008<sup>□</sup></b>	381±231	0 (0 – 16)	<b>0,0001<sup>□</sup></b>
Serum Total IgE (IU/mL)(ortalama(SD))									
Cevapsız	583±536	452±328	0,317†	452±328	455±610	0,420†	583±536	455±610	0,203†
Cevaplı	333±288	286±162	<b>0,026†</b>	286±162	159±152	0,792†	333±288	159±152	<b>0,034†</b>
<i>D.Farinae</i> çap ortalama (mm) (ortalama(SD))									
Cevapsız	4,5 (3,5-6)	4,5 (3,5-5)	0,135†	4,5 (3,5-5)	5 (5-7)	0,190†	4,5 (3,5-6)	5 (5-7)	0,241†
Cevaplı	4,5 (3,5-6)	4 (3-5)	0,661†	4 (3-5)	5 (4-7)	0,130†	4,5 (3,5-6)	5 (4-7)	0,242†
<i>D.Pteronyssinus</i> çap ortalama (mm) (ortalama(SD))									
Cevapsız	2 (2-5)	5 (4,5-6)	0,288†	5 (4,5-6)	6 (5-7)	0,697†	2 (2-5)	6 (5-7)	0,278†
Cevaplı	5 (4-6)	4 (4-5,5)	0,633†	4 (4-5,5)	5 (4-6)	0,452†	5 (4-6)	5 (4-6)	0,316†
FEF%25-75 (ortalama(SD))									
Cevapsız	79±19	88±24	0,320†	88±24	81±26	<b>0,024†</b>	79±19	81±26	0,845†
Cevaplı	104±34	96±16	0,393†	96±16	97±22	0,395†	104±34	97±22	0,097†
% FEV1(ortalama(SD))									
Cevapsız	93±10	94±9	0,346†	94±9	90±13	0,195†	93±10	90±13	0,653†
Cevaplı	97±17	99±7,5	0,626†	99±7,5	95±12	0,459†	97±17	95±12	0,189†
PEF(ortalama(SD))									
Cevapsız	81±10	91±19	0,574†	91±19	91±14	0,769†	81±10	91±14	0,965†
Cevaplı	91±25	88±12	0,536†	88±12	94±12	0,326†	91±25	94±12	0,910†
FVC(ortalama(SD))									
Cevapsız	93±11	91±8	0,707†	91±8	94±13	0,899†	93±11	94±13	0,778†
Cevaplı	93±18	92±10	0,595†	92±10	96±15	<b>0,017†</b>	93±18	96±15	0,910†

†Paired t test

□Wilcoxon

◆ repeated mesasures

#### **4.6. FARMAKOTERAPİ GRUBU**

Farmakoterapi grubundaki yer alan hastaların yaş ortalaması  $14,7\pm 3$  yıl idi. Hastaların başvuru yaşı ise  $7,37\pm 3,9$  yıl idi. Yirmi üç hastanın, 11'ini kız ve 12'sini erkek hastalar oluşturdu. Tablo-13'de hastaların tedavi öncesi klinik ve laboratuvar özellikleri özetlenmiştir.

##### **4.6.1. Farmakoterapi Grubu Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonu Klinik ve Laboratuvar Olarak Değerlendirilmesi**

###### ***Medikasyon***

Hastaların tedavi öncesi ortalama günlük IKS dozu  $330\pm 146\mu\text{g}$  budesonid eşdeğeri olarak bulundu. Son değerlendirmede ise ortalama günlük IKS dozu  $99\pm 150\mu\text{g}$ ' düştüğü görüldü.

Hastaların tedavi öncesi yıllık ortalama IKS kullanım süresi  $9 \pm 3$  ay idi. Son değerlendirmede ise yıllık ortalama IKS kullanılan ay sayısı  $2,7 \pm 4,02$  idi. İnhalasyon kortikosteroid dozunun ve kullanım süresinin yıllar içerisinde azaldığı görülmüştür (sırasıyla,  $p=0,0001$ ,  $p=0,0001$ ). Yıllık INS kullanım süresinde azalma olmuştur ( $p=0,007$ ). İzlem başlangıcında ortalama  $1,25\pm 1,37$  ay olan süre, izlem sonunda  $0,43 \pm 0,94$  aya düşmüştür.

###### ***Laboratuvar***

Tedavi öncesi ve sonrası dönemde solunum fonksiyon testlerinde anlamlı farklılıklar olmamıştır (%FVC için  $p=0,589$ , %FEV1 için  $p=0,955$ , FEF%25-75 için  $p=0,436$ , PEF için  $p=0,059$ ).

Serum total IgE düzeyinin tedavi öncesi ve sonrası değerleri sırasıyla  $514\pm 712$  IU/ml ve  $595\pm 912$  IU/ml olarak saptandı ve istatistiksel olarak farklılık görülmedi ( $p=0,820$ ).

Prik deri testi reaktivitesinde de istatistiksel olarak farklılık görülmedi (sırasıyla, D.f için  $p=0,738$ , D.p için  $p=0,418$ ).



**Tablo- 14 Farmakoterapi grubu Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonu Karşılaştırması**

	<i>Farmakoterapi öncesi</i>	<i>Farmakoterapi sonrası</i>	<i>p değeri</i>
<b>Klinik</b>			
Son 1 yıl içerisinde İNS kullandığı ay sayısı (ortalama(SD))	1,25±1,37	0,43±0,94	0,007†
Son 1 yıl içerisinde İKS kullandığı ay sayısı (ortanca(aralık))	9(9-12)	3(0 – 11)	0,0001†
Son 1 yıldaki ortalama aylık İKS (budesonid) dozu (µg) (ortalama(SD))	330 ± 146	99 ± 150	0,0001†
<b>Laboratuvar</b>			
Serum Total IgE (IU/mL) (ortalama(SD))	514 ± 712	595 ± 912	0,820 <sup>□</sup>
<i>D.Farinae</i> çap ortalama (mm) (ortalama(SD))	5,4 ± 1,8	5 ± 2	0,738†
<i>D.Pteronyssinus</i> çap ortalama (mm) (ortalama(SD))	5,7 ± 2,5	6 ± 3	0,418†
% FVC1 (ortalama(SD))	90±14	97±12	0,589†
% FEV1 (ortalama(SD))	94±14	100±10	0,955†
% FEF25-75 (ortalama(SD))	97±19	106±28	0,436†
% PEF (ortalama(SD))	82±16	95±14	0,059†
PC20 doz	-	0,25 (0,16 – 2-68)	
Metakolin ile provakasyon var / yok	-	9 / 9	
Allerjen spesifik nazal provakasyon var / yok	-	6 / 7	
<i>D.Farinae</i> Spesifik IgE	-	77±39	
<i>D.Pteronyssinus</i> Spesifik IgE	-	74±33	
Yeni sensitizasyon var/yok	-	7 / 15	
<b>Semptom ve Medikasyon Skoru</b>			
AKT	-	23±2	
VAS-astım (ortanca(aralık))	-	0 (0 – 0,50)	
VAS- rinit (ortanca(aralık))	-	0,54 (0 – 2,20)	
SMS- astım (ortanca(aralık))	-	0 (0 – 0,20)	
SMS- rinit (ortanca(aralık))	-	0,31 (0 – 0,83)	

† eşleşmiş t-testi

□ wilcoxon

#### **4.6.2. Farmakoterapi Alan Hastaların Tedaviye Yanıtları**

Farmakoterapi grubunda IKS sonlandırılan olgular %65 (15/23) oranında saptandı. IKS tedavisi sonlandırılan olgular ile devam edenler arasında sayısal olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,144). Ayrıca hastalar son değerlendirmedeki klinik durumları gözeticilerle tedavi değerlendirme skoru ile incelendiğinde (Şekil-1) iyileşen ve iyileşmeyen olarak iki gruba ayrıldı. Bu kriterlerden toplamda 3 ve 3'ün üzeri skor alan 14 kişi (%60,8) **tedaviye yanıtı** (farmakoterapi-yanıtı) kabul edildi. 2 ve 2'nin altında skor alan 9 kişi (%39,2) ise tedaviye yanıtı (farmakoterapi-yanıtı) kabul edildi. Farmakoterapi almış olgular arasında yanıt durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,297).

##### **4.6.2.1. Farmakoterapi-Yanıtı ve Farmakoterapi-Yanıtı Hastaların Tedavi Öncesi Grup İçi Karşılaştırılması**

###### ***Klinik***

Farmakoterapiden fayda görmeyen hastaların ortalama günlük IKS doz (p=0,260), ortalama yıllık IKS kullandığı ay sayısı (p=0,420), ortalama yıllık INS kullanım süresi (p=0,330) açısından anlamlı farklılık görülmemiştir.

###### ***Laboratuvar***

Farmakoterapi alan hastaların solunum fonksiyon testleri değerlendirildiğinde tedaviye yanıtı hastalarla tedaviye yanıtı hastalar arasında fark görülmedi (sırasıyla, %FVC; p=0,320, %FEV1; p=0,340, FEF%25-75; p=0,100, PEF; p=0,810). Her iki grup arasında başlangıç %FEF25-75 değeri benzerdi (p=0,100).

Allerjen prik deri testi reaktivitesinin değerlendirilmesinde her iki grup arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla, D.f ve D.p için; p=0,720, p=1,000).

Serum total IgE düzeyleri de iki grup arasında benzerdi (p=0,480).

##### **4.6.2.2. Farmakoterapi-Yanıtı ve Farmakoterapi-Yanıtı Hastaların Tedavi Sonrası Grup İçi Karşılaştırılması**

###### ***Klinik***

Farmakoterapi grubundaki tedaviden fayda gören ve görmeyen (halen inhale kortikosteroid ihtiyacı devam eden) hastaların son bir yılda ortalama günlük IKS dozu (p=0,0001), yıllık ortalama IKS kullanım süresi (p=0,0001), astım için görsel değerlendirme skoru (p=0,001), astım için semptom ve medikasyon skoru (p=0,028), rinit için görsel değerlendirme skoru (p=0,049) arasında istatistiksel anlamlı farklar bulundu. Rinit için semptom ve medikasyon

skorunda iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p=0,142$ ). Yıllık ortalama INS kullanım süresi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,458$ ).

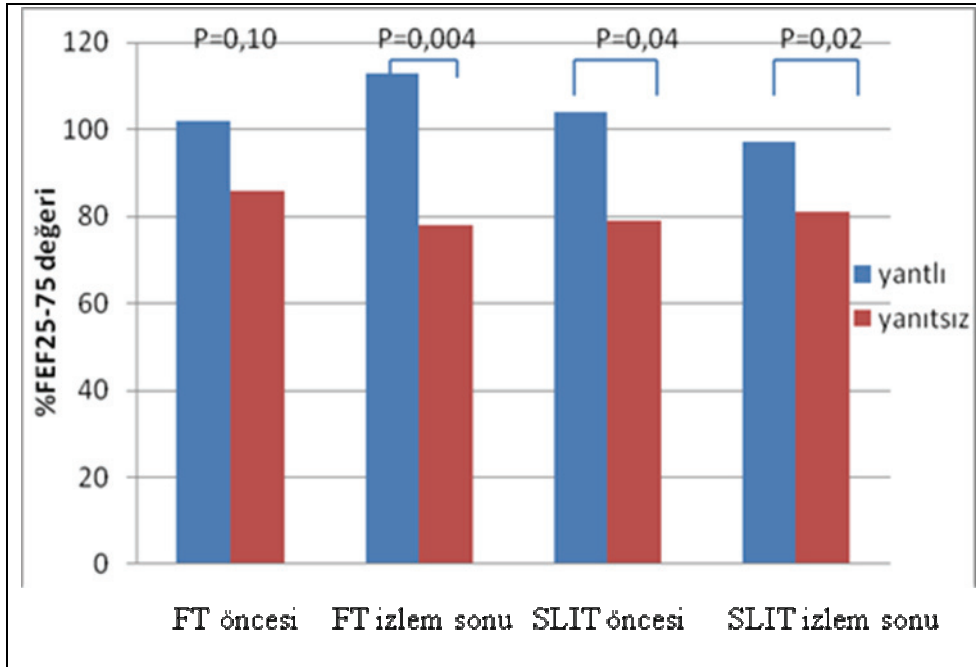
### **Laboratuvar**

Tedavi başlangıcında farmakoterapi-yanıtsız hastaların FEF%25-75 değeri, tedaviye yanıtli hastalarla benzer iken izlem sonunda farmakoterapi-yanıtsız hastalarda %FEF25-75 değerinin düştüğü görüldü ( $p=0,004$ ). Bu durum SLIT grubundan farklıdır. SLIT-yanıtsız grupta tedavi başlangıcında düşük olan %FEF25-75 değerinin yıllar içerisinde değişmediği ve izlem sonunda SLIT-yanıtsız hastalarda, yanıtliılara göre halen düşük olduğu görüldü. ( $p=0,84$ ) (Şekil -10).

Prik deri testi reaktivitesi sonuçları açısından her iki grup arasında fark saptanmadı (sırasıyla, D.f.;  $p=0,720$ ; D.p.;  $p=0,540$ ).

Serum total IgE düzeyi açısından farmakoterapi yanılı ve yanıtsız gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi ( $p=0,656$ ). Öte yandan, iyileşmeyen grupta *D.Pteronyssinus* spesifik IgE düzeyi istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu ( $p=0,090$ ).

Metakolinle bronş provokasyonu uygulanan hastalarda da tedaviyeyanıtsız grupta PC20 dozu istatistiksel olarak daha düşük olarak bulundu ( $p=0,027$ ).



Şekil -14 FT ve SLIT hastalarının yanıt durumuna göre FEF%25-75 değerleri

**Tablo- 15 Farmakoterapi Yanıtlı ve Yanıtsız Grupların 0. ve Son yılda Karşılaştırılması**

<b>FARMAKOTERAPİ</b>	<b>Tedavi Öncesi Yanıtlı</b>	<b>Tedavi Öncesi Yanıtsız</b>	<b>P değeri</b>	<b>Tedavi Sonu Yanıtlı</b>	<b>Tedavi Sonu Yanıtsız</b>	<b>P değeri</b>
<b>Semptom ve Medikasyon Skorları</b>						
AKT				25±1	21±2	0,001*
Görsel değerlendirme astım**	-	-	-	0 (0 -0,50)	1 (0 - 2)	0,001*
Aylık astım semptom skoru**	-	-	-	0 (0 - 0,02)	0,18 (0 - 1,01)	0,028*
Görsel değerlendirme rinit**	-	-	-	0 (0 - 2,75)	1,50 (0 - 3,5)	0,04 <sup>•</sup>
Aylık rinit semptom skoru**				0,07 (0 -1,1)	0,8 (0,85-0,31)	0,14 <sup>•</sup>
<b>Medikasyon</b>						
Son 1 yıl içerisinde İKS kullandığı ay sayısı**	9 (1- 12)	9 (8 - 12)	0,42 <sup>•</sup>	0 (0 - 0)	8 (0 -11)	0,0001 <sup>•</sup>
Son 1 yıldaki ortalama aylık İKS dozu (mcg)**	301±175	376 ± 67	0,26 <sup>•</sup>	0	261 ± 126	0,0001 <sup>•</sup>
<b>Laboratuvar</b>						
Serum Total IgE (IU/MI)	600 ±850	342 ± 280	0,48 <sup>*</sup>	800±1190	338±270	0,65 <sup>•</sup>
<i>D.Farinae</i> çap ortalama (mm)	5,3±1,7	5,7±2,2	0,72 <sup>•</sup>	5±3	6±1	0,72 <sup>•</sup>
<i>D.Pteronyssinus</i> çap ortalama (mm)	6,7 ±3,1	5,7± 0,8	1,00 <sup>•</sup>	5±4	6±2	0,54 <sup>•</sup>
<i>D.Farinae</i> Spesifik IgE düzeyi	-	-	-	59±43	83±26	0,357 <sup>•</sup>
<i>D. Pteronyssinus</i> Spesifik IgE düzeyi	-	-	-	56 ± 4	98±5	0,092
Yeni sensitizasyon	-	-	-	6/14	1/8	0,19 <sup>▲</sup>
<b>Solunum Fonksiyon Testleri</b>						
FEF25-75	102±19	86±17	0,10 <sup>•</sup>	113±24	78±21	0,004 <sup>•</sup>
FEV1	96±15	90±10	0,34 <sup>•</sup>	96±6	90±9	0,15 <sup>•</sup>
PEF	83±13	81±21	0,81 <sup>•</sup>	98±13	83±13	0,306 <sup>•</sup>
FVC	88±13	95±16	0,32 <sup>•</sup>	98±9	94±11	0,37 <sup>•</sup>
BHR var/yok (n)	3/9	3/4	0,27 <sup>▲</sup>	3/13	5/9	0,18 <sup>▲</sup>
PC20 doz				2,6(0,9 -2,9)	0,09 (0,02- 0,2)	0,02 <sup>•</sup>
Metakolin ile bronş provakasyonu var/yok	-	-	-	5/11	4/7	1,00 <sup>▲</sup>
Nazal provakasyon testi cevap var/yok	-	-	-	2/6	5/7	0,28 <sup>▲</sup>

Tablodaki değerler ortalama ve SD değerleridir.

\*\* ortanca (aralık)

▲ Ki- kare

• Eşleşmemiş T-test

\* Mann Whitney U

### **4.6.3. Farmakoterapiye Yanıtlı ve Farmakoterapi Yanıtsız Grupların Yıllara Göre Değerlendirilmesi**

#### ***4.6.3.1. Medikasyon İhtiyacı***

Yanıtlı grupta yıllık ortalama INS kullanım süresi, yıllık ortalama IKS kullanım süresi ve günlük ortalama IKS dozu açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı (Sırasıyla  $p=0,013$ ,  $p=0,0001$ ,  $p=0,0001$ ). Öte yandan tedaviye yanıtsız grupta, yıllık ortalama IKS kullanım süreleri ve kullanılan ortalama günlük IKS dozu, başlangıç ve son yıl arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi (sırasıyla  $p=0,053$ ,  $p=0,108$ ). Yıllık ortalama INS kullanılan sürenin ise arttığı görüldü ( $p=0,049$ ).

#### ***4.6.3.2. Solunum Fonksiyonları***

Yanıtlı grupta solunum fonksiyon testlerinden %PEF değerinde tedavi öncesine göre tedavi sonrasında istatistiksel anlamlı yükselme görüldü ( $p=0,044$ ). Yanıtsız grupta solunum fonksiyon testleri (%FEV1;  $p=0,910$ , FEF%25-75;  $p=0,530$ , FVC;  $p=0,660$ , PEF;  $p=0,670$ ) açısından istatistiksel anlamlı fark ölçülmedi.

#### ***4.6.3.3. Prik Deri Testi ve Serum Total IgE Düzeyi***

Allerjen prik deri testi reaktivitesi değerlendirildiğinde tedaviye yanıtlı grupta bir fark görülmedi (sırasıyla, D.f için;  $p=0,577$ , D.p. için;  $p=0,522$ ). Aynı şekilde serum total IgE seviyesi açısından da anlamlı fark gözlemlenmedi ( $p=0,288$ ).

Tedaviye yanıtsız grupta da benzer şekilde allerjenle prik deri testi reaktivitesinde (sırasıyla, D.f için;  $p=0,580$ , D.p. için;  $p=0,656$ ) fark görülmezken serum total IgE seviyesi açısından da fark görülmedi ( $p=0,609$ ).

**Tablo- 16 Farmakoterapiye Yanıtlı ve Yanıtsız Grupların Yıllar İçerisinde Değişimi**

		Tedavi Öncesi	Tedavi Sonu	p değeri
<b>İlaç Kullanımı</b>				
Son 1 yıl içerisinde İNS kullandığı ay sayısı**	Cevapsız	0 (0 - 3)	1 (0 -4)	0,049†
	Cevaplı	2 (0 - 4)	0 (0 - 3)	0,013†
Son 1 yıl içerisinde İKS kullandığı ay sayısı**	Cevapsız	9 (8 - 12)	8 (0 -11)	0,053†
	Cevaplı	9 (1 - 12)	0 (0 - 0)	0,0001†
Son 1 yıldaki ortalama aylık İKS dozu (µg)	Cevapsız	376 ± 67	261 ± 126	0,108†
	Cevaplı	301 ± 175	0	0,0001†
<b>Prick Deri Testi ve Total IgE Düzeyi</b>				
Serum Total IgE (IU/mL)	Cevapsız	342 ± 280	338±270	0,609†
	Cevaplı	600 ± 850	800±1190	0,288 <sup>□</sup>
<i>D.Farinae</i> çap ortalama (mm)	Cevapsız	5,7±2,2	6±1	0,587†
	Cevaplı	5,3±1,7	5±3	0,577†
<i>D.Pteronyssinus</i> çap ortalama (mm )	Cevapsız	5,7± 0,8	6±2	0,656†
	Cevaplı	6,7 ±3,1	5±4	0,522†
<b>Solunum Fonksiyon Testleri</b>				
FEF%25-75	Cevapsız	86±17	78±21	0,536†
	Cevaplı	102±19	113±24	0,191†
FEV1 (%)	Cevapsız	90±10	90±9	0,912†
	Cevaplı	96±15	96±6	0,981†
PEF (%)	Cevapsız	81±21	83±13	0,672†
	Cevaplı	83±13	98±13	0,044†
FVC (%)	Cevapsız	95±16	94±11	0,662†
	Cevaplı	88±13	98±9	0,191†

Tablodaki değerler ortalama ve SD değerleridir

\*\* ortanca (aralık)

† eşleşmiş t-testi

□ Wilcoxon

## **4.7. Farmakoterapi ve SLIT'den fayda gören grupların karşılaştırılması**

### **4.7.1. Medikasyon İhtiyacı**

Tedavi öncesi yıllık ortalama İKS kullanım süresi ( $p=0,669$ ) ve İKS günlük ortalama doz ( $p=0,281$ ) açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. İNS kullanım süresi SLIT grubunda istatistiksel olarak daha yüksek idi ( $p=0,022$ ). Son değerlendirmede ortalama günlük İKS doz ve yıllık ortalama İKS kullanım süresi açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi (sırasıyla, İKS doz için;  $p=0,550$ , İKS kullanılan ay sayısı;  $p=0,540$ , İNS kullanılan ay sayısı  $p=0,210$ ).

### **4.7.2. Semptom ve Medikasyon Skorları**

Son değerlendirmede: Astım görsel değerlendirme skorunda kontrol grubunun skoru daha yüksek bulundu ( $p=0,017$ ). Aylık astım semptom skoru ( $p=0,91$ ) ve astım kontrol testinde ( $p=0,090$ ) fark görülmedi. Rinit aylık semptom skoru ve görsel değerlendirme skorunda iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla,  $p=0,392$ ,  $p=0,164$ ).

### **4.7.3. Serum Total IgE Düzeyi, Serum Spesifik IgE Düzeyi ve Prick Deri Testi**

SLIT-yanıtlı grupta serum total IgE düzeyi,  $800\pm 1190$  IU/ml'den günümüzde  $583\pm 536$  IU/ml'e gerileyerek neredeyse yarı yarıya azalmıştır ( $p=0,034$ ). Farmakoterapi-yanıtlı grupta ise istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmamış olup ( $p=0,288$ ) tedavi öncesinde  $600\pm 850$  IU/ml olan değeri  $583\pm 536$  IU/ml'e gerilemiştir (Şekil-3). Tedavi öncesi SLIT-yanıtlı ve farmakoterapi-yanıtlı hastalar arasında prik deri testinde reaksiyon düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi (sırasıyla, D.f. için;  $p=0,377$ , D.p.; için  $p=602$ ). Son değerlendirmede, serum D.p. ve D.f. spesifik IgE düzeyleri arasında (sırasıyla, D.p. için;  $p=0,540$ , D.f. için;  $p=0,736$ ) ve prik deri testinde reaksiyon düzeyleri arasında (D.p için  $p=0,53$ , D.f için  $p=0,94$ ) istatistiksel anlamlı fark görülmedi.

### **4.7.4. Solunum Fonksiyonları**

Tedavi öncesi, solunum fonksiyon testi parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (FEV1  $p=0,847$ , FVC  $p=0,411$ , FEF25-75  $p=0,811$ , PEF $p=0,402$ ). Son değerlendirmede solunum fonksiyon testi (FEV1 için  $p=0,824$ , FVC için  $p=0,713$ , FEF25-75  $p=0,054$ , PEF $=0,265$ ) ve metakolin ile bronş provakasyon testinde PC20 dozunda ( $p=0,80$ ) anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

## **4.8. Farmakoterapi-Yanıtsız ve SLIT-Yanıtsız Hastaların Karşılaştırılması**

### **4.8.1. Medikasyon İhtiyacı**

SLIT-yanıtsız ve farmakoterapi-yanıtsız grupların retrospektif olarak karşılaştırılmasında tedavi öncesi günlük ortalama IKS doz açısından istatistiksel anlamlı fark görülmüştür ( $p=0,006$ ). Tedavi öncesi, SLIT yanıtsız grupta daha yüksek olup günlük ortalama IKS dozu  $639\pm 224\mu\text{g}$  budesonide eşdeğer, farmakoterapi grubunda günlük ortalama IKS dozuna  $376\pm 67\mu\text{g}$  budesonide eş değer idi (Şekil -11). SLIT öncesi, yıllık ortalama IKS ve yıllık ortalama INS kullanım sürelerinde (sırasıyla  $p=0,540$ ,  $p=0,250$ ) istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Son değerlendirmede her iki gruptaki hastaların ortalama günlük IKS dozlarına bakıldığında SLIT-yanıtsız grupta  $183\pm 150\mu\text{g}$  budesonide eşdeğer doza düştüğü, farmakoterapi-yanıtsız grupta  $261\pm 126\mu\text{g}$  budesonide eşdeğer dozda olduğu görüldü. İzlem sonunda İki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0,216$ ), fakat SLIT-yanıtsız grupta ortalama günlük IKS dozu, farmakoterapi-yanıtsız gruba göre tedavi öncesinden izlem sonuna kadar 3.6 kat daha fazla azalmıştır. IKS doz düşüşü, SLIT-yanıtsız grupta, farmakoterapi-yanıtsız gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazladır ( $p=0,020$ ). Yıllık ortalama IKS kullanılan ay sayısına bakıldığında son değerlendirmede iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi ( $p=0,106$ ). Fakat SLIT-yanıtsız grupta tedavi öncesinden günümüze kadar %63 oranında azalma olmuş, median 11 (6-12) ay IKS kullanıyorken son yılda median 4(0-10) ay IKS kullanmıştır. Farmakoterapi-yanıtsız grupta ise yıllık ortanca IKS kullanım süresi 9 (8-12) ay iken son yılda 8 (0-11) ay olmuştur, sadece %11 oranında azalma görülmüştür.

### **4.8.2. Semptom ve Medikasyon Skorları**

Son değerlendirmede astım için görsel değerlendirme skoru ( $p=0,986$ ) ve astım için semptom ve medikasyon skoru ( $p=0,945$ ) açısından istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi. Rinit için görsel değerlendirme skorunda ve son semptom ve medikasyon skorunda iki grubun yanıtsız hastaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi (sırasıyla,  $p=0,986$ ,  $p=0,945$ ).

### **4.8.3. Serum Total IgE Düzeyi, Serum Spesifik IgE Düzeyi ve Prick Deri Testi**

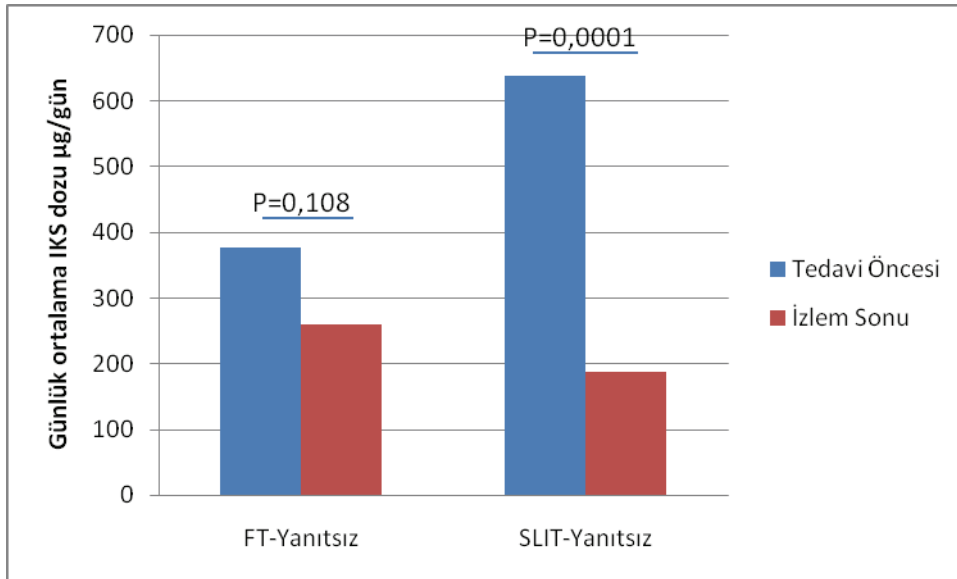
Serum total IgE düzeyi, SLIT-yanıtsız grupta tedavi öncesinde ortalama  $333\pm 280$  IU/ml iken günümüzde ortalama  $222\pm 159$  IU/ml'e gerilemiştir. Farmakoterapi-yanıtsız grupta ise tedavi öncesinde ortalama  $333\pm 270$  IU/ml olan serum total IgE düzeyi günümüzde  $333\pm 288$  IU/ml' düzendi kalmıştır. Tedavi öncesinde serum total IgE düzeyi ( $p=0,950$ ) ve prik deri testi sonuçları (D.f. ve D.p için sırasıyla,  $p=0,280$ ,  $p=0,670$ ) açısından iki grubun yanıtsız hastaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi. Son değerlendirmede SLIT-cevapsız ve farmakoterapi-cevapsız grupların karşılaştırılmasında, serum total IgE düzeyi ( $p=0,187$ ), D.



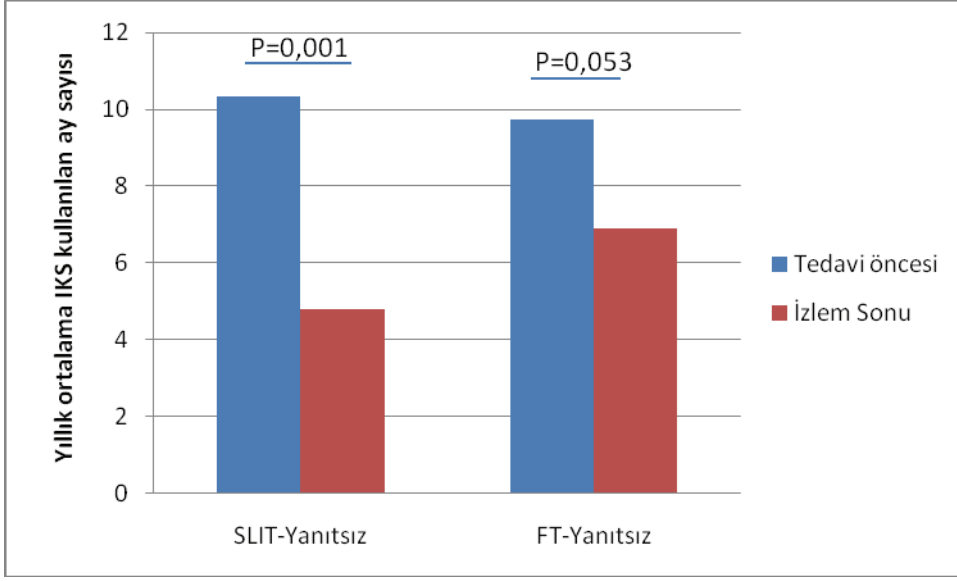
*farinae* spesifik IgE düzeyleri (p=0,106), *D. pteronyssinus* spesifik IgE düzeyleri (p=0,432) açısından istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi. Son değerlendirmede prik deri reaksiyonlarında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi (sırasıyla, D.f için; p=0,574, D.p. için; p=0,766) SLIT-yanıtsız ve farmakoterapi-yanıtsız hastalar arasında yeni sensitizasyon gelişimi açısından fark görülmedi (p=0,429).

#### 4.8.4. Solunum Fonksiyonları

Tedavi öncesinde solunum fonksiyon test sonuçları (sırasıyla, %FVC p=0,760, %FEV1 p=0,560, FEF%25-75 p=0,480, %PEF p=0,350,) açısından SLIT-yanıtsız ve farmakoterapi-yanıtsız grupta istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi. Son değerlendirmede % FVC (p=0,966), %FEV1 (p=0,966), FEF%25-75 (p=0,819), %PEF (p=0,402), PC20 dozu (p=0,366), metakolin ile bronş provakasyonu (p=0,930), nazal reaktivite (p=0,276) açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. SLIT-yanıtsız hasta grubunda FEF%25-75 değeri tedavi öncesinde ortalama 81±10 iken günümüzde 84±28 olmuş, yükselme görülmüştür. Farmakoterapi-yanıtsız grupta FEF%25-75 değeri tedavi öncesinde ortalama 86±17 iken günümüzde 78 ±21 olarak saptanmıştır. SLIT-yanıtsız grupta FEF%25-75 değerinde yıllar içerisinde düzelme olmuşken farmakoterapi-yanıtsız grupta ortalama %5,66 düşüş görülmüştür. Fakat iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir (p=0,414).



Şekil – 15 SLIT-Yanıtsız ve FT-Yanıtsız Grupların Ortalama Günlük İKS dozu



**Şekil - 16 SLIT-Yanıtssız ve FT-Yanıtssız Grupların Yıllık Ortalama IKS Kullanım Süresi**

**Tablo -17 Farmakoterapi ve SLIT Grubunda Yanıtlı ve Yanıtsız Hastaların Karşılaştırılması**

		<i>Tedavi Öncesi</i>			<i>Son Değerlendirme</i>		
		<i>FT</i>	<i>SLIT</i>	<i>p</i>	<i>FT</i>	<i>SLIT</i>	<i>p</i>
<b>İlaç Kullanımı</b>							
1 yıldaki İNS kullandığı ay sayısı**	Yanıtsız	0 (0 - 3)	2 (0-3)	0,25*	1 (0 - 4)	0 (0-1)	0,25*
	Yanıtlı	2 (0 - 4)	4(1-7)	0,02*	0 (0 - 3)	0 (0-2)	0,002*
1 yıldaki İKS kullandığı ay sayısı**	Yanıtsız	9 (8 - 12)	11(6-12)	0,54*	8 (0 -11)	4 (0-10)	0,13*
	Yanıtlı	9 (1 - 12)	10(6-12)	0,66*	0 (0 - 0)	0 (0-1)	0,54*
1 yıldaki ortalama aylık İKS doz**	Yanıtsız	376±67	639±224	0,0006*	261±126	222±159	0,21*
	Yanıtlı	301±175	381±231	0,28*	0	0	0,55*
<b>Serum Total IgE Düzeyi ve Prick Deri Testi</b>							
Serum Total IgE (IU/mL)	Yanıtsız	342±280	333±270	0,95*	333±288	222±159	0,18*
	Yanıtlı	600±850	800±1190	0,94*	583±536	455±610	0,22*
<i>D.Farinae</i> çap ortalama	Yanıtsız	5,7±2,2	4,8±1,9	0,28*	6±1	6±3	0,94*
	Yanıtlı	5,3± 1,7	4,5± 2,3	0,36*	5±3	6±2	0,75*
<i>D.Pteronyssinus</i> çap ortalama	Yanıtsız	5,7± 0,8	5,3±2,1	0,67*	6±2	5,2±2,5	0,55*
	Yanıtlı	6,7 ±3,1	5±2	0,64*	5±4	6±1	0,53*
Yeni Sensitizasyon		-	-	-	1/8	5/10	0,351 <sup>▲</sup>
		-	-	-	6/10	2/9	0,405 <sup>▲</sup>
<b>Solunum Fonksiyon Testleri</b>							
FEF25-75 (%)	Yanıtsız	86±17	81±10	0,48*	78±21	84±28	0,81*
	Yanıtlı	102±19	91±25	0,83*	113±24	97±22	0,06*
FEV1 (%)	Yanıtsız	90±10	93±10	0,56*	90±9	90±13	0,96*
	Yanıtlı	96±15	97±17	0,97*	96±6	95±12	0,80*
PEF (%)	Yanıtsız	81±21	93±11	0,35*	83±13	91±14	0,40*
	Yanıtlı	83±13	93±18	0,30*	98±13	94±12	0,25*
FVC (%)	Yanıtsız	95±16	93±11	0,76*	94±11	94±13	0,96*
	Yanıtlı	88±13	104±34	0,36*	98±9	96±15	0,68*
Reverzibilite		-	-	-	6/4	9/7	1,000 <sup>▲</sup>
		-	-	-	5/3	8/5	1,000 <sup>▲</sup>
Metakolin ile Bronş Provakasyonu		-	-	-	3/3	8/5	1,000 <sup>▲</sup>
		-	-	-	8/5	5/5	0,685 <sup>▲</sup>
PC20 doz		-	-	-	0,11±0,11	0,56±0,9	0,366*
		-	-	-	2,20±1,63	3,08±3,7	0,617*

#### 4.9 İmmünolojik Çalışma Sonuçları

SLIT'nin tedavi bitiminden sonraki sürede immünolojik etkinlik araştırması için periferik kan mononükleer hücre izolasyonu ve uyaranlı ve uyaransız hücre kültürü yapıldı. Bu amaçla randomize şekilde seçilen 10 SLIT-yanıtlı, 10 SLIT-yanıtsız, 8 farmakoterapi-yanıtlı, 8 adet de farmakoterapi-yanıtsız hastanın serum örnekleri alınarak periferik kan mononükleer hücre izolasyonu sonrası uyaranlı (Der p-1) ve uyaransız ortamlarda lenfosit hücre kültürleri gerçekleştirildi. Bu bağlamda Th1 sitokinlerinden IFN- $\gamma$ , Th2 sitokinlerinden IL-4, IL-5, IL-13, Th17 sitokini IL-17 ve regülatuar T hücre sitokinlerinden IL-10 Luminex multiplex yöntemiyle ve TGF- $\beta$  seviyelerine de ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Der p-1 ile uyarılmış periferik mononükleer hücre kültürlerinden elde edilen sitokin düzeyleri, uyaransız ortamda ölçülen sitokin düzeyleri ile karşılaştırıldı. SLIT grubunda Der p-1 uyarımı sonrası saptanan TGF- $\beta$  (p=0,008) ve IL-17 (p=0,0001) düzeyi uyaransız ortama göre yüksek saptandı. Farmakoterapi grubunda ise Der p-1 uyarımı sonrası ölçülen IL-5 (p=0,043), IL-10 (p=0,012) seviyeleri uyaransız ortama göre daha yüksek ölçüldü.

**Tablo- 18 SLIT ve Kontrol Grubunun Sitokin Düzeyleri**

	SLIT	FARMAKOTERAPİ	p değeri
TGFB-DP	70,1 $\pm$ 38,4	43,1 $\pm$ 14,6	0,757
TGFB-US	47,5 $\pm$ 18,4	49,62 $\pm$ 18,9	0,054
IFNg-DP	218,9 $\pm$ 286,1	48,3 $\pm$ 73,8	0,062
IFNg-US	178,7 $\pm$ 264,8	26,7 $\pm$ 46,5	0,122
IL4-DP	13,9 $\pm$ 24,6	3,5 $\pm$ 4,6	0,178
IL4-US	17,1 $\pm$ 27,1	7,7 $\pm$ 16,1	0,399
IL5-DP	83,6 $\pm$ 145,5	43,8 $\pm$ 72,1	0,316
IL5-US	70,6 $\pm$ 117,3	26,7 $\pm$ 68,7	0,333
IL10-DP	304,8 $\pm$ 182,5	240,8 $\pm$ 155,3	0,322
IL10-US	41,3 $\pm$ 45,3	40,7 $\pm$ 53,5	0,975
IL17-DP	107,1 $\pm$ 148,1	32,9 $\pm$ 33,4	0,311
IL17-US	19,8 $\pm$ 34,0	5,6 $\pm$ 11,1	0,165
IL13-DP	545,2 $\pm$ 728,0	185,1 $\pm$ 293,3	0,115
IL13-US	810,5 $\pm$ 1357,5	149,0 $\pm$ 331,3	0,189

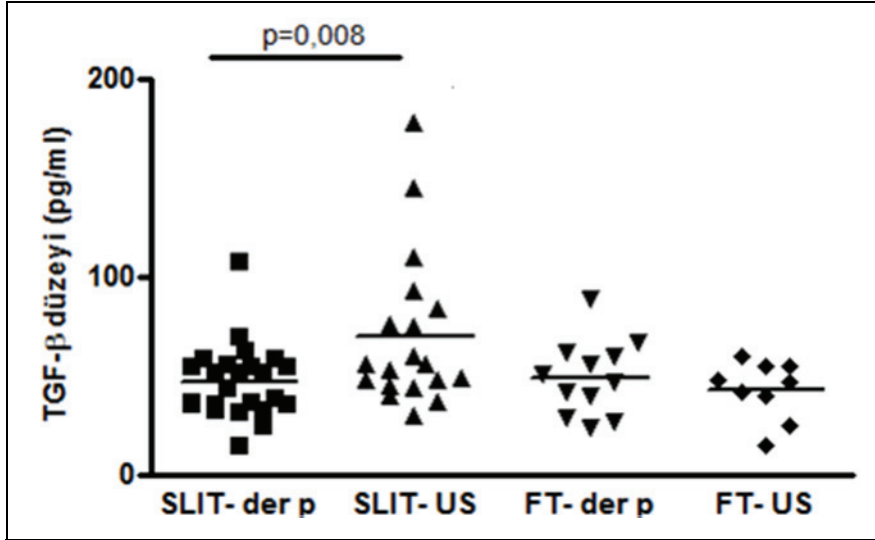
#### SLIT ve Farmakoterapi gruplarında tedaviye cevaba göre sitokin yanıtları

SLIT yanıtsız grup ile Farmakoterapi yanıtsız grup arasında sitokin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. SLIT yanıtlı olguların uyaransız PKMH kültürlerindeki TGF- $\beta$  (p=0,042), IFN- $\gamma$  (p=0,014), IL-5 (p=0,024), IL-13 (p=0,014) düzeyleri ve Der p-1 ile

uyarılan hücre kültürlerindeki IL-17 düzeyi ( $p=0,048$ ) farmakoterapi yanıtı olanlara göre daha yüksek bulundu.

#### 4.9.1 TGF- $\beta$ Düzeyi

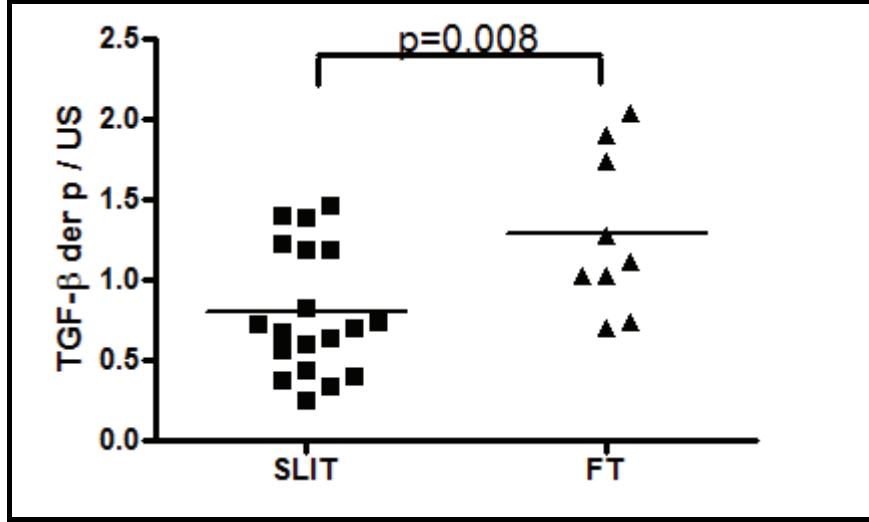
SLIT grubundaki hücre kültüründe Der p-1 allerjenu ile uyarım sonrası ölçülen TGF- $\beta$  düzeyi, uyaransız hücre kültürlerinde spontan salınan TGF- $\beta$  düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ( $p=0,008$ ) (Şekil-16).



Şekil- 17 SLIT ve FT gruplarında uyaranlı ve uyaransız ortamlarda TGF- $\beta$  düzeyi.

#### *SLIT ve Farmakoterapi Grupları Arası TGF- $\beta$ Düzey Karşılaştırılması*

SLIT ve farmakoterapi gruplarında uyaranlı ve uyaransız ortamlarda TGF- $\beta$  düzeyi Tablo-18'deki gibidir. SLIT grubunda *Der p 1* ile uyarılmış hücrelerin salgıladığı sitokin miktarı uyarılmamış hücrelerin salgıladığı TGF- $\beta$  düzeyine göre ortalama  $0,80 \pm 0,38$  kat artmış iken FT grubunda *Der p 1* ile uyarılmış hücrelerin salgıladığı sitokin miktarı uyarılmamış hücrelerin salgıladığı TGF- $\beta$  düzeyine göre ortalama  $1,28 \pm 0,49$  kat artmış olup SLIT grubuna göre bu oran istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,008$ ) (Şekil-17).



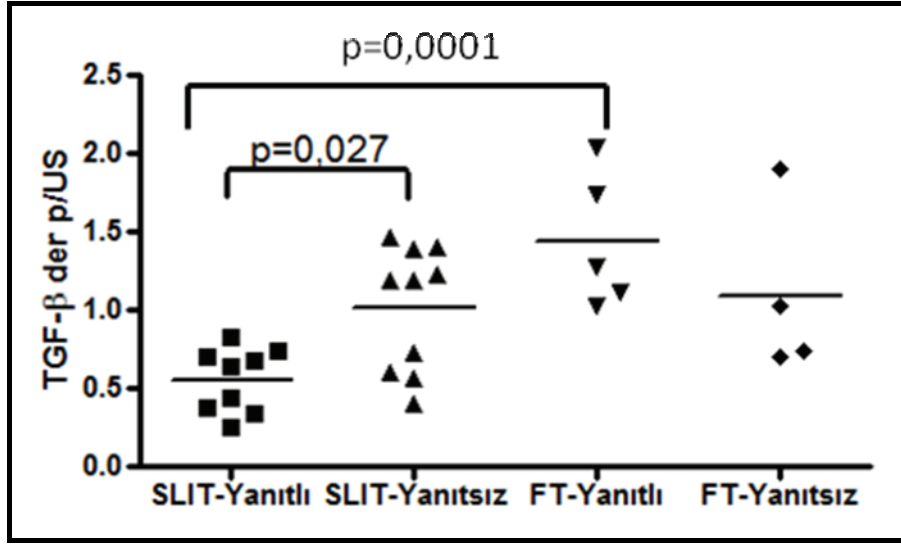
**Şekil- 18 SLIT ve FT gruplarında uyaranlı ortamdaki TGF- β düzeyinin uyaransız ortama göre oranı**

#### *SLIT ve Farmakoterapi Gruplarında Tedaviye Yanıtı Göre TGF-β Düzey Değerlendirmesi*

SLIT-yanıtlı grupta TGF-β düzeyi *Der p 1* ile uyarım sonrası , uyaransız ortama göre 0,59 +/- 0,23 kat artmış iken SLIT-yanıtsız grupta bu artış 1,01 +/-0,39 kat olmuş olup istatistiksel olarak SLIT-yanıtlı gruba göre daha yüksek bulunmuştur (p=0,027) (Şekil-18).

Farmakoterapi-yanıtlı grupta *Der p 1* ile uyarılmış hücrelerden salgılanan TGF-β düzeyi, uyaransız ortamdaki sitokin düzeyine göre 0,43 +/-1,28 kat artmıştır. Farmakoterapi-yanıtlı grupta bu oran 1,09 +/-0,56 olup farmakoterapi-yanıtsız gruptan istatistiksel anlamlı farkı yoktur (p=0,326).

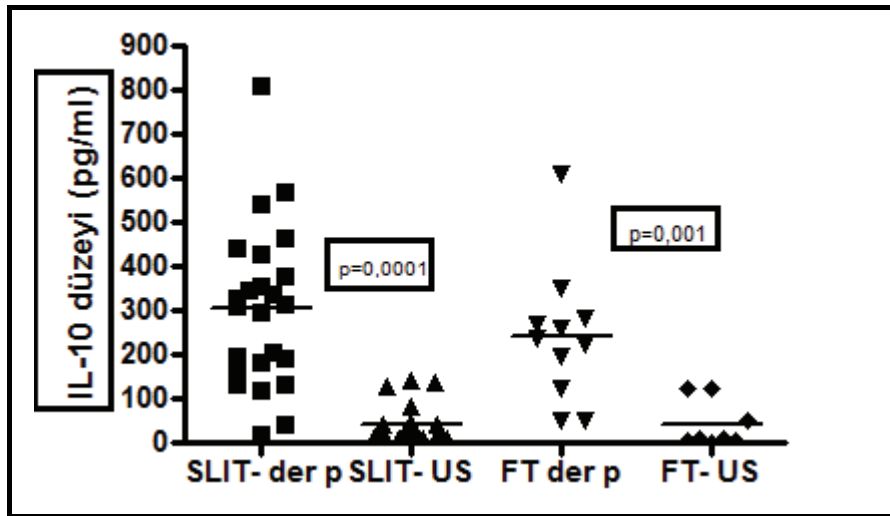
SLIT-yanıtlı grupta, uyarım sonrası salgılanan TGF-β düzeyi uyarılmamış hücre kültürlerinde saptanan sitokin düzeyine göre 0,55 +/-0,20 oranında artmış iken farmakoterapi-yanıtlı grubunda bu oran 1,41 +/- 0,43 kattır. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (p=0,0001) (Şekil-18). Her iki grubun yanıtsız hastaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktur (p=0,773).



Şekil-19 SLIT ve FT grubu hastalarının tedaviye yanıt durumlarına göre uyaranlı ortamdaki TGF- $\beta$  düzeyinin uyaransız ortama göre oranı

#### 4.9.2 IL-10 Düzeyi

SLIT grubundaki hücre kültürlerinde *Der p 1* ile uyarım sonrası oluşan IL-10 düzeyi, uyaransız hücre kültürlerinde (spontan salınan) IL-10 düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ( $p=0,0001$ ). Benzer şekilde farmakoterapi grubundaki hücre kültüründe *Der p 1* allerjini ile uyarım sonrası oluşan IL-10 düzeyi, spontan salınan IL-10 düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ( $p=0,001$ ) (Şekil-19).

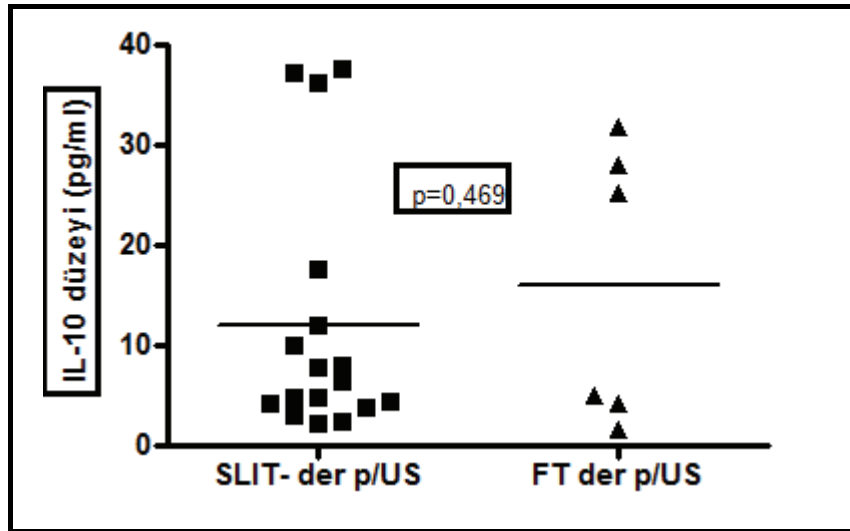


Şekil-20 SLIT ve FT gruplarında der p uyaranlı ve uyaransız ortamlarda IL-10 düzeyi

### *SLIT ve Farmakoterapi Grupları Arası IL-10 Düzey Karşılaştırılması*

*Der p 1* ile uyarılan hücre kültürlerinde SLIT grubunda IL-10 düzeyi ortalama  $304 \pm 182$  pg/ml iken farmakoterapi grubunda IL-10 seviyesi  $240 \pm 155$  pg/ml olarak daha düşük saptanmıştır. Fakat iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,322$ ).

SLIT grubunda *Der p 1* ile uyarılmış hücrelerin salgıladığı sitokin miktarı uyarılmamış hücrelerin salgıladığı IL-10 düzeyine göre median 10,96 (min. 2,15-max.441) kat artmış iken FT grubunda *Der p 1* ile uyarılmış hücrelerin salgıladığı sitokin miktarı uyarılmamış hücrelerin salgıladığı IL-10 düzeyine göre median 26,63 (1,57-261) kat artmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,469$ ) (Şekil-20).



**Şekil-21 SLIT ve FT gruplarında uyaranlı ortamdaki IL-10 düzeyinin uyaransız ortamdaki düzeyine göre oranı**

### *SLIT ve Farmakoterapi Gruplarında Tedaviye Yanıtı Göre IL-10 Düzey Değerlendirmesi*

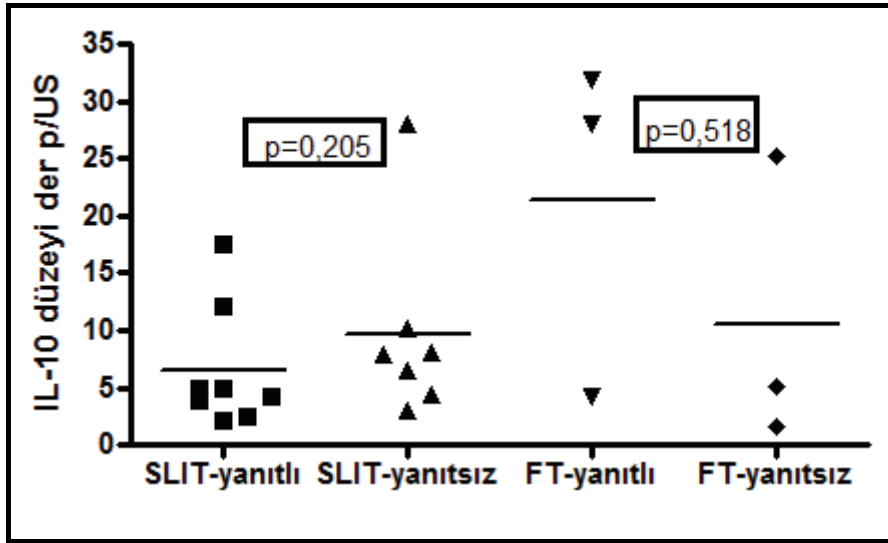
SLIT-yanıtlı grupta uyarın sonrası saptanan IL-10 düzeyi, uyaransız ortamdaki düzeyine göre median 4,89 (2,10-37,15) kat artmış iken SLIT-yanıtsız grupta 9,08 (2,99-441) kat artmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,205$ ).

Farmakoterapi-yanıtlı grupta *Der p 1* ile uyarılmış hücrelerin sitokin düzeyi uyarılmamış hücre kültürlerindeki düzeyine göre median 29,96 (4,24 – 261) artmıştır. Farmakoterapi-yanıtsız grupta bu oran median 15,13 (1,57-113) olup farmakoterapi-yanıtlı gruptan istatistiksel anlamlı fark yoktur ( $p=0,518$ ) (Şekil-21).

SLIT yanıtlı ve farmakoterapi-yanıtlı gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ( $p=0,665$ ).



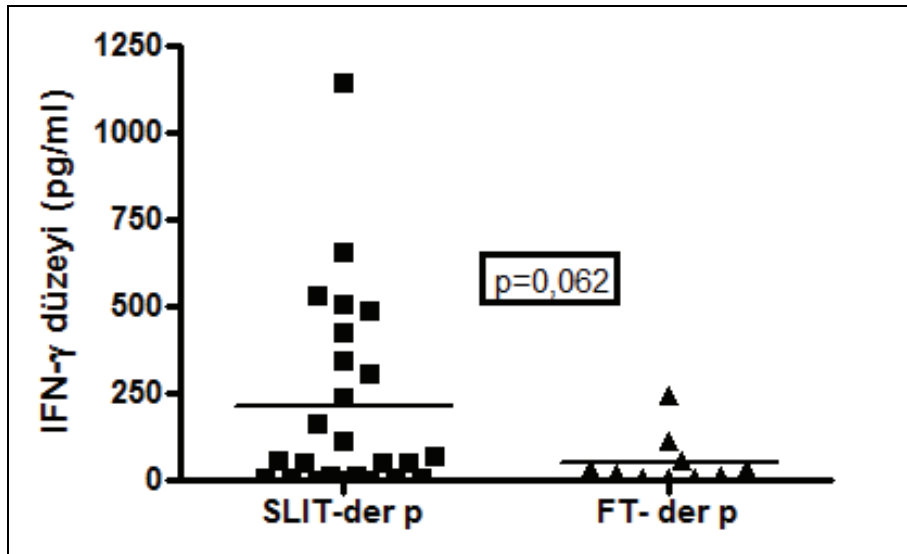
Benzer olarak SLIT yanıtı ve farmakoterapi-yanıtı grupları birbiri ile karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ( $p=0,076$ ).



Şekil-22 SLIT ve farmakoterapi grubu hastalarının tedaviye yanıt durumlarına göre uyarılı ortamdaki IL-10 düzeyinin uyarısız ortamdaki düzeyine göre oranı

#### 4.9.3 IFN- $\gamma$ Düzeyi

SLIT grubunda uyarı sonrası IFN- $\gamma$  düzeyi  $218\pm 286$  pg/ml iken farmakoterapi grubunda IFN- $\gamma$  düzeyi  $48\pm 73$  pg/ml olarak ölçüldü. İki grup arasında IFN- $\gamma$  düzeyi bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,062$ ) (Şekil-22).



Şekil-23 SLIT ve FT gruplarında uyarı sonrası IFN- $\gamma$  düzeyi

### ***SLIT ve Farmakoterapi Grupları Arası IFN- $\gamma$ Düzey Karşılaştırılması***

SLIT grubunda *Der p 1* ile uyarılmış hücrelerin salgıladığı sitokin miktarı uyarılmamış hücrelerin salgıladığı IFN- $\gamma$  düzeyine göre median 2,58 (1-53,3) kat artmış iken farmakoterapi grubunda *Der p 1* ile uyarılmış hücrelerin salgıladığı sitokin miktarı uyarılmamış hücrelerin salgıladığı IFN- $\gamma$  düzeyine göre median 2,37 (1-57,43) kat artmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p=0,901$ ).

### ***SLIT ve Farmakoterapi Gruplarında Tedaviye Yanıt Göre IFN- $\gamma$ Düzey Değerlendirmesi***

SLIT-yanıtlı grupta *Der p 1* sonrası IFN- $\gamma$  düzeyi, uyaransız ortama göre median 1,54 (0,080 – 8,27) kat artmış iken SLIT-yanıtsız grupta median 5,80 (1 – 53,30) kat artmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,023$ ).

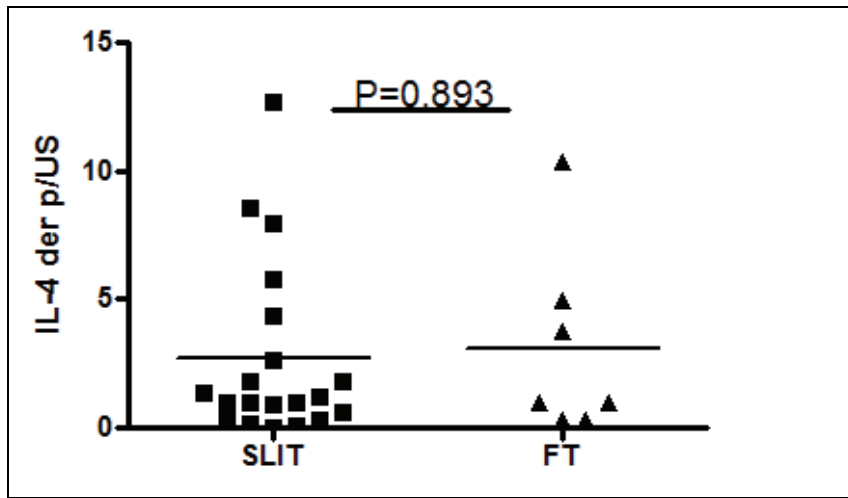
Farmakoterapi-yanıtlı grupta *Der p 1* ile uyarılmış hücrelerin sitokin düzeyi uyarılmamış hücre kültürlerindeki göre median 4,922 (0,312 – 9,320) artmıştır. Farmakoterapi-yanıtsız grupta bu oran median 2,372 (1 – 57,43) olup FT-yanıtsız gruptan istatistiksel anlamlı fark yoktur ( $p=0,686$ ).

SLIT yanıtlı ve FT yanıtlı gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ( $p=0,613$ ). SLIT yanıtsız ve FT yanıtsız gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ( $p=0,195$ ).

#### 4.9.4 IL-4 Düzeyi

##### ***SLIT ve Farmakoterapi Grupları Arası IL-4 Düzey Karşılaştırılması***

SLIT grubunda *Der p 1* ile uyarılmış hücrelerin salgıladığı sitokin miktarı uyarılmamış hücrelerin salgıladığı IL-4 düzeyine göre ortalama 6,68 +/- 0,77 kat artmış iken farmakoterapi grubunda *Der p 1* ile uyarılmış hücrelerin salgıladığı sitokin miktarı uyarılmamış hücrelerin salgıladığı IL-4 düzeyine göre ortalama 4,10 +/-1,39 kat artmış olup SLIT grubuna göre bu oran istatistiksel olarak anlamlı yüksek değildir (p=0,893).



**Şekil-24 SLIT ve FT gruplarında uyaranlı ortamdaki IL-10 düzeyinin uyaransız ortamdaki düzeyine göre oranı**

##### ***SLIT ve FT Yanıt Durumlarına Göre IL-4 Düzeyi***

SLIT yanıtı ve farmakoterapi yanıtı gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında iki grup arasında IL-4 düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir (p=0,687). SLIT yanıtı ve farmakoterapi yanıtı gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında da iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir (p=0,383).

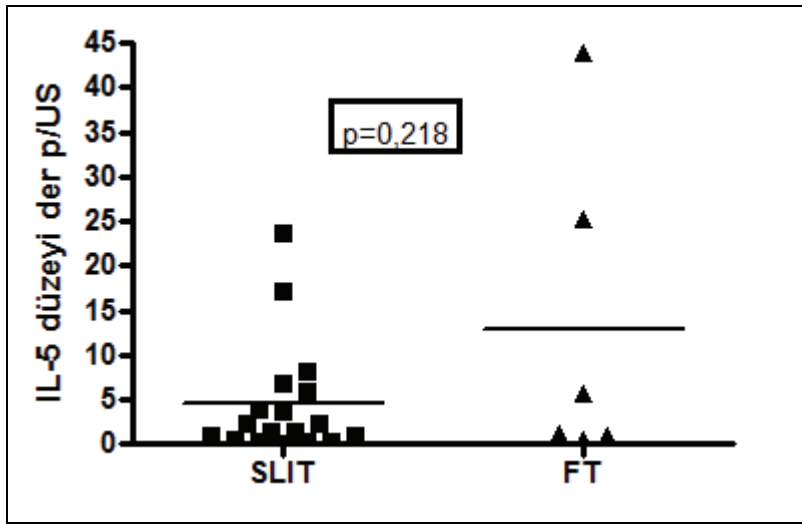
IL-4 düzeyi SLIT-yanıtı grupta uyaranlı ortamda uyaransız ortama göre ortalama 3,43 +/-1,33 kat artmış iken SLIT-yanıtı grupta ortalama 1,94 +/- 0,78 kat artmıştır. SLIT-yanıtı ve SLIT-yanıtı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0,349).

Farmakoterapi-yanıtı grupta *Der p 1* ile uyarılmış hücrelerin sitokin düzeyi uyarılmamış hücre kültürlerindeki göre ortalama 2,49 +/-1,10 artmıştır. Farmakoterapi-yanıtı grupta bu oran ortalama 3,90 +/-3,90 olup farmakoterapi-yanıtı gruptan istatistiksel anlamlı farkı yoktur (p=0,661)

#### 4.9.5 IL-5 Düzeyi

##### ***SLIT ve Farmakoterapi Grupları Arası IL-4 Düzey Karşılaştırılması***

SLIT grubunda *Der p 1* ile uyarılmış hücrelerin salgıladığı sitokin miktarı uyarılmamış hücrelerin salgıladığı IL-5 düzeyine göre median 2,35 (0,082 - 64,1) kat artmış iken farmakoterapi grubunda *Der p 1* ile uyarılmış hücrelerin salgıladığı sitokin miktarı uyarılmamış hücrelerin salgıladığı IL-5 düzeyine göre kat median 15,5 (0,429 - 80,37) artmış olup SLIT grubuna göre bu oran istatistiksel olarak anlamlı yüksek değildir ( $p=0,218$ ).



**Şekil-25 SLIT ve farmakoterapi gruplarında uyaranlı ortamdaki IL-5 düzeyinin uyaransız ortamdaki düzeyine göre oranı**

##### ***SLIT ve FT Yanıt Durumlarına Göre IL-5 Düzeyi***

*Der p 1* ile uyarılmış hücre kültürlerinde IL-5 düzeyi SLIT-yanıtlı grupta median 2,35 (0,165-57,11) kat artmış iken SLIT-yanıtsız grupta median 2,54 (0,082-64,10) kat artmıştır. SLIT-yanıtlı ve SLIT-yanıtsız grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p=0,820$ ).

Farmakoterapi-yanıtlı grupta *Der p 1* ile uyarılmış hücrelerin sitokin düzeyi uyarılmamış hücre kültürlerindeki göre median 23,08 (0,42-80,37) artmıştır. Farmakoterapi-yanıtsız grupta bu oran median 15,5 (1,26-43,96) olup farmakoterapi-yanıtsız gruptan istatistiksel anlamlı farkı yoktur ( $p=0,576$ ).

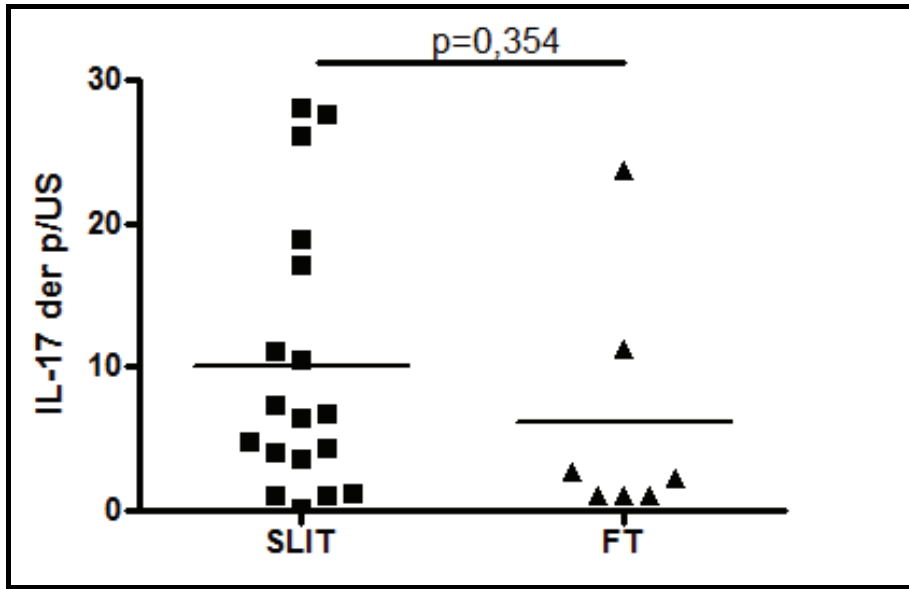
SLIT yanıtlı ve farmakoterapi yanıtlı gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ( $p=0,145$ ). SLIT yanıtsız ve farmakoterapi

yanıtsız gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ( $p=0,507$ ).

#### 4.9.6 IL-17 Düzeyi

##### ***SLIT ve FT Grupları Arasında IL-17 Düzeyi Karşılaştırması***

SLIT grubunda *Der p 1* ile uyarılmış hücrelerin salgıladığı sitokin miktarı uyarılmamış hücrelerin salgıladığı IL-17 düzeyine göre median 7,07 (0,24 – 373) kat artmış iken farmakoterapi grubunda *Der p 1* ile uyarılmış hücrelerin salgıladığı sitokin miktarı uyarılmamış hücrelerin salgıladığı IL-17 düzeyine göre median 2,51 (1 -78,4) kat artmış olup SLIT grubuna göre bu oran istatistiksel olarak anlamlı yüksek değildir ( $p=0,354$ ) (Şekil-25).



Şekil- 26 SLIT ve farmakoterapi gruplarında uyaranlı ortamdaki IL-17 düzeyinin uyaransız ortamdaki düzeyine göre oranı

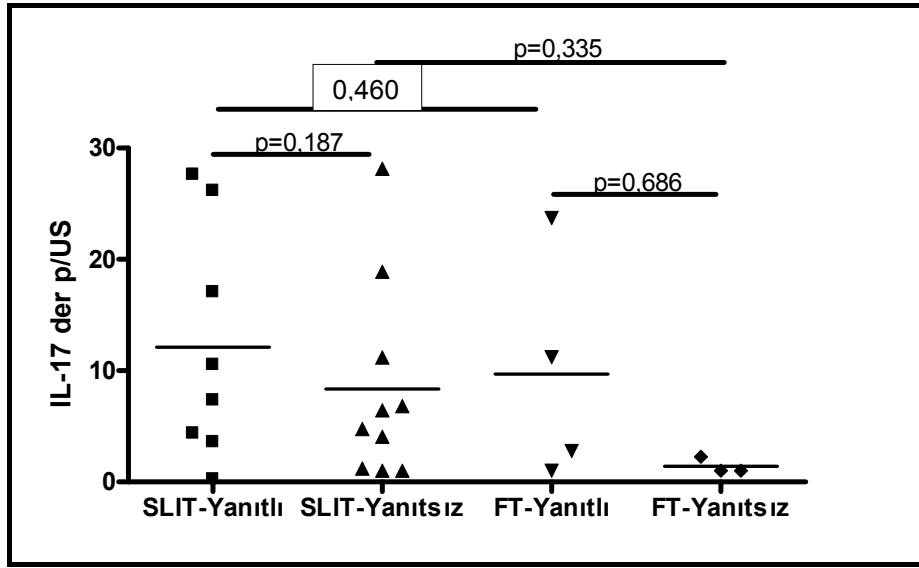
##### ***SLIT ve FT Yanıt Durumlarına Göre IL-17 Düzeyi***

IL-17 düzeyi uyaranlı ortamda SLIT-yanıtlı grupta median 10,53 (0,241-59,74) kat artmış iken SLIT-yanıtsız grupta median 5,59(1 – 28,14) kat artmıştır. SLIT-yanıtlı ve SLIT-yanıtsız grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p=0,187$ ).

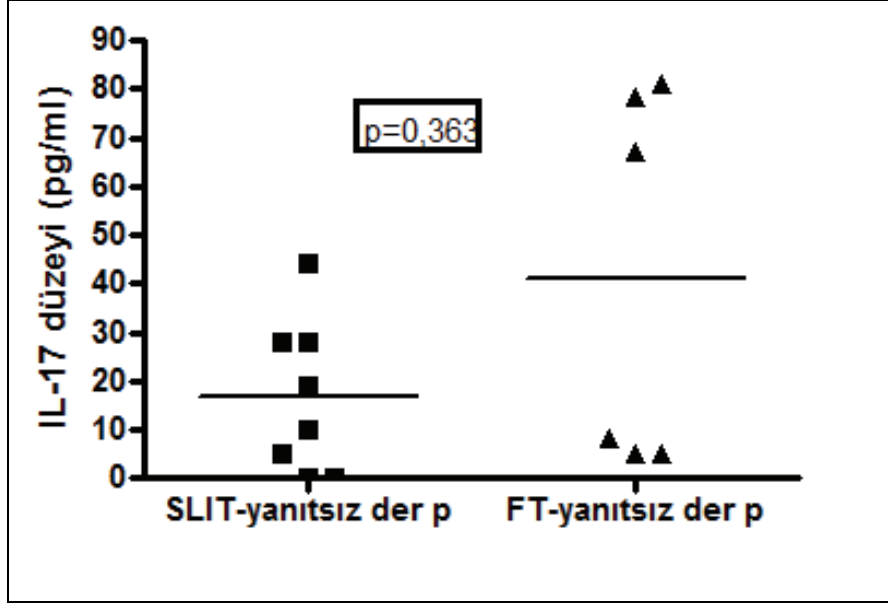
Farmakoterapi-yanıtlı grupta *Der p 1* ile uyarılmış hücrelerin sitokin düzeyi uyarılmamış hücre kültürlerindekiine göre median 6,99 (1-23,70) artmıştır. Farmakoterapi-yanıtsız grupta bu oran median 1,62 (1-78,48) olup farmakoterapi-yanıtsız gruptan istatistiksel anlamlı farkı yoktur ( $p=0,686$ ).

*Der p 1* uyaranlı hücre kültürlerindeki IL-17 düzeyinin, uyaransız ortamdaki IL-17 düzeyine oranı SLIT yanıtı ve farmakoterapi yanıtı grupları birbiri ile karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ( $p=0,460$ ). SLIT yanıtı ve farmakoterapi yanıtı grupları birbiri ile karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ( $p=0,335$ ) (Şekil-26).

Farmakoterapi-yanıtı grupta *Der p 1* ile uyarıldığında IL-17 düzeyi  $20,68 \pm 38,53$  kat artmış iken SLIT-yanıtı grupta  $8,35 \pm 8,86$  kat artmış olup farmakoterapi-yanıtı grupta IL-17 düzeyi uyarı sonrasında daha fazla artış göstermiştir. (Şekil-27)



Şekil-27 SLIT ve farmakoterapi gruplarında uyaranlı ortamdaki IL-17 düzeyinin uyaransız ortamdaki düzeyine göre oranı



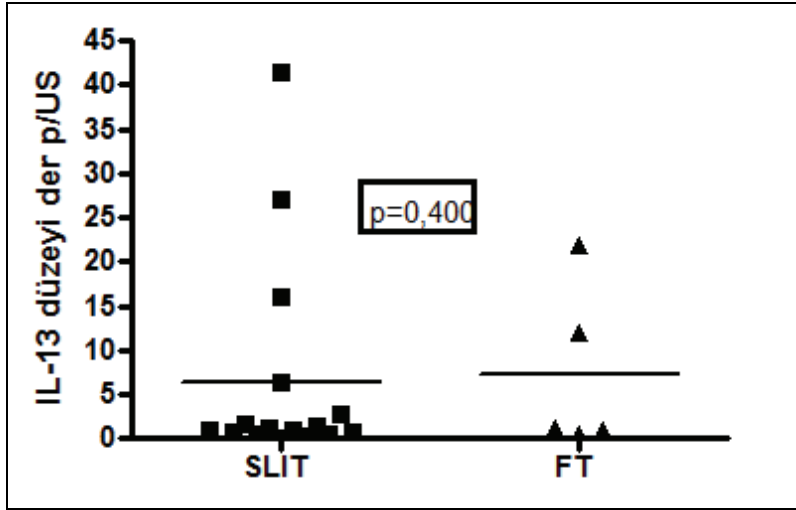
Şekil-28 Der p uyaranlı ortamda SLIT-yanıtsız ve farmakoterapi-yanıtsız grubun IL-17 düzeyi

#### 4.9.7 IL-13 Düzeyi

SLIT-yanıtsız grupta uyaransız hücre kültürlerinden elde edilen IL-13 düzeyi, SLIT-yanıtlı gruba oranla yüksek bulunmuştur (p= 0,022).

#### *SLIT ve FT Grupları Arasında IL-13 Düzeyi Karşılaştırması*

SLIT grubunda *Der p 1* ile uyarılmış hücrelerin salgıladığı sitokin miktarı uyarılmamış hücrelerin salgıladığı IL-13 düzeyine göre median 1,27 (0,11 – 41,5) kat artmış iken farmakoterapi grubunda *Der p 1* ile uyarılmış hücrelerin salgıladığı sitokin miktarı uyarılmamış hücrelerin salgıladığı IL-13 düzeyine göre median 6,47 (0,51 – 31,85) kat artmış olup SLIT grubuna göre bu oran istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (p=0,400).



**Şekil-29 SLIT ve farmakoterapi gruplarında uyaranlı ortamdaki IL-13 düzeyinin uyaransız ortamdaki düzeyine göre oranı**

#### ***SLIT ve FT Yanıt Durumlarına Göre IL-13 Düzeyi***

SLIT grubundaki yanıtli ve yanıtliş hastalara ait *Der p 1* ile uyarılmış ve uyarılmamış hücre kültürlerinde IL-13 düzeyi SLIT-yanıtli grupta median 1,04 (0,112-6,950) kat artmış iken SLIT-yanıtliş grupta median 1,51 (0,206 – 41,5) kat artmıştır. SLIT-yanıtli ve SLIT-yanıtliş grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p=0,108$ ).

Farmakoterapi-yanıtli grupta *Der p 1* ile uyarılmış hücrelerin sitokin düzeyi uyarılmamış hücre kültürlerindekiine göre 11,24 +/-10,36 artmıştır. Farmakoterapi-yanıtliş grupta bu oran 11,58 +/- 5,98 olup farmakoterapi-yanıtliş gruptan istatistiksel anlamlı farkı yoktur ( $p=0,700$ ).

SLIT yanıtli ve farmakoterapi yanıtli gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ( $p=0,133$ ). SLIT yanıtliş ve farmakoterapi yanıtliş gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ( $p=0,918$ ).



## V. TARTIŞMA

Günümüzde allerjik rinit ve astım tedavisinde sıklıkla kullanılan anti-inflamatuar, anti-mediator ve kurtarıcı ilaç tedavilerinin yanısıra allerjen spesifik immünoterapi yöntemleri başarı ile kullanılmaktadır. Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada ve cochrane metaanalizlerinde SLIT'in de klinik olarak etkin olduğu, subkütan yola göre daha güvenilir olduğu gösterilmiştir. SLIT'nin immünolojik etki mekanizmalarının son yıllarda yapılan çalışmalarda aydınlatılmaya başlanması ile birlikte bu immünoterapi yöntemi solunum yolları allerjik hastalıklarının tedavisinde daha sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. <sup>13,16,17,19,103,154,175,180</sup>. Ancak SLIT'nin tedavi süresi sonrasında süregelen etkinliği konusunda henüz yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada önerilen SLIT tedavi süresini tamamlayan hastalarda sonraki yıllardaki klinik, laboratuvar ve immünolojik etkinliğini standard farmakoterapi alan hastalar ile karşılaştırmalı araştırmayı amaçladık.

Bu çalışmada, ortalama  $4,7 \pm 2,2$  yıl öncesinde ortalama  $3,2 \pm 0,69$  yıl süre ile ev tozu akarına spesifik-SLIT almış olan 54 astım ve/veya rinitli çocuğun verileri retrospektif olarak incelendikten sonra, bu hastalar bir yıl süresince klinik, laboratuvar ve immünolojik bulguları açısından prospektif olarak izlenmiştir. Aynı zamanda bu gruba paralel olarak daha önce immünoterapi kullanmamış olan benzer yaş ve özelliklerde standard farmakoterapi alan 23 astım ve/veya rinitli çocuğun verileri de retrospektif incelenip, bu hastalarda prospektif olarak da bir yıl süresince takip edilmiştir. Prospektif izlem süresi sonrasında hastalar her iki grupta *tedaviye yanıtlı* ve *tedaviye yanıtız* olarak alt gruplara ayrılmıştır.

Klinik değerlendirmelerde semptom ve medikasyon skorları, ortalama günlük IKS dozu, ortalama yıllık IKS ve INS kullanım süreleri kaydedilmiştir. Solunum fonksiyon testi de yapılan hastalarda ayrıca yeni allerjenlere karşı duyarlılık gelişip gelişmediği, non-spesifik bronş aşırı duyarlılığı ve allerjen-spesifik nazal reaktivite, serum allerjen spesifik IgE ve total IgE düzeyleri ölçülmüştür. İmmünolojik olarak da her gruptan randomize olarak seçilen hastalardan uyarılmamış ve der p ve bet v ile uyarılmış periferik kan mononükleer hücre kültürü yapılmış ve kültür üst sıvılarından IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, TGF- $\beta$ , IL-10, IFN- $\gamma$  sitokinlerinin düzeylerine bakılmıştır.

### **Klinik veriler ve SLIT**

Retrospektif incelemelerde SLIT'den sonra yıllık ortalama inhale kortikosteroid kullanım süresi %70 oranında, ortalama günlük IKS dozu %54 oranında ve yıllık ortalama intranazal kortikosteroid kullanım süresi %83 oranında istatistiksel olarak anlamlı azaldığı

görüldü. Bilim Dalımızda daha önce yapılan bir çalışmada da ev tozu akarına duyarlı allerjik astımlı hastalarda 3 yıl SLIT tedavisi ile günlük ortalama IKS doz ve kullanım süresinin SLIT grubunda farmakoterapi grubuna göre belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, SLIT grubunda en az 6 ay inhale kortikosteroid bırakabilenlerin oranı %52,4 iken bu oran kontrol grubunda %9,1 olarak kalmıştır.<sup>10</sup> Benzer bir çalışmada da Di Rienzo ve arkadaşları 5 yıllık ev tozu akarına spesifik SLIT sonrasında astımlı çocuklarda astım hastalık derecesinde düzelme, IKS kullanımında azalma olduğunu bildirmişlerdir<sup>11</sup>.

Çalışmamızda, SLIT sonrası dönemde hastaların günlük ortalama IKS dozu ve yıllık ortalama IKS kullanım sürelerindeki azalmanın immunoterapi sonlandırıldıktan sonra günümüze kadar geçen sürede de devam ettiği görüldü. Günlük ortalama IKS doz, SLIT bitiminden sonra günümüze kadar %70 oranında azalmaya devam etmiştir. Bunun yanısıra günümüzdeki IKS ihtiyacındaki azalmanın SLIT grubunda FT grubuna göre daha belirgin olduğu görüldü. Bu konuda Di Rienzo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5 yıl SLIT alan astım ve rinitli çocukların tedavi sonlandırıldıktan sonra 5 yıl süre ile izleminde de çalışma sonunda inhale kortikosteroid kullanımında azalma olduğu görülmüş ve astımın derecelendirilmesinde iyileşme olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, tedavi sonunda ve toplam 10 yılın sonunda SLIT alan hastalarda astım hastalık derecesinde düzelme, inhale kortikosteroid kullanımında azalma olduğu görülmüştür.<sup>11</sup> Ayrıca erişkinlerde yapılan ve 13 yıl izlem süresi olan bir başka çalışmada 177 allerjik riniti ve intermittan astımı olan hastanın SLIT tedavisi kesildikten 5-6 yıl sonra semptom skorlarında ve bronş hiperreaktivitesinde gözlemlenen iyileşmenin halen devam ettiği rapor edilmiştir.<sup>229</sup> Sonuç olarak çalışmamızda SLIT'in tedavinin kesilmesini takip eden 4,7±2,2 yıllık dönemde de tedavi sırasında olduğu gibi IKS ihtiyacını azaltıcı etkisinin devam ettiği gösterilmiştir.

SLIT ve farmakoterapi grubundaki hastaların tedaviye verdikleri yanıtın değerlendirilmesi amacıyla yapılan skorlama sistemi, inhale kortikosteroid kullanımı, kurtarıcı ilaç tedavisine (inhale  $\beta$ -2agonist) ihtiyaç duyulup duyulmaması, gündüz ve gece semptomlarının sıklığı, solunum fonksiyon testlerindeki veriler kullanılarak gerçekleştirildi. SLIT grubunda skoru 2 ve 2'nin altında olan 37 kişi (%68,5) ise **tedaviye yanıtlı** (SLIT-yanıtlı), 3 ve 3'ün üzeri olan 17 kişi (%31,5) **tedaviye yanıtız** (SLIT-yanıtız) olarak kabul edildi. FT grubunda **tedaviye yanıtlı** hasta sayısı 15 iken (%65,2), **tedaviye yanıtız** hasta sayısı ise 9 (%39,1) olarak saptandı.

Retrospektif olarak elde edilen verilerden SLIT-yanıtlı ve SLIT-yanıtız grupta SLIT'in gerek kısa dönemde gerekse uzun dönemde IKS kullanım ihtiyacını azalttığı görüldü. SLIT-yanıtlı grupta, SLIT bitiminde IKS ihtiyacının %50'nin üzerinde azaldığı görüldü. SLIT

bitiminde kullanılan ortalama günlük İKS dozu %58 oranında azalırken buna benzer olarak İKS kullanılan sürenin de %52 oranında azaldığı saptandı. Bu grupta SLIT bitiminden günümüze kadar geçen sürede İKS kullanan hastalar %99 oranında İKS tedavisini kesebilmiştir.

SLIT, SLIT-yanıtsız grupta da İKS dozunun azalmasına yol açmıştır. Günlük ortalama İKS dozu, SLIT sonunda %21,3 oranında azalma gösterirken, tedavi sonundan günümüze kadar geçen süreçte %16,5 oranında azalmaya devam etmiş olup, toplamda %34,3 oranında istatistiksel olarak anlamlı azalmaya neden oldu. Buna paralel olarak incelendiğinde benzer süreçte izlem sonunda, farmakoterapi yanıtsız grupta, günlük ortalama İKS dozunda %30,5 oranında görülen azalma SLIT-yanıtsız grubun aksine istatistiksel olarak anlam ifade etmedi. Bu sonuçlarla, SLIT'in başarısının değerlendirilmesinde başlangıç İKS dozunun önemli ölçüde belirleyici olduğu düşünüldü. İzlem sonunda SLIT-yanıtsız hastaların İKS ihtiyacının farmakoterapi-yanıtsız gruba oranla daha az olduğu ortaya çıkmıştır. Bununla beraber, SLIT-yanıtsız grupta dahi SLIT'in günlük ortalama İKS dozunu azalttığı görüldü.

Yıllık ortalama İKS kullanılan ay sayısı SLIT bitiminde %13 olarak azalmışken SLIT bitiminden sonra günümüze kadar geçen süreçte %42 oranında azalma olduğu görüldü. Günümüzde İKS kullanılan süre, tedavi öncesine göre toplamda %63 oranında azaldı. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır. Farmakoterapi grubunda ise bu oran %11 olarak belirgin olarak düşüktür. SLIT, SLIT-yanıtlı hastalarda İKS kullanımını tamamen ortadan kaldırmış, SLIT-yanıtsız olduğunu saptadığımız hastalarda da kullanılan günlük ortalama İKS dozu ve yıllık ortalama İKS kullanım süresi bakımından yarar sağlamıştır.

SLIT'in çocuklarda allerjik rinit üzerine klinik etkisi bir çok çalışmada gösterilmiştir. Çift-kör plasebo-kontrollü çalışmaların irdelendiği bir meta analizde 3 ve 18 yaş arası çocuklarda SLIT sonrasında semptom ve medikasyon skorlarında ciddi azalmalar olduğu gösterilmiştir.<sup>233</sup> Erişkinlerde yapılan SLIT'in allerjik rinitteki uzun dönem etkinliğinin araştırıldığı bir başka çalışmada, ev tozu akarına duyarlı hastalara 2 ya da 3 yıl SLIT uygulanmış, ardından bu hastalar 3 yıl süre ile izlenmiştir. Sonuçta semptom skorunda belirgin azalma saptanmıştır.<sup>234</sup> Bizim çalışmamızda da hem SLIT hem de farmakoterapi gruplarında yıllık ortalama İKS kullanılan ay sayısı ilerleyen yıllar içerisinde azalmıştır. İzlem sonundaki dönemde SLIT grubunun yıllık ortalama İKS kullanım ay sayısı farmakoterapi grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulundu. Benzer olarak izlem sonunda SLIT-yanıtlı grubun İKS kullanım ihtiyacı farmakoterapi-yanıtlı grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı. Buna karşın izlem sonunda SLIT-yanıtsız ve farmakoterapi-yanıtsız gruplar arası yıllık İKS kullanım süresi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

sonuçlarla bizim çalışmamızda SLIT'nin tedavinin kesilmesini takip eden yıllarda da, allerjik rinitte INS medikasyon ihtiyacını düşürdüğü göstermektedir.

### **Laboratuvar sonuçları ve SLIT**

Çalışmamızda SLIT ve farmakoterapi gruplarında yer alan hastaların hem izlem başlangıcında, hem de izlem sonunda solunum fonksiyon test parametrelerinde istatistiksel fark saptanmadı. SLIT grubundaki hastaların tedaviye yanıtlarına göre karşılaştırılmalarında yanıtı olmayan hastalarında SLIT öncesinde FEF<sub>25-75</sub> değerinin istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu tespit edildi. İzlem süresi sonunda SLIT-yanıtı olmayan grubun FEF<sub>25-75</sub> değerinin SLIT-yanıtlı gruba paralel bir seyir izlediği saptandı. İki grup arasında FEF<sub>25-75</sub> değerinde görülen fark, yıllar içerisinde değişmedi. Ancak farmakoterapi grubunun yanıtlı ve yanıtı olmayan karşılaştırılmasında, hastalarının başlangıç FEF<sub>25-75</sub> değerleri arasında fark yok iken yıllar içerisinde farmakoterapi-yanıtı olmayan grupta FEF<sub>25-75</sub> değerinin düştüğü (başlangıçta ortalama  $86 \pm 17$  iken son yılda ortalama  $78 \pm 21$ ), izlem sonunda farmakoterapi-yanıtlı ve farmakoterapi-yanıtı olmayan grup arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu görüldü. Bu sonuçlara dayanarak SLIT'nin, özellikle tedaviye yanıtı olmayan hastalarda uzun dönemde küçük hava yollarında koruyucu etki gösterdiği düşünüldü. Kısa dönemde ise FEF<sub>25-75</sub> değerinde artışa neden olmuştur. SLIT-yanıtı olmayan hastalarda SLIT öncesi, FEF<sub>25-75</sub> değeri, ortalama  $79 \pm 19$  iken SLIT bitiminde ortalama  $88 \pm 24$  seviyelerinde olmuştur. Tedavi bitiminden sonra FEF<sub>25-75</sub> değerinde düşüş olsa da (izlem sonu FEF<sub>25-75</sub> değeri ortalama  $81 \pm 26$ ) çok daha az İKS kullanımına rağmen tedavi öncesindeki değerden daha yüksektir. Dört yüz tıp öğrencisinin alındığı bir çalışmada çocukluk çağında astım, anket ile sorgulanmış ve öğrenciler üç ayrı gruba ayrılmıştır. Çocukluk çağında astımı olup son 5 yıldır semptomsuz olanlar remisyon grubunu, hiç astımı olmamış kişiler kontrol grubunu, dermatit, egzema gibi hastalığı olup IgE düzeyi yüksek olan fakat astımı olmayanlar atopi grubunu oluşturmuşlardır. Bu çalışmada remisyonunda olanların FEF<sub>25-75</sub> değeri hem kontrol hem de atopi grubuna göre düşük çıkmıştır. Remisyondaki grubunda bronş hiperreaktivitesi olanların bronş hiperreaktivitesi olmayanlara göre hastalık süresinin (hastalık başlangıcı ile remisyon girme arasındaki süre) daha uzun ve yaşlarının daha yüksek olduğu, FEF<sub>25-75</sub> değerinin istatistiksel olarak gösterilemeyeceği de daha düşük olduğu bildirilmiştir.<sup>243</sup> Hastaların remisyonunda iken bronş obstruksiyonun semptomsuz dahi olsa sürdüğü gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da SLIT-yanıtı olmayan gruptaki hastaların SLIT-yanıtlı gruptaki hastalara göre bronş hiperreaktivitesi daha yüksek ve FEF<sub>25-75</sub> değerleri daha düşük saptandı. Buna benzer olarak izlem sonunda farmakoterapi-yanıtı olmayan gruptaki hastaların bronş hiperreaktivitesi farmakoterapi-yanıtlı hastalara göre daha yüksek ve FEF<sub>25-75</sub> değeri daha düşük bulundu.

Bunun yanısıra, SLIT bitiminden sonra günümüze kadar geçen sürede %FVC değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak artmışken farmakoterapi grubunda da izlem süresi sonucunda %PEF değerinin arttığı görüldü.

Çalışmamızda, SLIT bitiminde serum total IgE düzeyinin azaldığı gözlemlendi. SLIT grubunda özellikle SLIT-yanıtlı grupta, SLIT bitiminde düşen serum total IgE düzeyinin izlem sonuna kadar düşük olarak seyrettiği görüldü. Farmakoterapi grubunda ise serum total IgE düzeyinde yıllar içerisinde değişiklik olmadığı izlendi. SLIT'in total IgE düzeyi üzerinde etkisi konusunda farklı görüş bildiren çalışmalar mevcut olup Di Rienzo ve arkadaşlarının çalışmasında total IgE düzeyi SLIT kesildikten sonra değişmemiş, toplam 10 yıllık izlem süresinde kontrole ve kendi içinde fark yaratacak değişiklik göstermemiştir.<sup>11</sup> Bölümümüzde Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da 3 yıl SLIT kullanımının serum total IgE üzerine etkisi gösterilememiştir<sup>10</sup>.

SLIT'in allerjen spesifik IgG4 düzeyini yükselttiği plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>244-245</sup>. Spesifik IgE cevabı üzerine ise daha sınırlı bilgi mevcuttur.<sup>246</sup> Bilim dalımızda yürütülen bir çalışmada Bahçeciler ve arkadaşları 6 ve 12 ay süre ile SLIT kullanımının ev tozu akarı duyarlı astımlı çocuklarda allerjene özgü IgE yanıtını baskıladığını ve IgA yanıtını ise uyardığını göstermiştir.<sup>222</sup> Bizim çalışmamızda SLIT ve farmakoterapi gruplarında spesifik IgE düzeyleri birbirinden farklı bulunmazken sadece farmakoterapi-yanıtsız grupta farmakoterapi-yanıtlı gruba göre Der p spesifik IgE düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Daha önce yapılan çalışmalarda allerjen spesifik immünoterapinin IL-10 aracılığıyla, IgG4 ve IgA'yı indükleyerek prik deri testinde erken ve geç dönemlerde cilt reaktivitesini azalttığı ve bu azalmanın semptom şiddeti ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.<sup>247-248</sup> Bizim çalışmamızda prik deri testinde cilt reaktivitesinde SLIT grubunda tedavi bitiminden sonra hafif bir artış olmakla birlikte tedavi öncesi döneme göre belirgin bir fark oluşmamıştır. Benzer olarak farmakoterapi grubunda da ev tozu akarına karşı ciltteki reaktivitede değişiklik olmadı.

Yeni sensitizasyon gelişimi açısından, çalışmamızda SLIT ve farmakoterapi grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi. Hastalar tedaviye yanıt açısından da değerlendirildiğinde gruplar arasında herhangi bir fark gözlemlenmedi. Marogna ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 511 allerjik rinit ve veya astımlı çocukta 3 yıllık SLIT sonrasında SPT ile saptanan yeni sensitizasyon gelişimi SLIT grubunda %5,9 iken kontrol grubunda %38 olarak bulunmuştur.<sup>235</sup> Ancak, Di Rienzo ve arkadaşlarının 10 yıllık

çalışmasında da yeni sensitizasyon açısından kontrol ve SLIT grubu arasında fark bulunamamıştır.<sup>11</sup>

### **İmmunolojik analizler ve SLIT**

Sublingual immunoterapinin immunolojik etki mekanizmaları çeşitli çalışmalarda tanımlanmıştır. SLIT regülatuar T hücre gelişimini indüklemekte, buna bağlı olarak üretilen IL-10 ve TGF- $\beta$  gibi supresör sitokinler gerek Th1 gerekse Th2 tipi immün yanıtı ve sitokin üretimini baskılamakta, buna bağlı olarak da mast hücresi, bazofil, eozinofil ve endotel gibi efektör hücre fonksiyonlarını engellemektedir. Ayrıca B lenfositleri üzerine de etki ederek allerjen spesifik IgE üretimini baskımlarken, IgE ile yarışa giren IgG1, IgG4, IgA tipi blokan antikor üretimine yol açmaktadır. T hücre proliferatif yanıtı azalırken , periferik ortamda T hücre yanıtıslığı (anerji) oluşmaktadır.<sup>214-216</sup>

SLIT'nin immünolojik olarak değerlendirildiği çalışmalarda genellikle tedavi öncesi ve sırasındaki veriler değerlendirilmiştir. Biz çalışmamızda retrospektif olarak bilgilerine ulaştığımız hastaların tedaviye verdikleri yanıtı göre sınıflandırdıktan sonra prospektif olarak takip edip bu hastaların bir kısmından immünolojik değerlendirmeler için periferik kan mononükleer hücre izolasyonu yapıldı. Daha sonra uyaranlı (Der p-1) ve uyaransız ortamlarda lenfosit hücre kültürlerini gerçekleştirildi. Bu bağlamda Th1 sitokinlerinden IFN- $\gamma$ , Th2 sitokinlerinden IL-4, IL-5, IL-13, Th17 sitokini IL-17 ve regülatuar T hücre sitokinlerinden IL-10 ve TGF- $\beta$  seviyelerine ELISA ve Luminex multiplex yöntemleriyle çalışılmıştır.

Yukarıda bahsedilen bu çalışmaların verileri SLIT'nin farklı dönemlerinde yapılmış olması ve periferik kan mononükleer hücre kültürlerinde kullanılan uyarıcı dozu konusunda farklılıklar olması nedeniyle değişkenlikler göstermektedir. Cosby ve arkadaşları ev tozu akarı duyarlı bir gruba hastaya SLIT uygulamış ve tedavinin 6. ayında 3 farklı dozda (0,4  $\mu$ g/ml, 1  $\mu$ g/ml, 10  $\mu$ g/ml) Der p 1 uyarıcı ile yaptıkları periferik kan mononükleer hücre kültürlerinden elde edilen kültür üstsıvısı sitokin ölçümlerinde kullanılan Der p 1 dozu ile ilişkili değiştiğini bildirmişlerdir. Der p 1 düşük dozda (0,4  $\mu$ g/ml) kullanıldığında IL-10 salınımı artarken, IFN- $\gamma$  salınımı azalmıştır. Der p, 10  $\mu$ g/ml gibi yüksek bir dozda kullanıldığında ise IL-10 salınımı azalmış, IFN- $\gamma$  salınımını artırmıştır.<sup>249</sup>

Huş ağacı duyarlı hastalara verilen SLIT'in etkinliğini araştırmak için yapılan başka bir çalışmada da tedavinin 4. haftasında IL-10 ve FoxP3 mRNA düzeyinin arttığı, IL-4 ve IFN- $\gamma$  mRNA düzeylerinin azaldığı görülmüştür. Tedavinin 52. haftasında ise IFN- $\gamma$  düzeyi artmış, IL-4 ve IL-10 ve FoxP3mRNA düzeyleri azalmıştır. TGF- $\beta$  düzeyi ise hiç değişmemiştir.<sup>250</sup> Bahsedilen bu çalışmaların hepsi immünoterapi devam ederken yapılmış olup tedavini değişik zamanlarında farklı sitokin yanıtlarını bildiren çalışmalardır.

Çalışmamızda SLIT ve farmakoterapi grubu hastalarının sitokin sonuçları kesitsel olarak değerlendirilebilmiş, günümüz sonuçları, tedavi öncesi ve SLIT bitişine ait sitokin sonuçları ile karşılaştırılmamıştır. Farmakoterapi grubunda TGF- $\beta$  düzeyi, SLIT grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Der p-1 ile uyarılan TGF- $\beta$  düzeyinin SLIT-yanıtsız hastalarda, SLIT-yanıtlı olanlara göre yüksek olduğu saptanmıştır. TGF- $\beta$ , T hücreler üzerinde supresif etkili bir sitokin olduğu kadar astım patogenezinde önemi olan bir sitokindir.<sup>251</sup> Astımlı hastaların bronşlarında fibroblastları uyarak kollajen ve fibronektin gibi ekstrasellüler matriks proteinlerini artırır.<sup>252-253</sup> Öte yandan TGF- $\beta$  myofibroblastları indükleyerek subepitelial fibrozis üzerinde de etkili olur. Eozinofilik hava yolu enflamasyonu olan ciddi astımlı olgularda TGF- $\beta$  düzeyinin hava yollarında arttığı gösterilmiştir.<sup>254</sup> Çalışmamızda uzun dönemde TGF- $\beta$  seviyesinin farmakoterapi grubunda SLIT grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olması havayollarında süregelen remodelling'in bir göstergesi olduğu düşünüldü.

Bizim çalışmamızda IL-10 seviyesinde SLIT ve farmakoterapi grupları arasında istatistiksel olarak fark gösterilemese de SLIT grubunda, der p-1 ile uyarılan hücre kültürlerinde IL-10 seviyesi farmakoterapi grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur. IL-10 düzeyi hakkında SLIT'in farklı dönemlerinde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çimen polen duyarlılığı olan hastalarda SLIT'in etkinliğini göstermek için yapılan bir çalışmada 1. aydaki IL-10 mRNA ekspresyonu artmışken, 1. yılın sonunda IL-10, TGF- $\beta$  mRNA ekspresyonları azalmış, hatta bazal değerlerin altına indiği görülmüştür.<sup>251</sup> Bizim çalışmamızda IL-10 seviyelerinde gerek tedavi gruplarında gerekse tedaviye yanıt açısından grupların karşılaştırılmasında istatistiksel fark görülememesinin nedeni SLIT'ye başlama süresinin neredeyse ortalama 7 yıl üzerinde olmasına bağlanmıştır.

IL-17 sitokini, IL-6 ve IL-11 gibi proenflamatuar sitokinlerin yapımını indükleyen ve allerjik astım ve rinitin enflamatuar yanıtında önemli rol oynayan önemli bir sitokindir. SLIT sırasında allerjik rinitli olgularda IL-17 düzeyinin semptom ve medikasyon skoru ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>255</sup>. Çalışmamızda Der p-1 ile uyarılan hücre kültürlerinde IL-17 düzeyi açısından, SLIT ve farmakoterapi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Tedaviye verilen cevaba göre yapılan grup içi karşılaştırmalarda fark bulunmazken, gruplar arası karşılaştırmada Der p-1 uyarılı ortamda IL-17 düzeyinin farmakoterapi yanıtsız grupta SLIT yanıtsız gruba göre yüksek olduğu gözlemlendi, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Çalışmamızda istatistiksel olarak gösterilemese de uyarılı ortamda SLIT grubunda ölçülen IFN- $\gamma$  düzeyinin farmakoterapi grubuna oranla yüksek olduğu saptanmıştır. Cosmi ve

arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Der p 1 duyarlı astım ve rinitli bir grup hastaya SLIT verilmiş, bir grup hastaya ise tedavi verilmemiştir. Tedavinin 6. ayında tedavi alan ve almayan her iki hasta grubundan periferik mononükleer hücreler izole edilmiş ve Der p-1 uyararı ile hücre kültürü yapılmıştır. IFN- $\gamma$  düzeyi SLIT grubundaki hastalarda tedavinin 6. ayında SLIT almayan hastalara göre yüksek saptanmıştır.<sup>249</sup>

Allerjik hastalıkların günümüzde allerjenden kaçınma önlemleri ve gerektiğinde anti-inflamatuar, anti-mediatör, kurtarıcı ilaçlar ve son dönemlerde de kullanıma giren anti-IgE monoklonal antikör tedavilerine yanıtları oldukça başarılıdır. Ancak tedavinin kesilmesini takip eden süreçlerde hastalık bulgu ve belirtilerinin tekrarlaması allerjik hastalıkların altta yatan immüno-patogenezi hedefleyen, temelde de immün tolerans indüklenmesini amaçlayan allerjene spesifik immünoterapi girişimlerinin geliştirilmesine ve yaygın ve kullanılmasına ihtiyaç doğurmuştur. Biz bu çalışmamızda klinik ve immünolojik etkinliğinin yanı sıra, güvenilirliği de çeşitli çalışmalarda gösterilen ve 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından da konvansiyonel yol olarak da bilinen subkütan immünoterapiye alternatif olarak gösterilen SLIT'nin tedavi bitiminden sonraki süredeki klinik ve immünolojik etkinliğini araştırdık.



## VI. SONUÇLAR

- Bu çalışmada standart farmakoterapi (FT) olarak inhale kortikosteroid (IKS) veya buna ek olarak 3 yıl süreyle allerjene özgü sublingual immunoterapi (SLIT) almış olan ev tozu akarına (der p) duyarlı astım ve/veya rinitli çocukların tedavi sonlandıktan ortalama  $4,7\pm 2,2$  yıl sonraki klinik, laboratuvar ve immunolojik durumları değerlendirilmiştir.
- Adolesan dönem ve tedaviye uyumdan kaynaklanacak sorunları dışlamak amacıyla bu olgular inhale kortikosteroid kullanımı, kurtarıcı ilaç tedavisine (inhale  $\beta$ -2agonist) ihtiyaç duyulup duyulmaması, gündüz ve gece semptomlarının sıklığı, solunum fonksiyon testlerindeki verilerden oluşan objektif bir skorlama sistemi gözetilerek tedaviye yanıtı ve yanıtı olarak değerlendirildi.
- SLIT tedavisi bitiminde hastaların günlük ortalama IKS dozu ve yıllık ortalama IKS kullanım sürelerinde anlamlı azalma saptanmıştır. SLIT sonlandırıldıktan sonra günümüze kadar geçen sürede ( $4,7\pm 2,2$  yıl) de bu azalmanın devam ettiği görülmüştür. Öte yandan IKS doz ve süresinde benzer bir azalma FT grubunda da gözlemlendi. Ancak başlangıca göre günümüzdeki IKS ihtiyacındaki azalmanın SLIT grubunda FT grubuna göre anlamlı belirgin olduğu görüldü. Bunlara ek olarak SLIT-yanıtı kabul edilen olgularda dahi IKS ihtiyacının FT grubuna göre anlamlı düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca astım tedavisindeki başarıyı değerlendirmek açısından IKS tedavisinin son bir yılda kesilebildiği olgular SLIT grubunda FT grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Öte yandan SLIT alan hastaların IKS ihtiyacındaki azalmaya paralel olarak astım semptom skorları ve görsel astım skorları, astım kontrol testi puanları da azalmıştır. Sonuç olarak SLIT tedavisinin allerjik astımda IKS ihtiyacını azaltmada etkin olduğu ve bu etkinliğin tedavi sonlandırıldıktan  $4,7\pm 2,2$  yıl sonra da devam ettiği gösterilmiştir.
- İntranazal steroid (INS) kullanım süresi hem SLIT hem de farmakoterapi gruplarında ilerleyen yıllar içerisinde azalmıştır. İzlem sonundaki dönemde SLIT grubunun yıllık ortalama INS kullanım süresi FT grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulundu. SLIT tedavisinin allerjik rinitte INS ihtiyacını azaltmada etkin olduğu ve bu etkinliğin tedavi sonlandırıldıktan  $4,7\pm 2,2$  yıl sonra da devam ettiği gösterilmiştir.
- Solunum fonksiyonu parametrelerinden küçük havayollarının göstergesi olan FEF%25-75 değerinin yıllar içerisinde farmakoterapi-yanıtı grupta anlamlı olarak

düştüğü ancak SLIT grubunda ise değişmediği gösterilmiştir. SLIT'in uzun dönemde solunum fonksiyonları üzerine koruyucu etkisinin olduğu düşünölmüştür.

- Başlangıç günlük ortalama IKS dozu yüksek ve başlangıç FEF%25-75 değerin düşük olan hastalarda uzun dönemde IKS tedavisinin kesilemediği saptanmıştır. Bu parametrelerin SLIT tedavisinin IKSyi kesmedeki başarısını etkilediğini düşünölmüştür.
- SLIT tedavi bitiminden 4,7±2,2 yıl sonra serum total IgE düzeyinde anlamlı düşüş sağlamıştır. SLIT ile serum IgE düzeyinde sağladığı azalma uzun dönemde de kalıcı olmaktadır.
- Hastalarımızın Der p-1 ile uyarılmış periferik kan mononökleer hücre kültüründen elde edilen kültür üst sıvılarında TGF-β düzeyi FT grubunda SLIT grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Uzun dönemde saptanan yüksek TGF-β seviyesinin havayollarında süregelen remodelling'in bir göstergesi olduğu düşünölmüştür.

## VII. KAYNAKLAR

1. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: S1-53.
2. Kelly HW, Heidarian-Raissy H. The use of inhaled corticosteroids in children with asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002; 2: 133-143.
3. Holt PG. A potential vaccine strategy for asthma and allied atopic diseases during early childhood. *Lancet* 1994; 344: 456-458.
4. Durham SR, Till SJ. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 157-164.
5. Moller C, Dreborg S, Lanner A, et al. Oral immunotherapy of children with rhinoconjunctivitis due to birch pollen allergy. *Allergy* 1986; 41: 271-279
6. Mosbech H, Dreborg S, Madsen F, et al. High dose grass pollen tablets used for hyposensitization in hay fever patients: one year double blind placebo controlled study. *Allergy* 1987; 42: 451-455.
7. Taylor G, Shivalkar E. Changes in nasal airways resistance on antigenic challenge in allergic rhinitis. *Clin Allergy* 1971; 1: 63-73.
8. Crimi E, Voltolini S, Troise C, Gianiorio P, Crimi P, Brusasco V, Negrini AC. Local immunotherapy with *Dermatophagoides* extract in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 721-728.
9. Tari MG, Mancino M, Monti G. Immunotherapy by inhalation of allergen in powder in house dust allergic asthma: a double blind study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1992; 2: 59-67.
10. Ozdemir C, Yazici D, Gocmen I, Yesil O, Aydogan M, Semic-Jusufagic A, Bahceciler NN, Barlan I. Efficacy of long-term sublingual immunotherapy as an adjunct to pharmacotherapy in house dust mite-allergic children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 508-515
11. Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:206-10.
12. Malling H, Weeke B eds. Immunotherapy. Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 1993;48(Suppl 14):9-35

13. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ eds. World Health Organization Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutical vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998;53:1–42.
14. Malling HJ, Abreu-Nogueira J, Alvarez-Cuesta E, Bjorksten B, Bousquet J, Caillot D et al. EAACI Position Paper on local immunotherapy. *Allergy* 1998;53:933–944.
15. Bousquet J, Van Cauwenberge P eds. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(Suppl 5):S147–S334.
16. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;86:8–160.
17. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:558-62.
18. 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; 61:166-72.
19. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD001186.
20. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Crit Care Med*. 2000 Oct; 162:1403-6
21. Howard TD, Postma DS, Jongepier H, Moore WC, Koppelman GH, Zheng SL, Xu J, Bleecker ER, Meyers DA. Association of a disintegrin and metalloprotease 33 (ADAM33) gene with asthma in ethnically diverse populations. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:717-22.
22. Zhang Y, Leaves NI, Anderson GG, Ponting CP, Broxholme J, Holt R, Edser P, Bhattacharyya S, Dunham A, Adcock IM et al. Positional cloning of a quantitative trait locus on chromosome 13q14 that influences immunoglobulin E levels and asthma. *Nat Genet* 2003; 4:181-6.
23. Blumenthal MN, Ober C, Beaty TH, Bleecker ER, Langefeld CD, King RA, Lester L, Cox N, Barnes K, Togias A, Mathias R, Meyers DA, Oetting W, Rich SS; CSGA. Genome scan for loci linked to mite sensitivity: the Collaborative Study on the Genetics of Asthma (CSGA). *Genes Immun* 2004;5:226-31.
24. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989; 320:271-7.

25. 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;120:1139-45
26. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999; 54:268-72.
27. Ponsonby AL, Gatenby P, Glasgow N, Mullins R, McDonald T, Hurwitz M. Which clinical subgroups within the spectrum of child asthma are attributable to atopy? *Chest* 2002;121:135-42.
28. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133-138
29. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. MAS Group. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001;322:390-395
30. Gern JE, Busse WW. Relationship of viral infections to wheezing illnesses and asthma. *Nat Rev Immunol* 2002;2:132-138
31. Valenta R, Kraft D. Recombinant allergen molecules: tools to study effector cell activation. *Immunol Rev* 2001; 179:119-127
32. Behrman: Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed. Part 14 Chapter 130
33. Hammad H, Lambrecht BN Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma. *Nat Rev Immunol* 2008; 8:193–204
34. Ito T, Wang YH, Duramad O et al TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper
35. Runswick S, Mithell T, Davies P, Robinson C, Garrod DR. Pollen proteolytic enzymes degrade tight junctions. *Respirology*. 2007; 12: 834-42
36. Shakib F, Ghaemmaghami AM, Sewell HF The molecular basis of allergenicity. *Trends Immunol* 2008; 29:633-642
37. Sandor F, Buc M Toll-like receptors. I. Structure, function and their ligands. *Folia Biol* 2005; 51:148–157
38. Sandor F, Buc M Toll-like receptors. II. Distribution and pathways involved in TLR signalling. 2005; *Folia Biol* 51:188–197
39. Sandor F, Buc M Toll-like receptors. III. Biological significance and impact for human medicine. *Folia Biol* 2005; 51:198–203
40. Suarez CJ, Parker NJ, Finn PW Innate immune mechanism in allergic asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8:451–459

41. Trompette A, Divanovic S, Visintin A et al Allergenicity resulting from functional mimicry of a Toll-like receptor complex protein. *Nature* 2009; 457:585–588.
42. Viriyakosol S, Kirkland T, Soldau K et al MD-2 bind to bacterial lipopolysaccharide. *J Endotoxin Res* 2000; 6:489–491
43. Berger P, Perng DW, Thabrew H et al (2001) Tryptase and agonists of PAR-2 induce the proliferation of human airways smooth muscle cells. *J Appl Physiol* 91:1372–1379
44. Kiss A, Montes M, Susarla S et al A new mechanism regulating the initiation of allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:334–342
45. Holgate ST, Polosa R Treatment strategies for allergy and asthma. *Nat Rev Immunol* 2008; 8:218–230
46. Liu FT (2005) Regulatory roles of galectins in the immune response. *Int Arch Allergy Immunol* 136:385–400
47. Gould HJ, Sutton BJ IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol* 2008; 8:205–217
48. 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.
49. Broide DH. Inflammatory cells: Structure and function. In: *Basic and Clinical Immunology*. 7th ed Connecticut 1991; 141-153.
50. Ito T, Wang YH, Duramad O et al TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand. *J Exp Med* 2005; 202:1213–1223
51. Barnes PJ Role of GATA-3 in allergic diseases. *Curr Mol Med* 2008; 8:330–334
52. Barnes PJ Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol* 2008; 8:183–192
53. Kay AB The role of T lymphocytes in asthma. *Chem Immunol Allergy* 2006; 91:5975
54. Imboden JB. T lymphocytes and natural killer cells. In: Sites DP, Terr AI, Parslow TG. *Medical Immunology* 9<sup>th</sup> ed Connecticut, Prentice-Hall International 1997: 130-145
55. Corry DB, Kheradmand F. Induction and regulation of the IgE response. *Nature* 1999; 402: B18-23.
56. Corrigan, C. Jand Kay, A. B. (1990). CD4 T-lymphocyte activation in acute severe asthma. Relationship to disease severity and atopic status. *Am. Rev. Respir. Dis.* 141, 970–977.

57. Reisinger, J., Triendl, A., Kuchler, E., Bohle, B., Krauth, M. T., Rauter, I., Valent, P., Koenig, F., Valenta, R., Niederberger, V. (2005). IFN-gamma-enhanced allergen penetration across respiratory epithelium augments allergic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 115:973–981.
58. 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
59. 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
60. Powrie F, Correa-Oliveira R, Mauze S, Coffman RL. Regulatory interactions between CD45RB<sup>high</sup> and CD45RB<sup>low</sup> CD4<sup>+</sup> T cells are important for the balance between protective and pathogenic cell-mediated immunity. *J Exp Med* 1994; 179:589–600.
61. Shevach EM. Certified professionals: CD4(+)CD25(+) suppressor T cells. *J Exp Med* 2001; 193:F41–6.
62. Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Wuthrich B, Blaser K. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest* 1998; 102:98–106.
63. Weiner HL. Induction and mechanism of action of transforming growth factor-beta-secreting Th3 regulatory cells. *Immunol Rev* 2001;182:207–214.
64. Lee JH, Yu HH, Wang LC. The levels of CD4+CD25+ regulatory T cells in paediatric patients with allergic rhinitis and bronchial asthma. *Clin Exp Immunol* 2007;148:53–63
65. C, Muller C, Kubach J et al. Human CD25+ regulatory T cells: two subsets defined by the integrins alpha 4 beta 7 or alpha 4 beta 1 confer distinct suppressive properties upon CD4+ T helper cells. *Eur J Immunol* 2004;34:1303–1311.
66. Wei J, Duramad O, Perng OA, Reiner SL, Liu YJ, Qin FX. Antagonistic nature of T helper 1/2 developmental programs in opposing peripheral induction of Foxp31 regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:18169–74.
67. Mantel PY, Kuipers H, Boyman O et al. GATA3-driven Th2 responses inhibit TGF-beta1-induced FOXP3 expression and the formation of regulatory T cells. *PLoS Biol* 2007; 5:e329.
68. Onishi Y, Fehervari Z, Yamaguchi T, Sakaguchi S. Foxp31 natural regulatory T cells preferentially form aggregates on dendritic cells in vitro and actively inhibit their maturation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105:10113–8
69. Sakaguchi S, Powrie F. Emerging challenges in regulatory T cell function and biology. *Science* 2007; 317:627–9.

70. Ito T, Hanabuchi S, Wang YH et al. Two functional subsets of FOXP31 regulatory T cells in human thymus and periphery. *Immunity* 2008; 28:870–80.
71. Gehlhar K, Schlaak M, Becker W, Bufe A. Monitoring allergen immunotherapy of pollen-allergic patients: the ratio of allergen-specific IgG4 to IgG1 correlates with clinical outcome. *Clin Exp Allergy* 1999;29 (4):497–506.
72. Wachholz PA, Durham SR. Induction of blocking IgG antibodies during immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1171–1174.
73. Jakobsen CG, Bodiger U, Poulsen LK, Rogeen EL. Vaccination for birch pollen allergy: comparison of the affinities of specific immunoglobulins E, G1, and G4 measured by surface plasmon resonance. *Clin Exp Allergy* 2005;36:193–198.
74. Akdis C, Blaser K, Akdis M. Genes of tolerance. *Allergy* 2004;59:897–913.
75. Blaser K, Akdis C. Interleukin 10, T regulatory cells and specific allergy treatment. *Clin Exp Allergy* 2004;34:328–331.
76. Akdis C, Joss A, Akdis M, Blaser K. Mechanisms of IL10 induced T cell inactivation in allergic inflammation and normal response to allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;124:180–182.
77. Kriegel MA, Lohmann T, Gabler C, Blank N, Kalden JR, Lorenz HM. Defective suppressor function of human CD41CD251 regulatory T cells in autoimmune polyglandular syndrome type II. *J Exp Med* 2004; 199:1285–91.
78. Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A et al. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF alpha therapy. *J Exp Med* 2004; 200:277–85.
79. Kingsley CI, Karim M, Bushell AR, Wood KJ. CD251CD41 regulatory T cells prevent graft rejection: CTLA-4- and IL-10-dependent immunoregulation of alloresponses. *J Immunol* 2002; 168:1080–6.
80. Curiel TJ, Coukos G, Zou L et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med* 2004; 10:942–9.
81. Belkaid Y, Piccirillo CA, Mendez S, Shevach EM, Sacks DL. CD41CD251 regulatory T cells control *Leishmania* major persistence and immunity. *Nature* 2002; 420:502–7.
82. Ling EM, Smith T, Nguyen XD et al. Relation of CD41CD251 regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease. *Lancet* 2004; 363:608–15.



83. Grindebacke H, Wing K, Andersson AC, Suri-Payer E, Rak S, Rudin A. Defective suppression of Th2 cytokines by CD4CD25 regulatory T cells in birch allergies during birch pollen season. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:1364–72.
84. Gambineri E, Torgerson T, Ochs H. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked inheritance (IPEX), a syndrome of systemic autoimmunity caused by mutations of Foxp3, a critical regulator of T cell homeostasis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:430–435.
85. Akdis M, Verhagen J, Taylor A 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; 199:1567–75.
86. Lin YL, Shieh CC, Wang JY. The functional insufficiency of human CD4+CD25 high T-regulatory cells in allergic asthma is subjected to TNF-alpha modulation. *Allergy* 2008; 63:67–74.
87. Hartl D, Koller B, Mehlhorn AT et al. Quantitative and functional impairment of pulmonary CD4+CD25+hi regulatory T cells in pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1258–66.
88. Stockinger B, Veldhoen M Differentiation and function of Th17 T cells. *Curr Opin Immunol* 2007; 19:281–286
89. 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
90. 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
91. Wang YH, Liu YJ (2008) The IL-17 cytokine family and their role in allergic inflammation. *Curr Opin Immunol* 20:697–702
92. Barnes PJ (2008a) Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol* 8:183–192
93. Spolski R, Leonard WJ (2008) Interleukin-21: basic biology and implications for cancer and autoimmunity. *Ann Rev Immunol* 26:57–79
94. Dragon, S., Saffar, A.S., Shan, L. and Gounni, A.S. IL-17 attenuates the anti-apoptotic effects of GM-CSF in human neutrophils. *Mol. Immunol.*, 2008;**45**, 160-8.
95. Bullens, D.M., Truyen, E., Coteur, L., Dilissen, E., Hellings, P.W., Dupont, L.J. and Ceuppens, J.L. IL-17 m RNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx? 2006; *Respir. Res.*,**7**, 135.

96. Amin K, Ludviksdottir D, Janson C et al. Inflammation and structural changes in the airways of patients with atopic and nonatopic asthma. BHR Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;162:2295-2301.
97. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; **160**:1001-1008.
98. Gibson PG, Simpson JL, Saltos N. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin- 8. *Chest* 2001;119:1329-1336.
99. Gold DR, Fuhlbrigge AL. Inhaled corticosteroids for young children with wheezing. *N. Engl. J. Med.* 2006;354: 2058-2060.
100. Vercelli D, Geha RS. Regulation of IgE synthesis: from the membrane to the genes. *Springer Semin Immunopathol* 1993; 15: 5-16
101. 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
102. Gould HJ, Sutton BJ IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol* 2008; 8:205–217
103. Holgate ST, Polosa R (2008) Treatment strategies for allergy and asthma. *Nat Rev Immunol* 8:218–230
104. Kaur D, Saunders R, Berger P et al (2006) Airway smooth muscle and mast cell-derived CC chemokine ligand 19 mediate airway smooth muscle migration in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 174:1179–1188
105. Wenzel SE, Balzar S, Cundall M et al (2003) Subepithelial basement membrane immunoreactivity for matrix metalloproteinase 9: association with asthma severity, neutrophilic inflammation, and wound repair. *J Allergy Clin Immunol* 111:1345–1352
106. Min B (2008) Basophils: what they ‘can do’ versus what they ‘actually do’. *Nat Immunol* 9:1333–1339
107. Min B, Paul WE (2008). Basophils: in the spotlight at last. *Nat Immunol* 9:223–225
108. Wang YH, Angkasekwinai P, Lu N et al (2007) IL-25 augments type 2 immune responses by enhancing the expansion and functions of TSLP-DC-activated Th2 memory cells. *J Exp Med* 204:1837–1847

109. Kondo Y, Yoshimoto T, Yasuda K et al (2008) Administration of IL-33 induces airway hyperresponsiveness and goblet cell hyperplasia in the lungs in the absence of adaptive immune system. *Int Immunol* 20:791–800
110. Yanagihara Y, Kajiwara K, Basaki Y et al (1998) Cultured basophils but not cultured mast cells induce human IgE synthesis in B cells after immunologic stimulation. *Clin Exp Immunol* 111:136–143
111. Holgate ST (2008) Pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy* 38:872–897
112. Barbato A, Turato G, Baraldo S et al (2006) Epithelial damage and angiogenesis in the airways of children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 174:975–981
113. Ying S, Meng Q, Corrigan CJ et al (2006) Lack of filaggrin expression in the human bronchial mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 118:1386–1388
114. Comhair SA, Xu W, Ghosh S et al (2005) Superoxide dismutase inactivation in pathophysiology of asthmatic airway remodeling and reactivity. *Am J Pathol* 166:663–674
115. Holgate ST (2008) Pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy* 38:872–897
116. Casalino-Matsuda SM, Monzon ME, Forteza RM (2006) Epidermal growth factor receptor activation by epidermal growth factor mediates oxidant-induced goblet cell metaplasia in human airway epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 34:581–591
117. Perez-Vilar J (2007) Mucin granule intraluminal organization *Am J Respir Cell Mol Biol* 36:183–190
118. Thai P, Chen Y, Dolganov G et al (2005) Differential regulation of MUC5AC/Muc5ac and hCLCA-1/mGob-5 expression in airway epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 33:523–530
119. Wicks J, Haitchi HM, Holgate ST (2006) Enhanced upregulation of smooth muscle related transcripts by TGF beta2 in asthmatic (myo) fibroblasts. *Thorax* 61:313–319
120. Paganin F, Seneterre E, Chanez P et al (1996) Computed tomography of the lungs in asthma: influence of disease severity and etiology. *Am J Respir Crit Care Med* 153:110–114
121. Foley SC, Mogas AK, Olivenstein R et al (2007) Increased expression of ADAM33 and ADAM8 with disease progression in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 119:863–871
122. Holgate ST, Polosa R (2006) The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet* 368:780–793
123. Vater KZ, McBride JT. Pulmonary function testing in childhood asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998;18:133-48

124. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Cropo RO, Burgos F, Casaburi R. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26(5):948-68
125. Postma, D. S., and H. A. Kerstjens. 1998. Characteristics of airway hyperresponsiveness in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158(Suppl.):S187–S192.
126. Kraan, J., G. H. Koeter, T. W. van der Mark, H. J. Sluiter, and K. De Vries. 1985. Changes in bronchial hyperreactivity induced by 4 weeks of treatment with antiasthmatic drugs in patients with allergic asthma: a comparison between budesonide and terbutaline. *J. Allergy Clin. Immunol.* 76:628–636.
127. Ozdemir C. How to evaluate skin prick testing and total serum IgE levels in asthma? *Astım-Allerji-İmmunoloji* 2003; 1: 1-2.
128. Yunginger JW. Diagnostic testing: Skin tests, IgE quantitation. Assessment of allergic diseases. In: Kaplan AP. *Allergy*, Philadelphia: WB Saunders Company, 1997; 326-331.
129. Hamilton RG, Adkinson NF Jr: In vitro assays for the diagnosis of IgE mediated disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:213-25
130. Aydogan M, Mete N, Yazı D, Akkoc T, Ozdemir C, Blaser K, Akdis M, Akdis C, Bahceciler N, Barlan I. Comparison of Der p1-specific antibody levels in children with allergic airway disease and healthy controls. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 320–325.
131. Illi, S. et al. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* **368**, 763–770 (2006).
132. Corver, K. et al. House dust mite allergen reduction and allergy at 4 yr: follow up of the PIAMA-study. *Pediatr. Allergy Immunol.* **17**, 329–336 (2006).
133. Woodcock, A. et al. Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **170**, 433–439 (2004).
134. Barnes, P. J., Chung, K. F. & Page, C. P. Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol. Rev.* **50**, 515–596 (1998).
135. Barnes, P. J. & Adcock, I. M. Transcription factors and asthma. *Eur. Respir. J.* **12**, 221–234 (1998)
136. Barnes, P. J. & Adcock, I. M. How do corticosteroids work in asthma? *Ann. Intern. Med.* 2003; 139: 359-370

137. Bisgaard, H., Hermansen, M. N., Loland, L., Halkjaer, L. B., Buchvald, F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N. Engl. J. Med.* 354, 1998–2005 (2006).
138. Guilbert, T. W. et al. Long-term inhaled corticosteroids preschool children at high risk for asthma. *N. Engl. J. Med.* 354, 1985–1997 (2006).
139. Boulet LP. Long- versus short-acting beta 2-agonists. Implications for drug therapy. *Drugs* 1994; 47: 207-222.
140. Nelson HS. Beta-adrenergic bronchodilators. *N Engl J Med* 1995; 333: 499-506.
141. Rebeck AS, Chapman KR, Abboud R, Pare PD, Kreisman H, Wolkove N, Vickerson F. Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room. *Am J Med* 1987; 82: 59-64.
142. Gyllfors, P., Dahlen, S. E., Kumlin, M., Larsson, K. & Dahlen, B. Bronchial responsiveness to leukotriene D<sub>4</sub> is resistant to inhaled fluticasone propionate. *J. Allergy Clin. Immunol.* **118**, 78–83 (2006).
143. Kemp, J. P. Recent advances in the management of asthma using leukotriene modifiers. *Am. J. Respir. Med.* **2**, 139–156 (2003).
144. Polosa, R. Critical appraisal of antileukotriene use in asthma management. *Curr. Opin. Pulm. Med.* **13**, 24–30 (2007).
145. Nayak, A. & Langdon, R. B. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review. *Drugs* **67**, 887–901 (2007).
146. Bradding, P., Walls, A. F. & Holgate, S. T. The role of the mast cell in the pathophysiology of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* **117**, 1277–1284 (2006).
147. Alton, E. W. & Norris, A. A. Chloride transport and the actions of nedocromil sodium and cromolyn sodium in asthma 1. *J. Allergy Clin. Immunol.* **98**, S102–S105 (1996).
148. Mark, D. S. et al. The K<sup>+</sup> channel iKCA1 potentiates Ca<sup>2+</sup> influx and degranulation in human lung mast cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* **114**, 66–72 (2004).
149. Cruse, G., Duffy, S. M., Brightling, C. E. & Bradding, P. Functional KCa3.1 K<sup>+</sup> channels are required for human lung mast cell migration. *Thorax* **61**, 880–885 (2006).
150. Plewako, H. et al. The effect of omalizumab on nasal allergic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* **110**, 68–71 (2002).
151. Bez, C. et al. Effect of anti-immunoglobulin E on nasal inflammation in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Clin. Exp. Allergy* **34**, 1079–1085 (2004).

152. Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines 2008
153. Graft DF: Insect sting allergy. *Med Clin North Am* 2006, 90:211-232. 5. Senti G, Johansen P, Martinez Gomez J, Prinz Varicka BM,
154. Kundig TM: Efficacy and safety of allergen-specific immunotherapy in rhinitis, rhinoconjunctivitis, and bee/wasp venom allergies. *Int Rev Immunol* 2005, 24:519-531.
155. Werfel T, Breuer K, Rueff F, Przybilla B, Worm M, Grew M, Ruzicka T, Brehler R, Wolf H, Schnitker J et al.: Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy* 2006, 61:202-205.
156. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;i:1572–1573.
157. Black JH. The oral administration of pollen. *J Lab Clin Med* 1927;12:1156.
158. Black JH. The oral administration of pollen: clinical report. *J Lab Clin Med* 1928;13:709.
159. Herxheimer H, Prior EN. Further observations in induced asthma and bronchial hyposensitization. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1952;3:159–161.
160. Metha SB, Smith JM. Nasal hyposensitization and hayfever. *Clin Allergy* 1975;5:279–284.
161. Taylor G, Shivalkar PR. Local nasal desensitization in allergic rhinitis. *Clin Allergy* 1972;2:125–126.
162. Rebien W, Wahn U, Puttonen E, Maasch HG. Comparative study of immunological and clinical efficacy of oral and subcutaneous hyposensitization. *Allergologie* 1980;3:101–109.
163. Rebien W, Wahn U, Puttonen E, Maasch HG. Comparative study of immunological and clinical efficacy of oral and subcutaneous hyposensitization. *Allergologie* 1980;3:101–109.
164. Taudorf E, Weeke B. Orally administered grass pollen. *Allergy* 1983;38:561–564.
165. Committee on the safety of medicines. CSM update. Desensitizing vaccines. *Br Med J* 1986;293:948.
166. Scadding GK, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to dust mite. *Clin Allergy* 1986;16:483–491.
167. 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* 1990;18:277–284.

168. Malling H, Weeke B eds. Immunotherapy. Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 1993;48(Suppl 14):9–35
169. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ eds. World Health Organization Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutical vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998;53:1–42
170. Malling HJ, Abreu-Nogueira J, Alvarez-Cuesta E, Bjorksten B, Bousquet J, Caillot D et al. EAACI Position Paper on local immunotherapy. *Allergy* 1998;53:933–944.
171. Bousquet J, Van Cauwenberge P eds. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(Suppl 5):S147–S334.
172. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;86:8–160.
173. Nelson, H.S. (2005) Advances in upper airway diseases and allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 115: 676\_684.
174. Till, S.J., Francis, J.N., Nouri-Aria, K. and Durham, S.R. (2004) Mechanisms of immuno-therapy. *J Allergy Clin Immunol* 113: 1025\_1034, quiz 1035.
175. Moller, C., Dreborg, S., Ferdousi, H.A., Halken, S., Host, A., Jacobsen, L. et al. (2002) Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 109: 251\_256.
176. Des Roches, A., Paradis, L., Menardo, J.L., Bouges, S., Daures, J.P. and Bousquet, J. (1997) Immunotherapy with a standardized dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 99: 450\_453
177. Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer- Casaulta C, Wrzyszcz M, Blaser K, et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and spesific immunity. *Eur. J Immunol* 2003;33: 1205-14
178. A. O. Eifan, T. Akkoc, A. Yildiz, S. Keles, C. Ozdemir, N. N. Bahceciler, I. B. Barlan Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial
179. 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,placebocontrolled, double-blind,double-dummy study. *Allergy* 2004;59:45–53.

180. Abramson M, Puy R, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD001186
181. 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):342-50
182. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:251-6
183. 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: 855-9
184. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma:10- year follow up on the PAT study. *Allergy* 2007; 62:943-8
185. Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002; 57:306-12
186. Des Roches A, Paradis L, Knani J, et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteroyonssinus* extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996; 51:430-3
187. Linda S. Cox MD, Désirée Larenas Linnemann MD, Hendrik Nolte MD, David Weldon MD, Ira Finegold MD and Harold S. Nelson MD Sublingual immunotherapy: A comprehensive review *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006;117:1021-35
188. Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 437-448.
189. Tsitoura DC, DeKruyff RH, Lamb JR, et al. Intranasal exposure to protein antigen induces immunological tolerance mediated by functionally disabled CD4 + T cells. *J Immunol* 1999; 163:2592– 600.
190. Rebien W, Puttonen E, Maasch HJ, et al. Clinical and immunological response to oral and subcutaneous immunotherapy with grass pollen extracts. A prospective study. *Eur J Pediatr* 1982;138:341– 4.
191. Cooper PJ, Darbyshire J, Nunn AJ, et al. A controlled trial of oral hyposensitization in pollen asthma and rhinitis in children. *Clin Allergy* 1984;14:541– 50.



192. Valent P, Hauswirth AW, Natter S, Sperr WR, Buhning HJ, Valenta R, Assays for measuring in vitro basophil activation induced by recombinant allergens. *Methods* 2004;32:265-270
193. Kraft D, Ferreira F, Vrtala S, Breiteneder H, Ebner C, Valenta R, Susani M, Breitenbach M, Scheiner O, The importance of recombinant allergens for diagnosis and therapy of IgE mediated allergies. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;118:171-176
194. Carnes J, Robinson DS, New strategies for allergen immunotherapy. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2008;2:92-101.
195. Larche M, Update on the current status of peptide immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:906-909
196. Tighe H, Takabayashi K, Schwartz D, Van Nest G, Tuck S, Eiden JJ, Kagey-Sobotka A, Creticos PS, Conjugation of immunostimulatory DNA to the short ragweed allergen amb a 1 enhances its immunogenicity and reduces its allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:124-134
197. Bousquet, J., Van Cauwenberge, P. and Khaltaev, N. (2001) Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 108: S147\_334
198. Lombardi, C., Incorvaia, C., Braga, M., Senna, G., Canonica, G.W. and Passalacqua, G. (2009) Administration regimens for sublingual immunotherapy to pollen allergens: what do we know? *Allergy* 64: 849\_854.
199. Penagos, M., Passalacqua, G., Compalati, E., Baena- Cagnani, C.E., Orozco, S., Pedroza, A. et al. (2008) Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 133: 599\_609.
200. Acquistapace, F., Agostinis, F., Castella, V. Kantar, A., Novembre, E., Perrone, M.R. et al. (2009) Efficacy of sublingual specific immunotherapy in intermittent and persistent allergic rhinitis in children: an observational case-control study on 171 patients. The EFESO-children Multicenter Trial. *Pediatr Allergy Immunol* Mar 23 [Epub ahead of print].
201. Ozdemir, C., Yazici, D., Gocmen, I., Yesil, O., Aydogan, M., Semic-Jusufagic, A. et al. (2007) Efficacy of longterm sublingual immunotherapy as an adjunct to pharmacotherapy in house dust mite-allergic children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 18: 508\_515.

202. Marogna, M., Tomassetti, D., Bernasconi, A., Colombo, F., Massolo, A., Businco, A.D. et al. (2008) Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 101: 206\_211.
203. Novembre, E., Galli, E., Landi, F., Caffarelli, C., Pifferi, M., De Marco, E. et al. (2004) Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 114: 851\_857.
204. Lombardi, C., Incorvaia, C., Braga, M., Senna, G., Canonica, G.W. and Passalacqua, G. (2009) Administration regimens for sublingual immunotherapy to pollen allergens: what do we know? *Allergy* 64: 849\_854.
205. Passalacqua, G., Guerra, L., Compalati, E. And Canonica, G.W. (2007) The safety of allergen specific sublingual immunotherapy. *Curr Drug Saf* 2: 117\_123.
206. Kuo, C.H., Wang, W.L., Chu, Y.T., Lee, M.S. and Hung, C.H. (2009) Sublingual immunotherapy in children: an updated review. *Pediatr Neonatol* 50: 44\_49.
207. Pajno, G.B., Caminiti, L., Vita, D., Barberio, G., Salzano, G., Lombardo, F. et al. (2007) Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *J Allergy Clin Immunol* 120: 164\_170.
208. Lombardi C, Gani F, Landi M, Falagiani P, Bruno M, Canonica GW, et al Quantitative assessment of the adherence to sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1219-20.
209. Passalacqua G, Musarra A, Pecora S, Amoroso S, Antonicelli L, Cadario G, et al. Quantitative assessment of the compliance with a once daily sublingual immunotherapy in real life. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:946-8.
210. Cox, L. (2008) Sublingual immunotherapy and allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 8: 102\_110.
211. G. Passalacqua, G. Villa and P. Altrineti, Sublingual swallow or spit?, *Allergy* 56 (2001), p. 578.
212. 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;100:122-9.
213. Özdemir C. An immunological overview of allergen specific immunotherapy \_ subcutaneous and sublingual routes *Ther Adv Respir Dis* 2009; 3; 253.

214. C. Ozdemir, M. Akdis and C. A. Akdis T regulatory cells and their counterparts: masters of immune regulation 2009; *Clinical & Experimental Allergy*, 39, 626–639
215. Allam JP, Novak N, Fuchs C, Asen S, Berge S, Appel T et al. Characterization of dendritic cells from human oral mucosa: a new Langerhans cell type with high constitutive FC epsilon RI expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:141–148.
216. Von Bubnoff D, Fimmers R, Bogdanov M, Matz H, Koch S, Bieber T. Asymptomatic atopy is associated with increased indoleamine 2,3-dioxygenase activity and interleukin 10 production during seasonal allergen exposure. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1056–1063
217. Gentile D, Schreiber R, Howe-Adams J, Trecki J, Patel A, Angelini B et al. Diminished dendritic cell interleukin 10 production in atopic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:538–544.
218. Blaser K, Akdis C. Interleukin 10, T regulatory cells and specific allergy treatment. *Clin Exp Allergy* 2004;34:328–331.
219. Mirmonsef P, Shelburne CP, Fitzhugh Yeatman C II, Chong HJ, Ryan JJ. Inhibition of Kit expression by IL-4 and IL-10 in murine mast cells: role of STAT6 and phosphatidylinositol 30-kinase. *J Immunol* 1999; 163:2530–9.
220. Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Wuthrich B, Blaser K. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest* 1998;102:98–106.
221. Sonoda E, Matsumoto R, Hitoshi Y, Ishii T, Sugimoto M, Araki S et al. Transforming growth factor beta induces IgA production and acts additively with interleukin 5 for IgA production. *J Exp Med* 1989;170:1415–1420.
222. 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.
223. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Cramer R et al. Immune responses in health and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergenspecific T regulatory 1 and helper 2 cells. *J Exp Med* 2004;199:1567–1575.
224. M. Jutel, M. Akdis, K. Blaser, C. A. Akdis Mechanisms of allergen specific immunotherapy – T-cell tolerance and more *Allergy* 2006; 61: 796–807
225. Giorgio Ciprandi, Gilberto Filaci, Florinda Battaglia, Daniela Fenoglio Peripheral Th-17 cells in allergic rhinitis: New evidence *International Immunopharmacology* 10 (2010) 226–229

226. Ciprandi G, Fenoglio D, De Amici M, Quaglini S, Negrini S, Filaci G. Serum IL-17 in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(3):650–1 e2.
227. Nieminen K, Valovirta E, Savolainen J. Clinical outcome and IL-17, IL-23, IL-27 and FOXP3 expression in peripheral blood mononuclear cells of pollenallergic children during sublingual immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2009
228. Giorgio Ciprandi, Mara De Amici, Simone Negrini, Gianluigi Marseglia, Maria Angela Tosca TGF- $\beta$  and IL-17 serum levels and specific immunotherapy *International Immunopharmacology* 9 (2009) 1247–1249
229. Maurizio Marogna Marco Bruno Alessandro Massolo Paolo Falagiani Long-Lasting Effects of Sublingual Immunotherapy for House Dust Mites in Allergic Rhinitis with Bronchial Hyperreactivity: A Long-Term (13-Year) Retrospective Study in Real Life *Int Arch Allergy Immunol* 2007;142:70–78
230. Polgar P, Promadhat V. Pulmonary testing in children. WB Saunders, Philadelphia, 1991; 100-153
231. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PhH, Cockcroft DW, O’Byrne PM, Anderson SD, Juniper EF, Malo JL. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur Respir J* 1993; 16: 53-83.
232. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2006
233. E. Compalati, G. Passalacqua, M. Bonini, G. W. Canonica The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis. *Allergy* 2009;64:1570-1579
234. Tahamiler R, Saritzali G, Çanakçıoğlu S. Long term efficacy of sublingual immunotherapy in patients with perennial rhinitis. *Laryngoscope*. 2007 Jun;117(6): 965-9
235. Marogna M, Spadolini I, Massola A, Canonica GW, Passalacqua G. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real life: clinical efficacy and more. *Allergy*. 2004 Nov;59(11):1205-10
236. P.A. Eng, M. Reinhold, H.P.E. Gnehm Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002;57:306-312
237. Roorda RJ, Gerritsen J, van Aalderen WMC, Schouten JP, Veltman JC, Weiss ST, et al. Risk factors for the persistence of respiratory symptoms in childhood asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1490-5.

238. De Marco R, Locatelli F, Cerveri I, Bugiani M, Marinoni A *et al.*, Italian Study on Asthma in Young Adult Study Group. Incidence and remission of asthma: a retrospective study on the natural history of asthma in Italy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; **110**: 228–35.
239. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR *et al.* A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N.Engl. J. Med.* 2003; **349**: 1414–22.
240. Taylor DR, Cowan JO, Greene JM, Willan AR, Sears MR *et al.* Asthma in remission: can relapse in early adulthood be predicted at 18 years of age? *Chest* 2005; **127**: 845–50
241. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964– 1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:189–194.
242. Bronnimann S, Burrows B. A prospective study of the natural history of asthma. Remission and relapse rates. *Chest* 1986; 90:480–484.
243. Yoshimichi Komatsu, Keisaku Fujimoto, Masanori Yasuo, Kazuhisa Urushihata, Masayuki Hanaoka, Tomonobu Koizumi, Keishi Kubo Airway hyper-responsiveness in young adults with asthma that remitted either during or before adolescence *Respirology* (2009) 14, 217–223
244. Bousquet J, Scheinmann P, Guinnepain MT, Perrin-Fayolle M, Sauvaget J, Tonnel AB *et al.* Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house-dust mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 1999;54:249–260.
245. La Rosa M, Ranno C, Andre' C, Carat F, Tosca MA, Canonica GW. Doubleblind placebo-controlled evaluation of sublingual-swallow immunotherapy with standardized *Parietaria judaica* extract in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:425–432.
246. Pajno GB, Morabito L, Barberio G. Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000; 55: 842±849
247. Tonnel AB, Scherpereel A, Douay B, Mellin B, Leprince D, Goldstein N, Delecluse P, Andre C. Allergic rhinitis due to house dust mites: evaluation of the efficacy of specific sublingual immunotherapy. *Allergy.* 2004 May;59(5):491-7.
248. Francis JN, James LK, Paraskevopoulos G, Wong C, Calderon MA, Durham SR, *et al.* Grass pollen immunotherapy: IL-10 induction and suppression of late responses

- precedes IgG4 inhibitory antibody activity. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 May;121(5):1120-1125.
249. Cosmi L, Santarasci V, Angeli R, Liotta F, Maggi L, Frosali F, et al. 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;36:261-72.
250. Bohle B, Kinaciyan T, Gerstmayr M, Radakovics A, Jahn-Schmid B, Ebner C. Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Sep;120(3):707-13.
251. Broide DH. Immunologic and inflammatory mechanisms that drive asthma progression to remodeling. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:560-72.
252. Chakir J, Shannon J, Molet S, Fukakusa M, Elias J, Laviolette M, et al. Airway remodeling-associated mediators in moderate to severe asthma: effect of steroids on TGF-beta, IL-11, IL-17, and type I and type III collagen expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1293-8.
253. Wynn TA. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases. *J Clin Invest* 2007;117:524-9.
254. Ohno I, Nitta Y, Yamauchi K, Hoshi H, Honma M, Woolley K, et al. Transforming growth factor beta 1 (TGF beta 1) gene expression by eosinophils in asthmatic airway inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996;15:404-9.
255. Ciprandi G, De Amici M, Murdaca G, et al. Serum interleukin-17 levels are related to clinical severity in allergic rhinitis. *Allergy* 2009 Sep;64(9):1375-8

**EK-1:** Çalışmada kullanılan semptom ve ilaç takip formu.

**GÜNLÜK TAKİP FORMU**

Adı - Soyadı:

Başlangıç Tarihi:

	I. HAFTA	II. HAFTA	III. HAFTA	IV. HAFTA
AY:				
Öksürük 0: Yok 1: Hafif 2:Orta 3:Ağır				
Hırıltı 0: Yok 1: Hafif 2:Orta 3:Ağır				
Nefes darlığı 0: Yok 1: Hafif 2:Orta 3:Ağır				
Sık soluma 0: Yok 1: Hafif 2:Orta 3:Ağır				
Burun akıntısı 0: Yok 1: Hafif 2:Orta 3:Ağır				
Burun tıkanıklığı 0: Yok 1: Hafif 2:Orta 3:Ağır				
Gece öksürüğü 0: Yok 1: Hafif 2:Orta 3:Ağır				
Hapşırık 0: Yok 1: Hafif 2:Orta 3:Ağır				
Burun kaşınması 0: Yok 1: Hafif 2:Orta 3:Ağır				
Göz kaşınması 0: Yok 1: Hafif 2:Orta 3:Ağır				
Göz yaşarması 0: Yok 1: Hafif 2:Orta 3:Ağır				
Göz kızarıklığı 0: Yok 1: Hafif 2:Orta 3:Ağır				
Flixotide 50, 125 Pulmicort 100, 200 2x2, 2x1				
Ventolin / Bricanyl 6x2, 4x2, 2x2				
Nazonex / Flixonaze 2X1, 2X2				

## EK-2 Çalışmada kullanılan Görsel Değerlendirme Skorlama Formu

<p>Tarih: Adı Soyadı: Aldığı tedavi:</p> <p>Son bir hafta içindeki astım ile ilgili şikayetlerinizi (öksürük, hırıltı ve nefes darlığı) aşağıdaki cetvele göre puanlayınız.</p> <p><b>0: Yok    5:Orta    10: Ağır</b></p> <p><b>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</b></p> <hr/>
<p>Son bir hafta içindeki burun ile ilgili şikayetlerinizi (burun akıntısı, kaşıntısı, hapşırık) aşağıdaki cetvele göre puanlayınız.</p> <p><b>0: Yok    5:Orta    10: Ağır</b></p> <p><b>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</b></p> <hr/>
<p>Son bir hafta içindeki göz ile ilgili şikayetlerinizi (gözde kaşıntı, kızarıklık) aşağıdaki cetvele göre puanlayınız.</p> <p><b>0: Yok    5:Orta    10: Ağır</b></p> <p><b>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</b></p> <hr/>



## EK-3 Çalışmada kullanılan Astım Kontrol Testi

# Astım Kontrol Testi (AKT™)



### Astım puanınızı öğrenin

1. Aşama: Her soruda size uygun olan puanı yuvarlak içine alın ve en sağdaki kutunun içine yazın. Lütfen mümkün olduğunca dürüst cevaplar verin. Bu, size ve doktorunuza, astımınızı değerlendirmekte yardımcı olacaktır.

Yandaki test (12 yaş ve üstündeki) astım hastalarının, astım kontrol düzeylerini belirlemelerine yardımcı olur.

Lütfen her soruda size uygun olan puanı yuvarlak içine alınız. Test toplam BEŞ sorudan oluşmaktadır.

Toplam Astım Kontrol Test puanınızı, her soruya verdiğiniz cevaplardaki sayıları toplayarak bulabilirsiniz. Sonuçları doktorunuza veya sağlık görevlinizle mutlaka gözden geçiriniz.

Puanınızın ne anlama geldiğini görmek için testin diğer yüzüne bakınız.

Astım puanınızı öğrenin

### 1. Soru

Son 4 hafta içerisinde astımınız sizin işte, okulda veya evde yeterince çalışmanızı ne sıklıkta engelledi?

Her zaman	1	Çoğu zaman	2	Bazen	3	Dok. az	4	Hicbir zaman	5	PUAN
-----------	---	------------	---	-------	---	---------	---	--------------	---	------

### 2. Soru

Son 4 hafta içerisinde ne kadar sıklıkla nefes darlığı hissettiniz?

Günde birden fazla	1	Günde bir kez	2	Haftada 3-5 kez	3	Haftada bir veya iki kez	4	Hicbir zaman	5	PUAN
--------------------	---	---------------	---	-----------------	---	--------------------------	---	--------------	---	------

### 3. Soru

Son 4 hafta içerisinde astım şikayetleriniz (hırıltı, öksürük, nefes darlığı, göğüs sıkışması veya ağrısı) kaç kez gece veya sabah normal kalkış saatinizden önce sizi uyandırdı?

Haftada 4 veya daha fazla gece	1	Haftada 2 veya 3 gece	2	Haftada bir kez	3	Bir veya iki kez	4	Hicbir zaman	5	PUAN
--------------------------------	---	-----------------------	---	-----------------	---	------------------	---	--------------	---	------

### 4. Soru

Son 4 hafta içerisinde rahatlatıcı inhaler cihazınızı veya Salbutamol türü nebulizer ilacınızı kaç kez kullandınız?

Günde 3 kez veya daha fazla	1	Günde 1 veya 2 kez	2	Haftada 2 veya 3 kez	3	Haftada bir kez veya daha az	4	Hicbir zaman	5	PUAN
-----------------------------	---	--------------------	---	----------------------	---	------------------------------	---	--------------	---	------

### 5. Soru

Son 4 haftadaki astım kontrolünüzü nasıl değerlendirirsiniz?

Kontrol dışı	1	Dok. az kontrol altında	2	Biraz kontrol altında	3	Eğey kontrol altında	4	Tamamen kontrol altında	5	PUAN
--------------	---	-------------------------	---	-----------------------	---	----------------------	---	-------------------------	---	------

2. Aşama: Toplam puanı elde etmek için sağdaki kutularda bulunan puanları toplayınız.

3. Aşama: Puanınızın ne anlama geldiğini görmek için testin diğer yüzüne bakınız.

TOPLAM

## **Ek-4 A: BİLGİLENDİRME FORMU**

Sizden ve çocuğunuzdan, 'Ev tozu allerjenine yönelik spesifik sublingual immunoterapi almış çocuklarda tedavinin uzun dönem etkileri' isimli bir klinik araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Bu sayfalarda çalışmayla ilgili bilgiler mevcuttur. Yazıda anlamadığınız sözcükler olabilir. Anlamadığınız herhangi bir sözcük ya da bilgiyi lütfen çalışmayı yürüten doktorunuza sorunuz. Çalışmayı anladıktan sonra çocuğunuzla birlikte çalışmaya katılmayı uygun görürseniz, sizden bir onay formu imzalamanız istenecektir. Saklamanız için size formun bir kopyası verilecektir. Çalışmaya sizin ve çocuğunuzun katılımı tamamıyla isteğe bağlıdır. Çalışmaya katılmayabilirsiniz veya rutin tıbbi bakımdan elde ettiğiniz yararları kaybetmeden, bu çalışmadan herhangi bir zamanda çıkabilirsiniz.

**Çalışma Adı: Sublingual İmmunoterapi almış ve üzerinden en az 2 yıl geçmiş olan hastalarda tedavinin uzun dönem etkilerinin saptanması**

**Çalışmanın Amacı:** günümüzde astım ve veya saman nezlesi tedavisinde standart ilaç tedavisinin dışında spesifik immunoterapi giderek önem kazanmıştır ve etkin bir şekilde uygulanmaktadır. Tedavi sonunda astım/saman nezlesi şikayetlerinde gerilemeye sebep olduğu veya yok ettiği, hastalığın seyrini iyiye doğru götürdüğü bilinmektedir. Tedavi sonlandıktan sonraki dönemde şikayetlerin tekrar ortaya çıkıp çıkmadığı, astım için ilaç kullanımını azaltıp azaltmadığını ya da yok edip etmediğini, tedavinin yıllar sonra etkinliğinin sürüp sürmediğini görmek amacıyla bu tedaviyi hiç almamış olan hasta grubu ile karşılaştırmalı olarak çalışma hazırlanmıştır. Bu çalışma ile ek olarak dil altı aşısının (sublingual immunoterapi) bütün bunlara nasıl yol açtığı da (kan örnekleri yoluyla) araştırılacaktır.

**Araştırmada İzlenecek Deneysel İşlemler ve Tedavi:** katılımcıdan kan örneği alınacak, cilt testi ve solunum testi yapılacaktır

Bu çalışmadan elde edilen tüm bilgiler tıbbi kayıtlarda saklı tutulacaktır. Ayrıca elde edilen sonuçlar doğrultusunda size bilgi verilecektir.

## **EK-4 B. HASTA ONAY FORMU**

### **HASTA AİLESİNİN İFADESİ VE İMZASI**

'Ev tozu allerjenine yönelik spesifik sublingual immunoterapi almış çocuklarda tedavinin uzun dönem etkileri' isimli klinik araştırma çalışmasına ait tanımlamayı okudum ve bu konuda 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. 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.

Ben ve çocuğuma ait çalışma kayıtlarının lokal Etik İnceleme Kurulu'na iletilmesine izin veriyorum. Bu onay formunu imzalayarak, buradaki bilgileri okuduğumu, bana ve çocuğuma istediğimiz şekilde sorular sormamıza izin verildiğini ve sorularımıza yanıtlar olduğumuzu kabul etmiş oluyorum.

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**



MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ARAŞTIRMA ETİK KURULU

SAYI: B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/14  
İLGİ :

23.01.2009

Sayın : Doç.Dr. Cevdet ÖZDEMİR

MAR-YÇ-2008-0300 protokol nolu “ Ev tozu akarlarına karşı duyarlı astımlı çocuklarda sublingual immunoterapinin uzun dönem etkinliğinin araştırılması ve sadece farmakoterapi alan astımlı çocuklarla karşılaştırılması ” isimli projeniz Fakültemiz Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof. Dr. Haner DİRESKENELİ  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Araştırma Etik Kurul Başkanı