

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**MONOSENSİTİZE VE POLİSENSİTİZE ALLERJİK RİNİT  
VE/VEYA ASTIMLI HASTALARDA, EV TOZU AKARI  
ANTİJENİ (*DER P*) İLE YAPILAN SPESİFİK  
İMMÜNÖTERAPİNİN İMMÜNOLOJİK ETKİLERİ VE KLİNİK  
YARARININ RANDOMİZE, ÇİFT-KÖR PLASEBO-  
KONTROLLÜ OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzm.Dr. Şadan SOYYIĞIT**

**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
İMMÜNOLOJİ VE ALLERJİ BİLİM DALI  
TIPTA YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Betül Ayşe SİN**

**ANKARA**

**2014**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**MONOSENSİTİZE VE POLİSENSİTİZE ALLERJİK RİNİT  
VE/VEYA ASTIMLI HASTALARDA, EV TOZU AKARI  
ANTİJENİ (*DER P*) İLE YAPILAN SPESİFİK  
İMMÜNÖTERAPİNİN İMMÜNOLOJİK ETKİLERİ VE KLİNİK  
YARARININ RANDOMİZE, ÇİFT-KÖR PLASEBO-  
KONTROLLÜ OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzm. Dr. Şadan SOYYIĞİT**

**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
İMMÜNOLOJİ VE ALLERJİ BİLİM DALI  
TIPTA YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Betül Ayşe SİN**

Bu tez, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü tarafından  
12L3330001, 13H3330008 proje numaraları ile desteklenmiştir.

**ANKARA**

**2014**

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**TEZ SINAVI TUTANAĞI**

**I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN**

<b>Adı, Soyadı</b> :	Uzm. Dr. Sadou Soygiçit	<b>Tarih:</b> 6 / 11 / 2014
<b>Anabilim/Bilim Dalı</b> :	Göğüs Hast / İmmünoloji - Allerji	
<b>Tez Danışmanı</b> :	Prof. Dr. Behül Ayşe Sin	

**II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER**

**Tezin Başlığı:** Monosensitize ve polisensitize allerji nit ve/veya astım hastalarında ev tozu akarı antijeni (dcp) ile yapılan spesifik immünoterapinin immünojen etkileri ve klinik yararının randomize, çift-kör plasebo kontrollü klinik çalışması

**Tezin Niteliği:**  Ana Dal Uzmanlık Tezi  Yan Dal Uzmanlık Tezi

**Kaçıncı tez sınavı olduğu:**  1  2  3

**III. KARAR**

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

Kabulüne  
 Reddine  
 Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

**IV. AÇIKLAMALAR**

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

**Jüri Başkanı**

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Dilsad Meydan  
Göğüs H / Allerji / İmmünoloji Anabilim/Bilim Dalı

**Jüri Üyesi**

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Behül Ayşe Sin  
Ankara Üniv. Tıp Fakültesi  
Göğüs Hast. Anabilim/Bilim Dalı  
ABD / İmmünoloji - Allerji  
Behül Ayşe Sin

**Jüri Üyesi**

Unvanı, Adı, Soyadı

Doç. Dr. Ferit Örs  
AGHH İmmünoloji Allerji Kliniği Anabilim/Bilim Dalı

## ÖNSÖZ

*Bu çalışma ve uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve anlayışını benden esirgemeyen, her aşamada yakın desteğini gördüğüm değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Betül Ayşe Sin; Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Dilşad Mungan; tezimin tasarlanması ve yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Zeynep Mısırlıgil ve değerli hocalarım Prof. Dr. Yavuz Selim Demirel, Prof. Dr. Sevim Bavbek ve Prof. Dr. Gülfem Çelik'e, eğitimimde geçen büyük emekleri, destekleri ve sağladıkları verimli ve hoşgörülü çalışma ortamı için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.*

*Bu araştırmanın planlanması ve laboratuvar çalışmasında katkıları ve yardımları için örneklerin Pediatrik İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, İmmünoloji Laboratuvarı'nda çalışılmasına olanak sağlayan Pediatrik İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Aydan İkinciogulları ve laboratuvarında tüm örnekleri özveriyle çalışan Biyolog Deniz Güloğlu'na teşekkür ederim.*

*İstatistiksel değerlendirmeyi gerçekleştiren Biyoistatistik Bilim Dalı'ndan Doç. Dr. Derya Öztuna'ya, kliniğimiz İmmünoloji Laboratuvarı'nda nazal allerjen provokasyonu ve spesifik IgG4 çalışılmasında katkıları olan Biyolog Derya Seçil'e, immünoterapi uygulamalarını gerçekleştiren Hemşire Gülay Temiz'e yardım ve özverileri için teşekkür ederim.*

*Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve her zaman yardım ve desteklerini gördüğüm arkadaşlarım Doç. Dr. Ömür Aydın, Uzm. Dr. Zeynep Çelebi Sözen ve Bilim Dalımızın tüm çalışanlarına teşekkür ederim.*

*Gösterdikleri sonsuz destek ve anlayışları için başta eşim ve kızım olmak üzere aileme teşekkür ederim.*

*Bu araştırmayı destekleyen Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü'ne (Proje No:12L3330001, 13H3330008) ve çalışmada kullanılan immünoterapi bileşimini temin eden ALK-Abello firması yetkililerine teşekkürlerimi sunarım.*

*Uzm. Dr. Şadan Soyuyiğit  
Ankara, 2014*

## İÇİNDEKİLER

<b>Önsöz</b>	<b>ii</b>
<b>İçindekiler</b>	<b>iii</b>
<b>Simgeler ve Kısaltmalar Dizini</b>	<b>v</b>
<b>Şekiller Dizini</b>	<b>vi</b>
<b>Tablolar Dizini</b>	<b>viii</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. Allerjenlere Karşı İmmün Yanıt	3
2.2. Allerjik Rinit	4
2.3. Allerjen Spesifik İmmünoterapi	5
2.3.1. Allerjen Spesifik İmmünoterapi Endikasyonları	6
2.3.2. Allerjen Spesifik İmmünoterapi Kontrendikasyonları	6
2.3.3. Allerjen Spesifik İmmünoterapi Yan Etkiler	7
2.3.4. Allerjen Spesifik İmmünoterapide Kullanılan Allerjen Ekstreleri	8
2.3.5. Allerjen Spesifik İmmünoterapide Doz, Uygulama Yöntemleri ve Süresi	9
2.3.6. Allerjen Spesifik İmmünoterapinin Etki Mekanizmaları	12
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>18</b>
3.1. Hasta seçimi	18
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	19
3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	19
3.1.3. Deri Testleri	20
3.1.4. Solunum Fonksiyon (SFT) ve Bronkoprovokasyon Testleri (BPT)	20
3.1.5. Serumda IgE Ölçümleri	21
3.2. Çalışma Protokolü	22
3.3. İmmünoterapi Protokolü	23
3.4. Serumda IgG4 Ölçümleri	24
3.5. Spesifik Nazal Provokasyon Testi (NPT)	25
3.6. Bazofil Aktivasyonu ve Akım Sitometrisinde CD203c Ölçümü	25
3.7. Klinik Etkinliğin Değerlendirilmesi	30

3.8. İstatistiksel Değerlendirme	32
<b>4. BULGULAR</b>	<b>34</b>
4.1. Çalışma Grupları	34
4.2. Total IgE Analizi	39
4.3. Spesifik IgE Analizi	41
4.4. Bazofillerde CD203c Ekspresyonu	43
4.5. Spesifik IgG4 Analizi	54
4.6. Nazal Allerjen Provokasyonu	57
4.7. Klinik Değerlendirme	59
4.8. Semptom-İlaç Skorları, <i>Der p</i> Spesifik IgE, <i>Der p</i> Spesifik IgG4, Total IgE Seviyeleri ve Bazofil CD203c Ekspresyonu Arasındaki Korelasyonlar	66
4.9. Yan Etkiler	66
<b>5. TARTIşMA</b>	<b>67</b>
<b>6. SONUÇLAR</b>	<b>73</b>
<b>ÖZET</b>	<b>75</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>77</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>79</b>
<b>EKLER</b>	<b>88</b>
Ek 1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	88

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİT	Spesifik allerjen immünoterapi
İT	İmmünoterapi
<i>Der p</i>	Dermatophagoides pteronyssinus
<i>Der f</i>	Dermatophagoides farinae
Treg	T regülatuar hücre
Ig	İmmünglobülin
ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
GINA	Global Initiative for Asthma
SFT	Solunum fonksiyon testi
BPT	Bronş provokasyon testi
NPT	Nazal allerjen provokasyon testi
FEV <sub>1</sub>	Zorlu ekspiratuar 1. saniye volümü
TRSS	Total rinokonjunktivit semptom skoru
TASS	Total astım semptom skoru
TRİS	Total rinokonjunktivit ilaç skoru
TAİS	Total astım ilaç skoru
TİS	Total ilaç skoru
VAS	Vizüel analog skoru
Mini-RQLQ	Mini-Rinokonjunktivit yaşam kalitesi anketi
AQLQ	Astım yaşam kalitesi anketi
SI	Stimülasyon indeksi
SQ-U	Standardized quality unit
ΔCD203c	CD203c ile değerlendirilen aktive bazofil yüzdelerinde bazal ve plasebo değerlerine göre değişimler
D	Değişim

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 2.1.</b> Allerjen spesifik immünoterapinin etki mekanizmaları	13
<b>Şekil 2.2.</b> Bazofil aktivasyonunun şematik özeti	15
<b>Şekil 3.1.</b> Bir sağlıklı olguda negatif kontrol (a) pozitif kontrol (b) ve 3 farklı konsantrasyonda [16 µg/ml (c), 1,6 µg/ml (d), 0,16 µg/ml (e)] <i>Der p</i> ile stimülasyondan sonra bazofillerin CD203c ekspresyonu	27
<b>Şekil 3.2.</b> CD203c protokolündeki bazofil kapılama örneği	27
<b>Şekil 3.3.</b> Bir monosensitize (A) ve bir polisensitize (B) olguda 3 zaman noktasında (bazal, plasebo sonrası ve immünoterapi sonu) negatif kontrol, pozitif kontrol ve 3 farklı konsantrasyonda [16 µg/ml, 1,6 µg/ml, 0,16 µg/ml] <i>Der p</i> ile stimülasyondan sonra bazofillerin CD203c ekspresyonu	28
<b>Şekil 3.4.</b> Çalışma planı	32
<b>Şekil 4.1.</b> Monosensitize ve polisensitize grupta 3 zaman diliminde Total IgE değerlerinin karşılaştırması (* <b>p&lt;0,025</b> )	40
<b>Şekil 4.2.</b> Monosensitize ve polisensitize grupta 3 zaman diliminde <i>Der p</i> spesifik IgE değerlerinin karşılaştırması (* <b>p&lt;0,05</b> )	42
<b>Şekil 4.3.</b> Monosensitize ve polisensitize grupta negatif kontrol ile inkübasyon sonrasında ölçülen CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdeleri	45
<b>Şekil 4.4.</b> Monosensitize ve polisensitize grupta pozitif kontrol ile in vitro stimülasyon sonrasında ölçülen CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdeleri (* <b>p&lt;0,025</b> )	47
<b>Şekil 4.5.</b> Ev tozu ekstraktının 16 µg/ml (a), 1,6 µg/ml (b), 0,16 µg/ml (c) <i>Der p</i> içeren konsantrasyonları ile in vitro stimülasyon sonrası bazofillerin CD203c ekspresyonlarının gruplar ve zamanlar arasında karşılaştırılması (* <b>p&lt;0,05</b> )	52
<b>Şekil 4.6.</b> Monosensitize grupta 3 zaman diliminde <i>Der p</i> spesifik IgG4 değerleri	55
<b>Şekil 4.7.</b> Polisensitize grupta 3 zaman diliminde <i>Der p</i> spesifik IgG4 değerleri	56
<b>Şekil 4.8.</b> Monosensitize (a) ve polisensitize (b) grupta 3 farklı zamanda <i>Der p</i> NPT antijen konsantrasyonları dağılımı (* <b>p&lt;0,05</b> )	58



<b>Şekil 4.9.</b> Monosensitize ve polisensitize grupların grup içinde ve gruplar arası TRSS, TASS, TSS skorlarının zamanlara göre karşılaştırması (* $p < 0,025$ ; ** $p > 0,025$ ; † $p > 0,05$ )	61
<b>Şekil 4.10.</b> Monosensitize ve polisensitize grupların grup içinde ve gruplar arası TİS (a) ve VAS (b) skorlarının zamanlara göre karşılaştırması (* $p < 0,025$ ; ** $p > 0,025$ ; † $p > 0,05$ )	62
<b>Şekil 4.11.</b> Monosensitize ve polisensitize grupta 3 farklı zaman diliminde Mini-RQLQ skorları	64
<b>Şekil 4.12.</b> Monosensitize ve polisensitize grupta 3 farklı zaman diliminde AQLQ skorları	65

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 3.1.</b> Clustered immünoterapi başlangıç fazı	24
<b>Tablo 4.1.</b> Polisensitize hastaların ev tozu akarı ( <i>Der p</i> ve <i>Der f</i> ) ile yapılan prick ve intradermal test, ev tozu akarı spesifik IgE ve NPT sonuçları	35
<b>Tablo 4.2.</b> Monosensitize hastaların ev tozu akarı ( <i>Der p</i> ve <i>Der f</i> ) ile yapılan sırasıyla prick ve intradermal deri testi, spesifik IgE ve NPT sonuçları	36
<b>Tablo 4.3.</b> Çalışma gruplarındaki olguların demografik ve hastalık özellikleri	37
<b>Tablo 4.4.</b> Monosensitize grupta allerjik rinit ve allerjik rinit+astımlı olguların özellikleri	38
<b>Tablo 4.5.</b> Polisensitize grupta allerjik rinit ve allerjik rinit+astımlı olguların özellikleri	38
<b>Tablo 4.6.</b> Monosensitize grupta zaman dilimlerinde Total IgE değerleri (kU/L)	39
<b>Tablo 4.7.</b> Polisensitize grupta zaman dilimlerinde Total IgE değerleri (kU/L)	39
<b>Tablo 4.8.</b> Monosensitize ve polisensitize grupta zaman dilimlerindeki Total IgE değerlerinin karşılaştırması	40
<b>Tablo 4.9.</b> Monosensitize ve polisensitize grupta zaman dilimlerindeki Total IgE değişimlerinin ( $\Delta$ : delta) karşılaştırması	41
<b>Tablo 4.10.</b> Monosensitize grupta zaman dilimlerinde <i>Der p</i> spesifik IgE (kU/L) değerleri	41
<b>Tablo 4.11.</b> Polisensitize grupta zaman dilimlerinde <i>Der p</i> spesifik IgE (kU/L) değerleri	42
<b>Tablo 4.12.</b> Monosensitize ve polisensitize grupta zaman dilimlerindeki <i>Der p</i> spesifik IgE değerleri	42
<b>Tablo 4.13.</b> Monosensitize ve polisensitize grupta zaman dilimlerindeki <i>Der p</i> spesifik IgE değişimleri ( $\Delta$ )	43
<b>Tablo 4.14.</b> Monosensitize grupta zaman dilimlerinde negatif kontrol ile inkübasyon sonrasında CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdeleri	43
<b>Tablo 4.15.</b> Polisensitize grupta zaman dilimlerinde negatif kontrol ile inkübasyon sonrasında CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdeleri	44

<b>Tablo 4.16.</b> Monosensitize ve polisensitize grupta zaman dilimlerindeki negatif kontrol ile inkübasyon sonrası CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdelerinin karşılaştırması	44
<b>Tablo 4.17.</b> Monosensitize grupta zaman dilimlerinde pozitif kontrol ile in vitro stimülasyon sonrasında CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdeleri	45
<b>Tablo 4.18.</b> Polisensitize grupta zaman dilimlerinde pozitif kontrol ile in vitro stimülasyon sonrasında CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdeleri	46
<b>Tablo 4.19.</b> Monosensitize ve polisensitize grupta zaman dilimlerindeki pozitif kontrol ile in vitro stimülasyon sonrasında CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdesinin karşılaştırması	46
<b>Tablo 4.20.</b> Monosensitize grupta zaman dilimlerinde <b>16 µg/ml Der p</b> içeren ev tozu akarı ekstraktı ile in vitro stimülasyon sonrasında CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdeleri	48
<b>Tablo 4.21.</b> Polisensitize grupta zaman dilimlerinde <b>16 µg/ml Der p</b> içeren ev tozu akarı ekstraktı ile in vitro stimülasyon sonrasında CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdeleri	49
<b>Tablo 4.22.</b> Monosensitize ve polisensitize grupta zaman dilimlerindeki <b>16 µg/ml Der p</b> içeren ev tozu akarı ekstraktı ile in vitro stimülasyon sonrasında CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdelerinin karşılaştırması	49
<b>Tablo 4.23.</b> Monosensitize grupta zaman dilimlerinde <b>1,6 µg/ml Der p</b> içeren ev tozu akarı ekstraktı ile in vitro stimülasyon sonrasında CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdelerinin karşılaştırması	49
<b>Tablo 4.24.</b> Polisensitize grupta zaman dilimlerinde <b>1,6 µg/ml Der p</b> içeren ev tozu akarı ekstraktı ile in vitro stimülasyon sonrasında CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdelerinin karşılaştırması	50
<b>Tablo 4.25.</b> Monosensitize ve polisensitize grupta zaman dilimlerindeki <b>1,6 µg/ml Der p</b> içeren ev tozu akarı ekstraktı ile in vitro stimülasyon sonrasında CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdelerinin karşılaştırması	50
<b>Tablo 4.26.</b> Monosensitize grupta zaman dilimlerinde <b>0,16 µg/ml Der p</b> içeren ev tozu akarı ekstraktı ile in vitro stimülasyon sonrasında ölçülen CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdeleri	50

<b>Tablo 4.27.</b> Polisensitize grupta zaman dilimlerinde <b>0,16 µg/ml Der p</b> içeren ev tozu akarı ekstraktı ile in vitro stimülasyon sonrasında ölçülen CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdeleri	51
<b>Tablo 4.28.</b> Monosensitize ve polisensitize grupta 3 farklı zamanda <b>0,16 µg/ml Der p</b> ile in vitro stimülasyon sonrası CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdelerinin karşılaştırılması	51
<b>Tablo 4.29.</b> Monosensitize ve polisensitize grupta zaman dilimlerindeki <b>16 µg/ml Der p</b> içeren ev tozu akarı ekstraktı ile in vitro stimülasyon sonrasında ölçülen CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzde değişimi ( $\Delta$ CD203c)	53
<b>Tablo 4.30.</b> Monosensitize ve polisensitize grupta zaman dilimlerindeki <b>1,6 µg/ml Der p</b> içeren ev tozu akarı ekstraktı ile in vitro stimülasyon sonrasında ölçülen CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzde değişimi ( $\Delta$ CD203c)	53
<b>Tablo 4.31.</b> Monosensitize ve polisensitize grupta zaman dilimlerindeki <b>0,16 µg/ml Der p</b> içeren ev tozu akarı ekstraktı ile in vitro stimülasyon sonrasında ölçülen CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzde değişimi ( $\Delta$ CD203c)	54
<b>Tablo 4.32.</b> Monosensitize grupta zaman dilimlerinde <i>Der p</i> spesifik IgG4 değerleri (mgA/L)	54
<b>Tablo 4.33.</b> Polisensitize grupta zaman dilimlerinde <i>Der p</i> spesifik IgG4 değerleri (mgA/L)	55
<b>Tablo 4.34.</b> Monosensitize ve polisensitize grupta 3 zaman noktasında <i>Der p</i> spesifik IgG4 değerlerinin (mgA/L) karşılaştırması	56
<b>Tablo 4.35.</b> Monosensitize ve polisensitize grupta zaman dilimlerindeki <i>Der p</i> spesifik IgG4 (mgA/L) değişimlerinin ( $\Delta$ : delta) karşılaştırması	57
<b>Tablo 4.36.</b> Monosensitize ve polisensitize grupta <i>Der p</i> NPT sonuçları	57
<b>Tablo 4.37.</b> Monosensitize ve polisensitize grupta 3 farklı zamanda <i>Der p</i> NPT antijen konsantrasyonları	58
<b>Tablo 4.38.</b> Monosensitize ve polisensitize grupta, 3 farklı zamanda <i>Der p</i> NPT semptom skorları	59
<b>Tablo 4.39.</b> Monosensitize grupta 3 farklı zamanda, TRSS, TASS, TSS, TİS ve VAS skorları	59
<b>Tablo 4.40.</b> Polisensitize grupta 3 farklı zamanda, TRSS, TASS, TSS, TİS ve VAS skorları	60

<b>Tablo 4.41.</b> Monosensitize ve polisensitize grupta 3 farklı zamanda Mini-RQLQ skorları	63
<b>Tablo 4.42.</b> Monosensitize ve polisensitize grupta 3 farklı zamanda AQLQ skorları	65

## 1. GİRİŞ

Spesifik allerjen immünoterapi (SİT, aşı tedavisi), allerjik rinit ve/veya astımlı hastalarda yüzyılı aşkın süredir kullanılan bir tedavi yöntemi olup, hastanın duyarlı olduğu klinik olarak gösterilmiş olan allerjen ekstresinin giderek artan subklinik dozlarda verilmesi ile hastada klinik ve immünolojik toleransın oluşturulmaya çalışılması esasına dayanır. Burada amaç, hastanın immün cevabını değiştirerek semptomların ve ilaç kullanımının azaltılması ya da ortadan kaldırılmasıdır (1,2). Randomize, prospektif, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalar mevsimsel veya yıl boyu süren allerjik rinit ve/veya astım tedavisinde SİT'in etkinliğini ortaya koymuşlardır (3,4). Orta ve ciddi derecede solunum yolu allerjisi olan hastaların yaklaşık %50-%80'inin polisensitize olduğu bildirilmiştir (5,6). Ancak tüm polisensitize hastalar klinik olarak poliallerjik olmayabilir (7). Son yıllarda, SİT alanında, polisensitize yani birden fazla sayıda allerjene duyarlı olan hastaların duyarlılık profiline göre seçilen çoklu (multiallerjen) allerjenlerle mi yoksa klinik olarak en önemli olduğu düşünülen tek bir allerjenle mi tedavi edilmesinin daha uygun olacağı konusunda tartışmalar vardır (8). Geçmiş yıllarda bu hasta grubunda, immünoterapinin monosensitize hastalara göre daha az etkili olduğu düşünülmekte iken günümüzde birçok randomize kontrollü çalışmada polisensitize hastalarda tek allerjen ekstreleri ile yapılan sublingual immünoterapinin etkinliği gösterilmiştir (6,7). Literatüre bakıldığında, çoklu allerjen ve tek allerjene duyarlı yetişkin hasta gruplarında tek allerjenle yapılan subkutan immünoterapinin etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmaların olmadığı görülmektedir. Tek allerjen immünoterapi protokollerinin monosensitize ve polisensitize hastalarda farklı immün yanıtı yol açıp açmadığı bilinmemektedir.

Klinik olarak başarılı immünoterapi, immünolojik toleransla birlikte ve T regülatuar (Treg) hücreler ve immünosupresif sitokinlerin anahtar rol oynadığına dair artan kanıtlar vardır. İmmünoterapiyle oluşturulan periferik tolerans allerjene spesifik yanıtı bir çok mekanizma ile kontrol eder. Bu mekanizmalar; spesifik T hücre cevabının baskılanması, non-inflamatuar antikor tiplerinin (spesifik IgG4, IgA)

yapımı, spesifik IgE'de azalma, geç faz reaksiyonunda mast hücreleri, eozinofil ve bazofillerin aktivitelerinin baskılanmasıdır (9).

İmmünoterapinin etki mekanizmaları son 10 yılda yapılan çalışmalarla oldukça aydınlatılmıştır. Ancak günümüzde hala cevaplandırılmayı bekleyen sorular vardır. İnvitro çalışmalarda immünoterapi uygulamasından kısa bir süre sonra mast hücresi ve bazofillerden mediatör salınımının azaldığı gösterilmiştir (10,11). Ancak, inhalan allerjenlerden *Der p* ile yapılan SİT'de, bazofiller üzerindeki erken dönemdeki etkisiyle ilgili çalışma yoktur. İmmünoterapinin spesifik IgG4'ün bloke edici etkisinde artışa yol açabileceği bunun da IgG4 düzeyinden bağımsız olarak korunmada rolü olduğuna dair veriler artmaktadır (12). Ancak monosensitize ve polisensitize hasta gruplarında tek allerjenle yapılan immünoterapinin bu koruyucu antikörlerin sentezini ne şekilde etkilediği ve tedaviyle iyileşme gözlenen hastalardaki düzeyleri bilinmemektedir.

Bu çalışmada, ev tozu akarlarına *Dermatophagoides pteronyssinus* ve/veya *Dermatophagoides farinae* (*Der p* ve/veya *Der f*) duyarlı monosensitize ve polisensitize allerjik rinit ve/veya astımlı hastalarda *Der p* ile yapılan tek allerjen subkutan immünoterapinin immünolojik yanıtı etkilerini ve klinik yararını değerlendirmek amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Allerjenlere Karşı İmmün Yanıt

Solunum yoluyla alınan, besinler ve arı venomları gibi allerjenlere karşı toleransın kaybı tip 1 hipersensitivite reaksiyonlarına yol açabilir. Gelişecek olan immün cevabın tipi, genetik yatkınlık, hastalığı başlatan antijenin özellikleri (antijen dozu, maruziyet süresi, maruziyet yolu ve yapısal özellikleri) ve eşlik eden infeksiyonlar gibi faktörlerden etkilenir. Allerjik hastalıklar, çevresel allerjenlere karşı gelişen karmaşık doğal ve adaptif immün yanıt sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu kompleks faktörlerin etkisi altında profesyonel antijen sunan hücreler tarafından uyarılan naif T hücreler, daha sonra Th1, Th2, Th17 ya da Th9 hücrelere farklılaşır (10). Burada immün yanıtın T helper 2 (Th2) kolu immünopatoloji ve klinik tablodan sorumludur. Th2 yanıtı bir kez oluştuğundan sonra allerjik hastalığın ortaya çıkmasında 2 faz rol oynar: 1. *Duyarlanma ve hafıza hücrelerin gelişmesi*, 2. *Effektör faz ve doku hasarlanması*. *Duyarlanma fazında*, allerjen spesifik CD4+ Th2 hücreler IL-4 ve IL-13 üretir, bunlar B hücrelerinde izotip dönüşümünün  $\epsilon$  ağır zinciri yönünde olmasını ve allerjen spesifik immünglobulin E (IgE) yapımını uyarır. Daha sonra allerjen spesifik IgE, bazofiller ve mast hücre yüzeyindeki yüksek affiniteli IgE reseptörüne (Fc $\epsilon$ R1) bağlanır. Bu olaylar serisi hastanın spesifik bir allerjene duyarlanmasına neden olur. Duyarlanılan allerjene yeniden maruziyet reseptöre bağlı IgE moleküllerinin kümelenmesine ve mast hücre aktivasyonu ile mediatör salınımına neden olur ve Tip 1 hipersensitivite reaksiyonunun klinik belirtileri ortaya çıkar (9,10).

Erken reaksiyonları, allerjenlere devamlı maruziyet ile oluşan geç faz reaksiyonları izler. Allerjen-spesifik Th2 hücreler aktive olduğunda IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 üretir ve bunlar yüksek allerjen-spesifik IgE düzeylerinin devamında, kemik iliğindeki eozinofil öncüllerinin uyarılmasında, inflame dokuya inflamatuvar hücrelerin göçünün uyarılmasında, mukus üretimi ve düz kas kontraksiyonunda rol alırlar (13). Sağlıklı kişilerde periferik T hücre toleransı atopik immünopatolojinin oluşumunu önler (1). T regülatuar hücreler (Treg), toleranstan sorumlu hücreler olup



özellikle IL-10 üreten alt tipi tip 1 (Tr1) hücreler, allerjen toleransında anahtar role sahiptir. Sağlıklı ve allerjik bireyler farklı oranlarda T hücre alt tiplerine (Th1, Th2 ve Tr1) sahiptirler, Th2 ve Tr1 arasındaki dengenin bozulması allerji gelişmesi ile sonuçlanır (11).

Allerjik hastalıklar; klinik olarak çeşitli şekillerde (allerjik rinit/konjunktivit, astım, atopik dermatit, ürtiker, böcek allerjisi, lateks allerjisi, anafilaksi) karşımıza çıkabilir (14).

## 2.2. Allerjik Rinit

Allerjik rinit, burunda akıntı, tıkanıklık, kaşıntı ve hapsirik ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (15). Tüm dünya nüfusunun %20-40'mı etkilediği tahmin edilmektedir. Ülkemizde bugüne kadar yapılan çalışmalarda allerjik rinitin erişkinlerde %1,6-27,5; çocuklarda %2,9-39,9 oranında görüldüğü saptanmıştır (16). Son 10 yılda prevalans gittikçe artmaktadır. Ev tozu akarları [house dust mite (HDM)], tüm dünyada en sık görülen aeroallerjendir (17). Persistan riniti olan hastaların %75'i atopiktir ve sıklıkla HDM'e duyarlıdırlar (18). HDM major allerjenleri *Dermatophagoides pteronyssinus* (*Der p*) ve *Dermatophagoides farinae* (*Der f*) astımlı hastaların %85'de görülmektedir. HDM ile duyarlanma, astım gelişiminde önemli bir risk faktörüdür (17).

Allerjik rinit, hastaların fiziksel, fizyolojik ve bilişsel fonksiyonlarını bozmakta, hastanın yaşam kalitesini düşürmekte, okul ve iş devamlılığı, ev başarısını olumsuz yönde etkilemektedir (19). Allerjik rinitin ekonomik yükü de sosyal yükü gibi oldukça önemli bir boyuttadır. Etkilenen kişi sayısı çok yüksek olduğu için allerjik rinitin toplumlara hem doğrudan hem de dolaylı yoldan maliyeti çok fazladır (16). Ayrıca allerjik rinitli hastalarda astım gelişme riski artmıştır ve rinitin uygun tedavisi eşlik eden astım, sinüzit ve uyku apnesi gibi hastalıkların tedavisinde de etkili olacaktır (19).

Uluslararası 'Allerjik Rhinitis and its Impact on Asthma' (ARIA) çalışma grubu raporunda, allerjik rinitin, semptomların sıklığı ve ağırlığına göre intermittan ve persistan, hafif ve orta ağır olarak sınıflanması önerilmiştir (20). Allerjik rinitin

mevsimsel ve perennial olarak da sınıflanması yararlıdır ve ARIA sınıflaması ile beraber kullanılabilir (21).

Allerjik hastalıkların tedavisinde yaklaşımlar; hasta eğitimi, hastayı saptanan allerjenden uzaklaştırmak, korunma yöntemlerinin uygulanması, ilaç tedavisi ve immünoterapidir. Allerjenden korunma pratik olarak her zaman mümkün olmayabilir. Antihistaminikler, glukokortikoidler, bronkodilatörler, antilökotrienler gibi birçok ilaç ile tedavi hastaların birçoğunda etkili olmasına rağmen sürekli ilaç kullanmak istemeyen ya da ilaçların yan etkileri nedeniyle kullanamayan, ilaca rağmen yakınmaları devam eden hastalar da bulunmaktadır. IgE aracılı hastalıkların tedavisinde, SİT önemli bir etkiye sahiptir (22). Allerjik hastalıkların doğal seyrini değiştirebilecek tek tedavi yöntemidir (23). ARIA çalışma grubu, allerjik rinit tedavisinde SİT'inin etkinliğini onaylamıştır (20). Allerjik rinit tedavisinde 3 temel yaklaşımın da (allerjen maruziyetinin azaltılması, ilaç tedavisi, SİT) yararları, riskleri ve maliyetleri vardır. Tedavi planı yaparken hastaya özel düşünülerek hastanın seçimine özen gösterilmelidir. Hastalık ağırlığı ve önceki tedavilere alınan yanıt tedavi kararını etkileyen önemli faktörlerdir (24).

### **2.3. Allerjen Spesifik İmmünoterapi**

SİT, yüzyılı aşkın süredir kullanılan bir tedavi yöntemi olup, hastanın duyarlı olduğu klinik olarak gösterilmiş olan allerjen ekstresinin giderek artan subklinik dozlarda verilmesi ile hastada klinik ve immünolojik toleransın oluşturulmaya çalışılması esasına dayanır. Burada amaç, hastanın immün cevabını değiştirerek semptomların ve ilaç kullanımının azaltılması ya da ortadan kaldırılmasıdır (1,2). SİT'in endikasyonları ve uygulama kuralları hakkında bilgi veren son kılavuzlardaki ortak görüş; iyi seçilmiş hasta gruplarında, uygun endikasyon ve teknikle uygulandığında etkinliği kanıt A düzeyinde doğrulanmış bir tedavi yöntemi olduğudur. Randomize, prospektif, kör, plasebo kontrollü çalışmalar mevsimsel veya yıl boyu süren allerjik rinit ve/veya astım tedavisinde SİT'in etkinliğini ortaya koymuşlardır (3,4). Bu tedavi yönteminin, subkutan ya da sublingual, hangi uygulama yolu tercih edilirse edilsin allerjik semptomları ve ilaç kullanım ihtiyacını

azalttığı, monosensitize bireylerde yeni duyarlanma gelişimini, allerjik rinitli hastalarda da astım gelişimini önlediği gösterilmiştir (25-27).

### **2.3.1. Allerjen Spesifik İmmünoterapi Endikasyonları**

SİT, hastanın klinik olarak allerji semptomları ile ilişkili olduğu düşünülen allerjene karşı spesifik IgE varlığının deri testi ve/veya in vitro yöntemler ile gösterildiği durumlarda uygulanabilir. SİT'e başlama kararı hastalık şiddeti, korunma ve ilaç tedavisi ile semptomların ne kadar baskılandığı, semptomları kontrol altına almak için gerekli ilaç miktarı ve ilaçların yan etkileri göz önüne alınarak verilmelidir. Bu noktada hastanın tercih ettiği tedavi yöntemi, ilaç veya SİT kullanımına yaklaşımı, SİT'e uyumu, maliyet/yarar oranı da göz önüne alınmalıdır (24). Hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde gündüz ve gece semptomları, iş gücü kaybı, okula devamsızlık durumu, acil başvuruları, akciğer fonksiyonlarının izlenmesi ve yaşam kalite ölçekleri kullanılabilir.

### **Allerjik Rinit/Konjuktivit ve Astımda SİT Endikasyonları (24)**

Doğal allerjen maruziyeti ile semptomların ortaya çıkması ve klinik ile uyumlu, deri testi ve/veya in vitro yöntemlerle spesifik IgE varlığının gösterilmesi ve aşağıdaki parametrelerden en az birisinin varlığı;

- Korunma ve ilaç tedavisine kötü yanıt alınması
- İlaç tedavisine bağlı önemli yan etki görülmesi
- Uzun süreli ilaç kullanımından kaçınılmak istenmesi
- Allerjik rinit ve astımın birlikte bulunması

### **2.3.2. Allerjen Spesifik İmmünoterapi Kontrendikasyonları (24,25)**

- Hastanın sistemik allerjik reaksiyon esnasında yaşamını tehlikeye sokabilecek olan medikal durumlar veya birlikte kullanılan tedavi yöntemlerinin olması. Örneğin kontrol altına alınamayan astım, ağır astım,

düşük akciğer fonksiyonu ( $FEV_1 < \%70$ ), kontrol altına alınamayan ciddi kardiyovasküler sistem hastalıkları, beta blokör kullanımı (Topikal dahil)

- Gebelik
- Otoimmün hastalıklar
- Diğer immünopatolojik hastalıkların bulunması, immün yetmezlikler
- Malignite
- Psikolojik hastalık ve tedaviye uyumsuzluk

### **2.3.3. Allerjen Spesifik İmmünoterapi Yan Etkiler**

#### **Lokal Yan Etkiler**

Enjeksiyondan sonra en sık lokal iritasyon, enjeksiyon yerinde eritem, kaşıntı ve şişlik gibi lokal reaksiyonlar görülür. Lokal reaksiyonlar hastaların %26-82'inde, enjeksiyonların %0,7-4'ünde görülür. Özellikle alüminyumlu depo ekstreler kullanıldığında bazen enjeksiyon yerinde subkutan nodüller gözlenir. Çoğu hastada bir süre sonra kaybolursa da bazı hastalarda tedavinin kesilmesi gerekebilir (8,23).

#### **Sistemik Yan Etkiler**

Sistemik reaksiyonlar, enjeksiyon yerinden uzak herhangi bir organda gelişen belirtilerdir. Enjeksiyonu takiben 30 dakika içinde görülen erken ve daha sonra ortaya çıkan reaksiyonlar geç reaksiyon olarak sınıflandırılır. Sistemik yan etkiler birkaç hapsiriktan ciddi anafilaktik şoka hatta ölüme kadar ilerleyebilir. Semptomların şiddeti, enjeksiyondan sonra ne kadar hızlı ortaya çıktığı ile ilişkilidir. Avuç içleri, ayak tabanı ve saçlı bölgede kaşıntı, yaygın eritem, ürtiker, rinit, anjiödem ve nefes darlığının olması sıklıkla anafilaksiye gidişi gösterir ve gecikmeden tedavi edilmelidir. Ayrıca larinks ödemi, hiperperistaltizm, hipotansiyon ve kardiak aritmiler olabilir. İstenmeyen etkiler genellikle ilk 20-30 dakikada ortaya çıksa da daha geç olarak da görülebilir. Bu durumda hasta olası risk faktörleri açısından yeniden değerlendirilmelidir (8,24,28). Sistemik reaksiyon gelişme riski her enjeksiyon için %0,05-3,2 oranındadır (29). Sistemik reaksiyonlara genellikle

doz artımı sırasında rastlanmaktadır. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada sistemik reaksiyon sıklığı enjeksiyon sayısı başına %1,3 oranında olarak bildirilmiş ve çoğunluğu başlangıç döneminde gözlenmiştir (30). İmmünoterapiye bağlı mortalite görülebilir (31).

#### **2.3.4. Allerjen Spesifik İmmünoterapide Kullanılan Allerjen Ekstreleri**

Tedaviye başlamadan önce allerjen seçimi çok önemlidir. Deri testi pozitifliği veya serumda spesifik IgE varlığı her zaman klinik duyarlılığı göstermez. Hastanın öyküsünde klinik olarak semptomlarla uyumlu olan ve deri testinde anlamlı pozitiflik saptanan allerjenle tedavi yapılmalıdır. Ayrıca allerjenler arasındaki çapraz reaktivitenin bilinmesi de optimal tedavi dozu için önemlidir. Hastaya SİT endikasyonu konulmadan önce uygulanılacak olan allerjen için kaliteli ve standart allerjen ekstralarının mevcut olup olmadığı ve bu ekstraların klinik etkinliğinin objektif kanıtlarla gösterilmiş olması gerekliliği de göz önüne alınmalıdır. SİT'in etkinliği polenler, ev tozu akarları, mantar sporu (*Alternaria*, *Cladosporium*), hayvan allerjenleri (kedi, köpek tüyü) ve hamam böceği için gösterilmiştir (1).

Allerjen ekstraları, hayvansal ya da bitkisel kaynaklardan aktif yapıların ekstraksiyonu ile elde edilerek hazırlanan protein yapısında biyolojik maddelerdir. Tüm allerjen ekstralarının total allerjenik gücü, biyolojik aktivitesi ve mass ünite olarak major allerjenlerin ölçümleri için standardize edilmesi gerekmektedir. İmmünoterapinin başarılı olabilmesi, uygun şekilde standardize edilmiş ve hep aynı antijenik özellikte üretilen yüksek kalitede allerjen ekstralarının kullanılmasına bağlıdır. Allerjen ekstresinin total allerjenik gücü ve her bir allerjenin konsantrasyonu, üretimde kullanılan standardizasyona göre farklı ünitelerde ifade edilmektedir. Bunlar arasında standardize edilmiş olan allerjen ekstraları WHO'nun önerdiği standardizasyonuna göre internasyonal ünite (IU), majör allerjen içeriğine göre allerji ünite (AU), deri testi sırasındaki allerjenik gücüne göre bioekivalan allerji ünite (BAU), biyolojik ünite (BU), reaktivite indeksi (IR), ve terapötik indeks (TU) ve SQ (standardized quality) ünite iken; standardize olmayan ekstralar ise ağırlık/volüm (wt/vol) ya da protein nitrojen unit (PNU) olarak ifade edilmektedir (32).

Ağırlık/volüm (wt/vol), 1 ml volüm başına gram ağırlığa ya da 1 PNU, 0,01 g protein nitrojene eş değerdir (33).

SİT’de kullanılmak için allerjik yan etkileri azaltılırken, immün sistemi uyarma gücü arttırılmış, çok daha etkin depo ve modifiye allerjen ekstreleri geliştirilmiştir (23). Depo preparatlarda allerjen alüminyum hidroksit, tirozin, kalsiyum fosfat, lipozom gibi bir taşıyıcıya bağlıdır, buradan yavaş salınım söz konusu olduğu için yan etki riski daha düşüktür. Ayrıca, depo ekstrelerle daha yüksek allerjen dozlarına idame tedavide ulaşılabilir. Yapılan çalışmalarda, alüminyum hidroksitin adjuvant olarak kullanıldığı İT’de Th2 hücrelerden salınan sitokinlerde baskılanma olurken Th1 kaynaklı sitokinlerde değişme olmadığı bulunmuştur (34). Ayrıca, SQ-standardize edilmiş ev tozu akarı antijeniyle subkutan İT’inin allerjik astımlı hastalarda önemli immün modülatör etki gösterdiği, humoral immün yanıtı değiştirdiği (spesifik IgE düzeyinin azaldığı ve akciğerde ve deride allerjene toleransı indüklendiği bildirilmiştir (35).

### 2.3.5. Allerjen Spesifik İmmünoterapide Doz, Uygulama Yöntemleri ve Süresi

İmmünoterapinin klinik etki sağlayabilmesi için uygulanan allerjen dozu önemlidir. Düşük dozda allerjenle yapılan SİT etkisiz olup hatta hastayı duyarlandırabilir iken yüksek dozla da sistemik reaksiyon görülme riski artmaktadır. Hastalarda sistemik reaksiyon gelişmeden etkili olabilecek uygun dozun bulunup uygulanması gerekmektedir. Buna **optimal idame doz** denilir. **İdame doz**, hedeflenen optimal terapötik dozdur. Yani, klinik olarak etkin, semptomları ve ilaç kullanma ihtiyacını azaltan, sistemik reaksiyona yol açmayan ve güvenle tolere edilen dozdur. Çalışmalar sonucunda standardize edilmiş üniteyle belirtilen allerjen ekstreleri için tüm hastalarda etkili olabileceği saptanmış olan bu uygun dozun; ev tozu akarları, kedi tüyü, ragweed poleni ve timothy çayır poleni majör allerjeni için her enjeksiyonda 5 ve 20 µg arasında değiştiği belirtilmektedir. SİT uygulamasını güçleştiren en önemli nokta uygulamanın herhangi bir aşamasında ve farklı şiddetle ortaya çıkabilecek olan lokal ve sistemik yan etkilerdir. Bu nedenle SİT, deneyimli allerji uzmanları tarafından anafilaksi tedavisinin hemen yapılabileceği ve bu konuda eğitilmiş personelin olduğu yerde uygulanmalıdır (23).

Allerjen immünoterapisinin uygulamasında 2 dönem mevcuttur:

1. Başlangıç (doz artışı dönemi)
2. İdame dönemi

### **Başlangıç Dönemi**

Allerjen ekstresinin giderek artan dozlarda uygulandığı dönemi ifade eder. Bu dönemde enjeksiyonlar genellikle konvansiyonel yöntemde, 8-16 hafta süre ile subkutan olarak uygulanır ve sonrasında uygulamaya sabit bir dozda (idame dozunda) 3-5 yıl devam edilir. Bazı durumlarda daha hızlı şemalar da uygulanabilir. Bu dönem için *doz artım fazı* ya da *indüksiyon fazı* terimi de kullanılabilir. Başlangıç şeması allerjen ürünün aköz ya da depo olmasına göre değişebilir. Başlangıç dozu genellikle idame dozun 1000 ile 10.000 katı dilüe edilmiş konsantrasyonudur. Ancak çok duyarlı hastada daha düşük dozda başlamalıdır. Enjeksiyon verilme sıklığı haftada 1 kez ya da haftada 2 gün birkaç enjeksiyon şeklinde olabilir.

**Etkili tedavi dozu, İdame dozu:** Ciddi lokal ve sistemik yan etkiye neden olmaksızın klinik olarak tedavi etkinliği sağlayan dozdur.

### **İdame Dönemi**

Etkin tedavi dozuna erişildiğinde başlar. Bir kez idame doza erişilince allerjen enjeksiyon aralıkları uzatılır. Doz genellikle aynı olup, yeni şişeye geçilmesi, yan etki görülmesi gibi çeşitli nedenlerle değişiklik yapılabilir.

**Cluster (hızlandırılmış) immünoterapi:** Ardışık olmayan günlerde, tek bir gün içinde artan dozlarda enjeksiyonun yapıldığı bir başlangıç fazı şemasıdır. Genellikle ziyaret başına 2-3 uygulama yapılır. Böylelikle başlangıç dönemi süresi kısaltılmış olur. Bu şemada 6 haftada idame doza ulaşılabilir.

**Rush (hızlı) immünoterapi:** İdame dozuna ulaşılıncaya kadar 1-3 gün boyunca, 15-60 dakika aralar ile giderek artan dozda allerjen uygulanır. Aköz (sulu) allerjen ekstresi kullanılır.

**Geleneksel (konvansiyonel) immünoterapi:** Allerjen 8-16 hafta süreyle haftada bir kez subkutan yolla uygulanır ve sonrasında uygulamaya sabit bir dozda (idame dozunda) 3-5 yıl devam edilir.

**Mevsim öncesi kısa süreli immünoterapi** geleneksel immünoterapi protokollerinden farklı bir immünoterapi programıdır. Bu programda enjekte edilen allerjen dozu çok hızlı (genellikle 7 hafta içinde) arttırılır, böylece doz artım fazı geleneksel rejimlere göre belirgin olarak kısılır ve bu doz artım fazını idame fazı takip etmez.

Alternatif uygulama yollarının kullanıldığı (sublingual, oral, intranazal, intralenfatik, epikütanöz) immünoterapi yöntemleri de mevcuttur.

İnhalan allerjenlerle yapılan immünoterapinin 1. yıl sonunda değerlendirilmesi ve buna göre tedaviye devam edilip edilmeyeceğine karar verilmesi önerilmektedir. Hasta yarar görüyorsa tedavi süresi 3-5 yıl arasında değişir. İmmünoterapi süresince en az 6-12 ayda bir hasta değerlendirilmelidir (36).

İmmünoterapinin etkin olup olmadığını değerlendirmede objektif ve subjektif parametreler kullanılabilir. Objektif ölçümler arasında allerjen spesifik IgG düzeylerinde artış, deri testi titrasyonu ile değerlendirilen antijene deri testi reaktivitesinde azalma etkinlik göstergesi olabilir. Ancak günümüzde klinikte rutin kullanım için pratik değildir. Astım hastalarının takiplerinde solunum fonksiyon testleri ve zirve akım hızı (PEF) değerleri kullanılabilir. Objektif testler arasında sayılabilecek non-kantitatif deri testi veya in vitro IgE ölçümünün takipte kullanımı önerilmez çünkü bu değerlendirmelerin klinik yanıt ile korele olduğu gösterilememiştir. Provokasyon testleri, hücre belirleyicileri ve sitokin profillerinin takibi ise ancak çalışma amaçlı kullanılmaktadır. Bu nedenlerle pratikte subjektif ve büyük oranda hastanın beyanına dayanan semptom ve medikasyon skorları, yaşam kalite ölçekleri kullanılmaktadır. Etkinlik parametreleri kullanılarak yapılan bir çok çift kör, plasebo kontrollü randomize çalışma ve bu çalışmaların derlendiği meta-analizlerde hem rinitte hem de astımda SİT'in yararını ortaya koymuştur (3,23,37).

Günümüzde SİT ile ilgili olarak, allerji uzmanını zorlayan ve hala tartışılmakta olan konu, polisensitizasyon yani birden fazla farklı allerjene karşı duyarlılıktır. Polisensitizasyon gelişme eğiliminde olanlarda T regülatör hücrelerde fonksiyonel defekt olabileceği öne sürülmüştür. Son yıllarda, allerjen spesifik İT alanında,



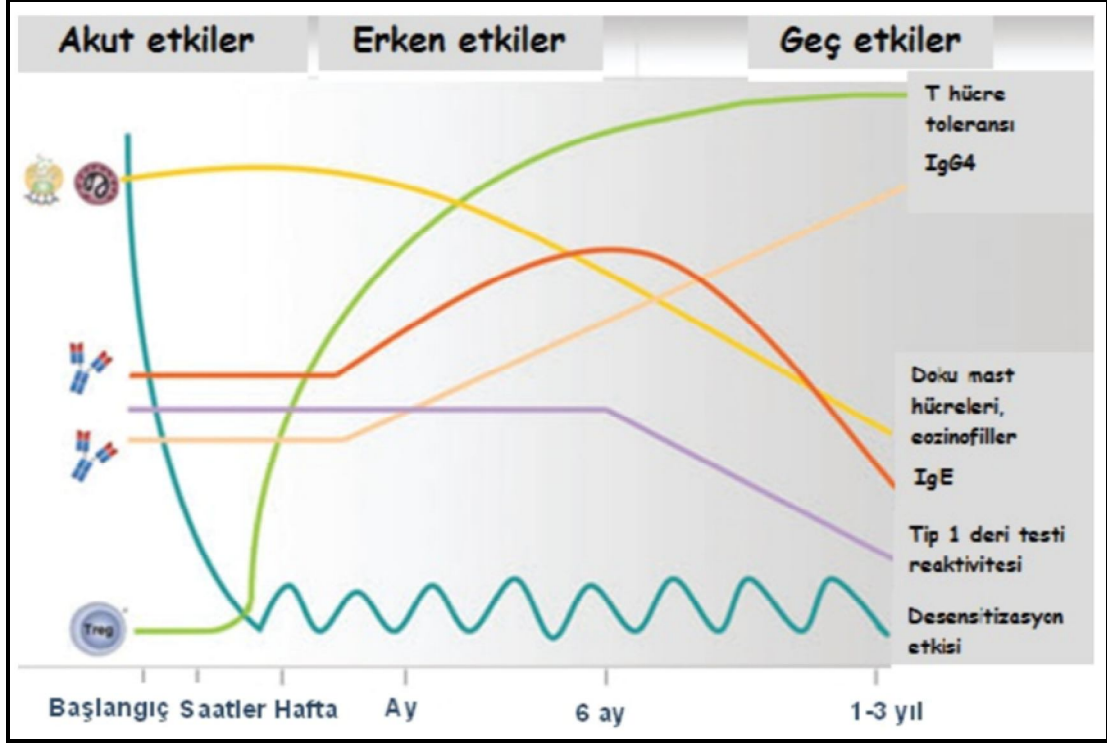
polisensitize hastaların duyarlılık profiline göre seçilen çoklu (multiallerjen) allerjenlerle mi yoksa klinik olarak en önemli olduğu düşünülen tek bir allerjenle mi tedavi edilmesinin daha uygun olacağı konusunda tartışmalar vardır (8). Çoğu çalışmada, monosensitize hastada tek allerjen, polisensitize hastada birden fazla allerjenle yapılan SİT sonuçları karşılaştırılmış, sublingual veya subkutan yöntemle olsun, etkinlik ve güvenilirlik açısından çoklu allerjenle (yapısal ilişkisi olmayan 2'den fazla) SİT'de yetersiz yanıt alındığı görülmüştür (5,38).

Geçmiş yıllarda bu hasta grubunda, immünoterapinin monosensitize hastalara göre daha az etkili olduğu düşünülmekte iken günümüzde birçok randomize kontrollü çalışmada polisensitize hastalarda tek allerjen ekstreleri ile yapılan sublingual immünoterapinin etkinliği gösterilmiştir (6,7). Literatüre bakıldığında, çoklu allerjen ve tek allerjene duyarlı yetişkin hasta gruplarında tek allerjenle yapılan subkutan immünoterapinin etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmaların olmadığı görülmektedir. Tek allerjenle immünoterapi protokollerinin monosensitize ve polisensitize hastalarda farklı immün yanıtı açıp açmadığı da bilinmemektedir.

### **2.3.6. Allerjen Spesifik İmmünoterapinin Etki Mekanizmaları**

Allerjik hastalıklar, çevresel allerjenlere karşı Th2 tipinde T hücreleri ve öncelikle spesifik IgE yapımıyla ortaya çıkan karmaşık doğal ve adaptif immün yanıtla karakterizedir. SİT ise, bozulmuş immün yanıtı tolerans mekanizmalarını arttırarak yeniden düzenlemeye çalışan en etkin tedavi yaklaşımıdır. İmmünoterapinin etki mekanizmaları son 10 yılda yapılan çalışmalarla oldukça aydınlatılmıştır. Ancak günümüzde hala cevaplandırılmayı bekleyen sorular vardır. İmmünoterapinin etkinliğinin ortaya çıkış mekanizmaları oldukça karmaşıktır. Halen açıklanamayan veya çelişkili noktalar olmakla birlikte etkinin ortaya çıkışında farklı mekanizmaların değişik zamanlarda ve şekillerde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Tedavinin başlangıcından sonraki erken dönemdeki etkinlikten mast hücresi ve bazofil desensitizasyonu sorumlu iken, daha sonra T ve B hücre yanıtlarının modülasyonu, periferik Treg hücrelerin indüklenmesi ile IL-10 ve TGF- $\beta$  düzeylerinde artış, allerjen spesifik antikor yanıtlarında değişme (IgE'de azalma, blokan IgG4 antikorlarda artış gibi) ve mast hücresi, bazofil ve eozinofil gibi efektör

hücrelerin sayısal ve fonksiyonel olarak baskılanması devreye girer (Şekil 2.1) (9). Başarılı bir allerjen-spesifik immünoterapinin esas amacı, allerjik enflamasyonun üstesinden gelebilmek için allerjenle karşılaşıldığında sağlıklı kişideki benzer T hücre toleransının oluşturulmasıdır (39).

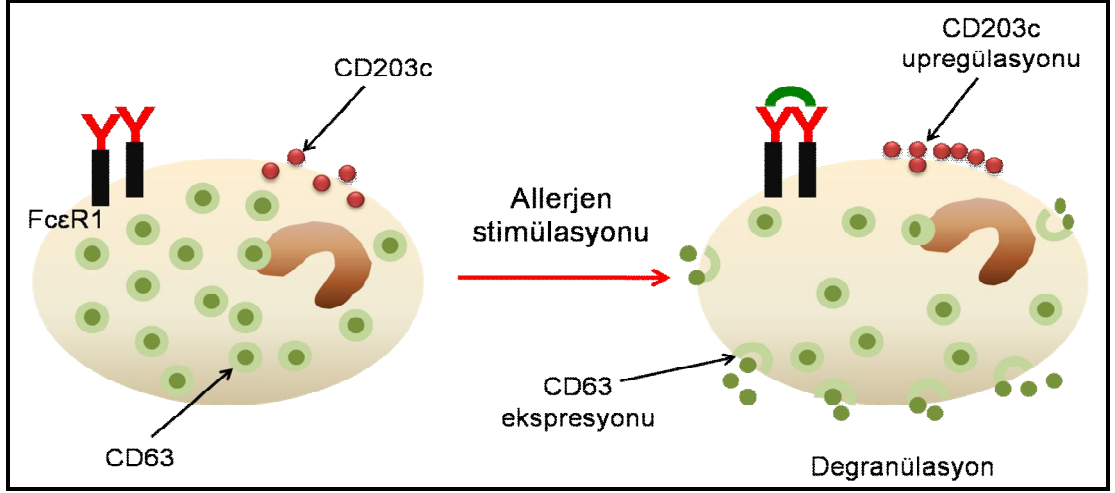


**Şekil 2.1.** Allerjen spesifik immünoterapinin etki mekanizmaları

Allerjen spesifik immünoterapiye başladıktan kısa bir süre sonra bazofil ve mast hücrelerinin degranülasyon etkisi azalır, bundan kısa bir süre sonra Th1 ve Th2 cevabı azalır, Treg hücreler uyarılır. İmmün toleransın ortaya çıkmasının göstergesi olarak spesifik IgG4 blokan antikor seviyeleri erken dönemde artar, başlangıçta IgE seviyeleri artarken giderek geç dönemde azalır. İmmünoterapiden birkaç ay sonra doku mast hücre ve bazofillerden mediatör salınımı azalır (39).

## **Çok Erken Desensitizasyon Etkisi**

İmmünoterapiyle spesifik IgE miktarında azalma ve buna bağlı olarak deri testi duyarlılığının azalması için yıllar gerekse de venom immünoterapi uygulanan bir çok hastanın erken dönemde hatta ilk dozlardan sonra dahi arı sokmasına karşı korunduğu bilinmektedir. İmmünoterapi sırasında mast hücreleri ve bazofillerden sistemik anafilaksi limitinin altında yavaş ve devam eden bir mediatör salınımı olduğu, buna bağlı olarak granül komponentlerinin azaldığı ve mast hücre ve bazofillerin aktivasyon limitinin değiştiği düşünülmektedir. Bu görüşü destekler şekilde in vitro çalışmalarda immünoterapi uygulamasından kısa bir süre sonra mast hücresi ve bazofillerden mediatör salınımının azaldığı gösterilmiştir (12). Son yıllarda bazofil aktivasyonu ile ekspresyonu artan ve allerjik hastalarda duyarlanmanın gösterilmesinde kullanılabilir bir ektoenzim olan 'CD203c' tanımlanmıştır (40,41). CD203c selektif olarak bazofiller, mast hücreleri ve bunların CD34+ progenitörlerinde eksprese olur. FcεR1'lerin allerjen ile çapraz bağlanması bazofil yüzeyindeki CD203c ekspresyonunun hızla artmasına ve mediatör salınımına yol açar (Şekil 2.2). CD203c spesifik bir belirteçtir ve ekspresyonu spesifik allerjen, anti-IgE ve antiFcR1 ile stimülasyondan sonra çok hızlı (< 5 dakika) bir şekilde artar. CD203c ekspresyonundaki değişiklikler spesifik monoklonal antikorlar kullanılarak akım sitometrisinde ölçülebilir (42). Aköz ekstrelerin kullanıldığı hızlı yöntemle immünoterapi ile bazı hastalarda bazofil aktivasyon belirleyicisi olan CD203c ekspresyonunda azalma olduğu bulunmuştur (43,44). Kliniğimizde yapılan yeni bir çalışmada; sadece polene duyarlı allerjik rinitli hastalarda mevsim öncesi çayır polenlerini içeren allergoid immünoterapinin klinik etkinliği ile bazofil aktivasyonuna etkisi değerlendirilmiş; bazofil aktivasyon belirleyicisi olan CD203c ekspresyonunun mevsim öncesi 7 enjeksiyon şeklinde uygulanıp kesilen allergoid İT ile, plaseboya göre anlamlı şekilde azaldığı bulunmuştur (45). Ancak alüminyuma adsorbe edilmiş depo allerjen ekstralarının CD203c ekspresyonu üzerindeki etkileri konusunda yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır.



**Şekil 2.2.** Bazofil aktivasyonunun şematik özeti (42)

### **T Regülatuar Hücre Oluşumu ve Periferik T hücre Toleransı**

İmmünoterapide T hücre toleransı, temelde allerjen spesifik Treg hücrelerinin oluşumu ve bunu takiben allerjene karşı proliferatif yanıtın ve sitokin yanıtının baskılanması ile oluşur. Akdiş ve ark. venom immünoterapisinde *in vitro* olarak T lenfositlerin proliferatif ve sitokin yanıtlarında baskılanma olduğunu ve bunun IL-10 ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (46). Benzer bir ilişki aeroallerjenler ile yapılan çalışmalarda da ortaya konulmuştur. Örneğin, Jutel ve ark. ev tozu akarı ile yapılan immünoterapide Th2 lenfositlerin proliferatif yanıtlarında ve sitokin yapımında baskılanmaya paralel olarak IL-10 ve TGF- $\beta$  yapımında artma saptamıştır (47). Bu ve benzeri çalışmalar IL-10 ve/veya TGF- $\beta$ 'nın allerjene periferik toleransta önemini ortaya koymuştur. Sağlıklı bireylerde de allerjene yanıtın IL-10 artışı şeklinde olduğunu gösterilmesi ve immün sistemin regülasyonundan sorumlu olan Treg hücreler ile ilgili bilgilerin artması ile immünoterapinin etki mekanizması daha iyi anlaşılma başlamıştır.

Treg'lerin rolü Th2 hücreleri baskılamakla sınırlı değildir. Treg'lerin etki mekanizmasında 5 majör yol olduğu düşünülmektedir. Bunlar;

- Efektör Th2 ve Th1 oluşumuna yol açan antijen sunan hücrelerin baskılanması,
- Th2 ve Th1 hücrelerin baskılanması,

- Spesifik IgE yapımının baskılanması ve IgG4 ve/veya IgA üretiminin uyarılması,
- Mast hücresi, bazofil ve eozinofiller gibi efektör hücrelerin baskılanması,
- Dokunun yapısal hücreleri ile etkileşim ve remodeling'dir. Bu etkiler immünoterapide görülen immünojenik değişimlerden de sorumludur.

### **Spesifik IgE ve IgG Alt Tiplerinin Düzenlenmesi**

İmmünoterapide B hücre toleransı geç dönemde gözlenir. Sıklıkla başlangıçta serum spesifik IgE düzeyinde artış görülür, aylar hatta yıllar içerisinde kademeli bir azalma oluşur. Aynı zamanda allerjene maruziyet ile olması beklenen IgE artışı baskılanır. Ancak spesifik IgE düzeyindeki azalma ile klinik bulgular arasında korelasyonun olmadığı, ayrıca IgE düzeyi azalmadan önce hatta artış sırasında dahi semptomların iyileşebildiği gösterilmiştir. Bu nedenle de klinik yararın değerlendirilmesinde spesifik IgE takibi önerilmemektedir (1).

İmmünoterapiye alınan antikor yanıtının sağlıklı immün yanıt ile benzerlikleri olduğu gösterilmiştir. Örneğin, *Der p 1*'e karşı sağlıklı immün yanıt IgA ve IgG4 artışı, az miktarda IgG1 ve nerede ise tespit edilemeyecek düzeyde IgE ile ilişkilidir. Ev tozu akarı ile yapılan immünoterapinin 70. gününde de spesifik IgE düşmeksizin IgA, IgG1 ve IgG4'de anlamlı yükselmeler olduğu bilinmektedir (10). İmmünoterapiye bağlı olarak serum IgG4'ün 10-100 kat kadar artabildiği gösterilmiştir. IgG antikorlarının özellikle IgG4'ün, allerjeni efektör hücreye bağlı IgE'ye ulaşmadan önce yakaladığı ve dolayısı ile mast hücresi ve bazofillerin aktivasyonunu ve böylelikle histamin salınımını önlediği, yine IgE-allergen kompleksinin oluşumunu ve kompleksin antijen sunan hücrelere bağlanarak IgE ilişkili antijen sunumunu gerçekleştirmesini engellediği düşünülmektedir (48). Ayrıca IgG4 komplemanı bağlamaz ve diğer izotoplar ile immün kompleks oluşumunu önleyici etkisi vardır. Bu durum bu izotipe anti-inflamatuar özellik kazandırır. İmmünoterapinin IgG4'ün bloke edici etkisinde artışa yol açabileceği bunun da IgG4 düzeyinden bağımsız olarak korunmada rolü olduğuna dair veriler artmaktadır (10). Ancak monosensitize ve polisensitize hasta gruplarında tek

allerjenle yapılan immünoterapinin bu koruyucu antikorların sentezini ne şekilde etkilediği ve tedaviyle iyileşme gözlenen hastalardaki düzeyleri bilinmemektedir.

İmmünoglobulin düzeylerindeki yukarıda tanımlanan değişiklikler Treg hücrelerin kontrolü altında gerçekleşir. IL 10'un, spesifik IgE ve IgG4'ü ters yönde regüle ettiği gösterilmiştir. IL-10 hem total hem de spesifik IgE'nin baskılayıcısıdır ve IgG4 üretimini arttırır. Sonuçta IgE dominansından IgG4 dominansına kayışa neden olur. Her ne kadar Treg oluşumu günler içerisinde olsa da IgE/IgG4 oranının düşmesi yıllar alır.

### **Efektör Hücre ve İnflamatuvar Yanıtın Supresyonu**

İmmünoterapinin erken dönemde görülen mast hücre ve bazofiller üzerine olan desensitize edici etkisinin aksine, geç döneminde görülen mast hücre ve bazofil baskılanmasından Treg hücrelerinden salınan IL-10'nun ve spesifik IgE düzeyindeki azalmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir. İmmünoterapiye bağlı olarak mediyatör salınımındaki azalmanın yanı sıra hedef organlarda mast hücreleri ve bazofillerin sayısı da azalmaktadır (10).

Bu veriler doğrultusunda bu çalışmada; ev tozu akarlarına *Dermatophagoides pteronyssinus* ve/veya *Dermatophagoides farinae* (*Der p* ve/veya *Der f*) duyarlı monosensitize ve polisensitize allerjik rinit ve/veya astımlı hastalarda *Der p* ile yapılan tek allerjen subkutan immünoterapinin immünolojik yanıtı etkilerini ve klinik yararını değerlendirmek amaçlanmıştır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta seçimi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerjik Hastalıklar Bilim Dalına başvuran yıl boyu süren (perennial) karakterde orta/ağır persistan riniti ve/veya hafif persistan astımı olan, immünoterapiye uygun, daha önce allerjen spesifik immünoterapi yapılmamış monosensitize 22, polisensitize 24 hasta alındı.

Orta/Ağır persistan rinit tanısı ARIA 2008 kılavuzuna göre (20), astım tanısı ise GINA rehberine (49) dayanılarak konuldu. Buna göre yıl boyu süren, allerjen teması ile uyumlu klinik öykü tanımlayan (üst hava yollarına ait burun akıntısı, hapşırık, burun tıkanıklığı, burunda kaşıntı ve/veya göz yakınmalarının varlığı) ve bunlara eşlik edebilen öksürük, nefes darlığı, hırıltılı solunum, göğüste tıkanma hissi gibi astım semptomları olan hastalar çalışmaya alındı.

Monosensitize hasta grubu; yapılan deri testleri (prick ve intradermal) sonucunda sadece *Dermatophagoides pteronyssinus* ve/veya *Dermatophagoides farinae*'ye duyarlı bulunan hastalardan oluştu. Polisensitize hasta grubu ise, deri testlerinde ev tozu akarları ile birlikte en az 2 farklı allerjene karşı pozitif reaksiyon gösteren (örneğin yıl boyu süren yakınmaları olup mevsimsel olarak polenlerle artış tanımlayan) hastalardan seçildi. Hasta gruplarında ayrıca aşağıda tanımlanan testler yapıldı.

1. Deri testi yöntemleri (prick ve intradermal)
2. Solunum fonksiyon testleri (SFT)
3. Metakolinle nonspesifik bronş provokasyon testi (BPT)
4. Nazal allerjen provokasyonu (NPT)
5. Serumda allerjene spesifik IgE ölçümü (CAP, Pharmacia, Uppsala, Sweden)
6. Serumda total IgE tayini (CAP, Pharmacia, Uppsala, Sweden)

### 3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Orta/ Ağır persistan rinitli hastalar
2. Hafif persistan astımlı hastalar
3. BPT'in pozitif olması (tek başına rinitli hastada)
4. SFT'de FEV<sub>1</sub> >%70 olması
5. Prick deri testi negatif bulunan ancak öyküsü ev tozu allerjisi ile uyumlu olan hastalarda ayrıca ev tozu akarı antijenleriyle yapılan intradermal deri testlerinde *Dermatophagoides pteronyssinus* ve/veya *Dermatophagoides farinae* duyarlılığının olması
6. Tüm hastalarda *Dermatophagoides pteronyssinus* ve/veya *Dermatophagoides farinae* spesifik IgE düzeyinin class 2 ve üzeri olması
7. Allerjik rinit için immünoterapi endikasyonlarının bulunması: Doğal allerjen maruziyeti ile semptomların ortaya çıkması ve klinikle uyumlu, deri testi ve /veya in vitro yöntemlerle spesifik IgE varlığının gösterilmesi ve aşağıdaki parametrelerden en az birisinin varlığı:
  - a) Korunma ve ilaç tedavisine rağmen yanıt alınamaması
  - b) İlaç tedavisine beklenmedik düzeyde yan etki görülmesi
  - c) Uzun süreli ilaç kullanımından kaçınılmak istenmesi
  - d) Allerjik rinit ve astımın birlikte bulunması

### 3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. Orta-ağır persistan astımlı hastalar
2. SFT'de FEV<sub>1</sub> <%70 olması
3. İmmünoterapi için kontrendikasyon teşkil eden durumlar:
  - a) Beta-bloker tedavisi
  - b) Diğer immünopatolojik hastalıkların bulunması, immün yetmezlikler
  - c) Malignite
  - d) Psikolojik hastalık ve tedaviye uyumsuzluk
  - e) Önemli kardiyovasküler hastalığın bulunması
  - f) Gebelik ve gebelik şüphesi



### 3.1.3. Deri Testleri

Deri prick testleri 15 inhalan allerjenden [ev tozu akarları (*Dermatophagoides pteronyssinus* ve *Dermatophagoides farinae*), çayır poleni karışımı (*Dactylis glomerata*, *Lolium perenne*, *Phleum pratense*, *Poa pratensis*, *Festuca pratensis*), tahıl poleni karışımı (*Avena sativa*, *Hordeum vulgare*, *Triticum sativa*), çavdar poleni (*Secale cereale*), ağaç karışımı (*Alnus glutinosa*, *Betula verrucosa*, *Coryllus avellana*), pelin otu (*Artemisia vulgaris*), yapışkan duvar otu (*Parietaria judaica*), mantar karışımı 1 (*Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, *Fusiorum moniliforme*), mantar karışımı 2 (*Aspergillus fumigatus*, *Niger*), *Penicillium notatum*, tüy karışımı, kedi ve köpek tüyü, lateks] oluşan standart panel ile yapıldı (ALK-Abello, Horsholm, Denmark).

İntradermal deri testi, ev tozu akarları (*Dermatophagoides pteronyssinus* ve *Dermatophagoides farinae*) ile prick testi negatif olan ancak öyküsü ev tozu allerjisi ile uyumlu olan hastalarda yapıldı. Bu testte *Dermatophagoides pteronyssinus* ve *Dermatophagoides farinae* allerjenleri (ALK-Abello, Horsholm, Denmark) intrakutan olarak uygulandı. Tüberkülin enjektörü kullanılarak 0,02-0,05 ml allerjen, ön kol iç yüzüne, 2-3 mm çaplı bir kabarcık oluşturacak şekilde enjekte edildi.

Hastaların testten 7-10 gün önce deri testi cevabını etkileyebilecek antihistaminik veya benzer ilaçları kesildi. Pozitif kontrol olarak histamin dihidroklorür 10 mg/ml, negatif kontrol olarak fenollü (%0,4) serum fizyolojik solüsyonu kullanıldı. Testin okunması; 20 dakika sonra allerjen ile ortaya çıkan reaksiyon, pozitif ve negatif kontrollerdeki reaksiyonlarla karşılaştırılarak değerlendirildi. Negatif kontrolde reaksiyon olmadığında, allerjenle oluşan eritemli ödem çapı ölçülerek, prick testte en az 3 mm, intradermal testlerde 5 mm ve üzeri ödem çapı olan reaksiyonlar pozitif kabul edildi. En uzun ve en kısa ödem çaplarının toplamının yarısı değerlendirilmeye alındı.

### 3.1.4. Solunum Fonksiyon (SFT) ve Bronkoprovokasyon Testleri (BPT)

Solunum fonksiyon testleri ölçümleri Flowhandy Zan 100 (USB, Germany) marka akım duyarlı spirometri ile yapıldı. Nonspesifik bronş aşırı duyarlılığının

ölçümünde metakolin kullanılarak provakasyon yapıldı. Başlangıç FEV<sub>1</sub> değerleri, beklenen FEV<sub>1</sub>'e göre %70 ve üstünde olan olgular çalışmaya alındı. Metakolin BPT, Koko dozimetre (nSpire health Inc, USA) ile tidal volüm metodu kullanılarak 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 16 mg/ml dozlarında yapıldı. FEV<sub>1</sub>'de %20 düşüş sağlayan metakolin dozunun PC<sub>20</sub>'nin <8 mg mg/ml olması bronş hiperreaktivitesinin varlığı için pozitiflik kriteri olarak alındı. Bronkoprovokasyon testi uygulama protokolü aşağıda belirtildi.

1. Hastalara test sabahı kafein içeren yiyecek ve içecek almaması söylendi.
2. Metakolin solüsyonu, teste başlamadan 30 dk önce buzdolabından çıkarıldı.
3. Hastaya nebulizatörü uygun şekilde tutması öğretilerek, 2 dk süre ile tidal volümle nefes alıp verme işlemi uygulandı.
4. İki dakikalık süre tamamlanınca en geç 60-180 sn sonra üç kez FEV<sub>1</sub> ölçümü yapılarak en iyi FEV<sub>1</sub> değeri alındı.
5. Metakolin öncesi dilüsyon olarak %0,9 NaCL kullanıldı.
6. Serum fizyolojikle elde edilen FEV<sub>1</sub> değerinde %20 den fazla bir düşme olduysa metakolin verilmedi, daha az bir düşme olduysa metakolin ile teste başlandı.
7. Metakolin ile elde edilen FEV<sub>1</sub> değerinde %20 ve daha az bir düşme olduysa metakolinin bir üst dozuna geçildi. Eğer, %20'den fazla düşme olduysa metakolin inhalasyonu kesilerek provokasyon işlemi sonlandırıldı. Daha sonra 400 µg salbutamol inhalasyonu yaptırılarak 15 dk sonra SFT ile reverzibilite değerlendirildi.

### 3.1.5. Serumda IgE Ölçümleri

Tüm hastalarda Total IgE ve spesifik IgE antikor düzeyleri bakıldı. Total IgE ve spesifik IgE antikor düzeyleri CAP fluoroenzyme yöntemi (Pharmacia Uppsala, Sweden) ile ölçüldü. Spesifik IgE antikor değerlerinin 0,35 kUA/L'den yüksek olması pozitif kabul edildi. Tüm hastalarda *Dermatophagoides pteronyssinus* ve/veya *Dermatophagoides farinae* allerjen spesifik IgE class 2 ve üzeri (0,70-3,50 kUA/L = +2) anlamlı sayıldı.

Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışmanın başlangıcında; çalışma kriterlerine uygun olan olgular araştırma hakkında bilgilendirildi. Araştırmaya katılmayı kabul eden olgulardan, bilgilendirilmiş yazılı onam formunu imzalayan hastalar çalışmaya alındı.

### 3.2. Çalışma Protokolü

Çalışma, 2 kollu paralel, çift-kör, plasebo kontrollü olarak planlandı. Daha önce immünoterapi yapılmamış, çalışma kriterlerine uyan monosensitize 22 ve polisensitize 24 hasta araştırmaya dahil edildi. Çalışmanın başlangıcında bu hastalar, rinit ve astım yaşam kalitesi anketleri (Mini-RQLQ, AQLQ) (21-22), semptom ve ilaç skorları ile 1 ay süreyle izlendi. Plasebo enjeksiyonuna başlamadan önce, 1 aylık izlem sürecinde hastalarda bazal değerlendirme amacıyla *Der p* antijeniyle [ALK-Abello (Horsholm, Denmark)] spesifik nazal provokasyon testi yapıldı. Ayrıca, hastalardan venöz kan örneği alınarak CD203c bazofil aktivasyon belirleyicisi değerlendirildi, total IgE, spesifik IgE ve spesifik IgG4 antikör düzeyleri ölçüldü. Monosensitize 22 hasta ve polisensitize 24 hasta olarak iki grupta araştırma sürdürüldü. Her iki gruba önce plasebo daha sonra clustered yöntemle immünoterapi enjeksiyonları başlandı. Olgulara Şubat-Mart 2012 tarihleri arasında 2 ay plasebo enjeksiyonları verildi. Plasebo enjeksiyonu olarak %0,9 sodyum klorür (serum fizyolojik) kullanıldı. Tedavi ile benzer şişelerde, aynı protokol uygulandı. Daha sonra aktif tedaviye başlandı. Aynı hastalarda standardize Alum *Der p* antijen ekstresi kullanılarak clustered yöntemle subkutan enjeksiyonlar uygulandı ve 6 haftada idame doza ulaşıldıktan sonra 3 ay immünoterapiye devam edildi. İdame tedaviye 6 haftada ulaşıldı. Hastalara uygulanacak aşılarda ALK-Abello (Horsholm, Denmark) tarafından sağlandı. Randomizasyon yapılarak, diğer araştırmacılar ve hastaların çalışma tamamlanana kadar enjeksiyon içeriğini bilmemeleri sağlandı. Plasebo enjeksiyonları aşamasında monosensitize 2 hasta kendi isteği ile çalışmadan ayrıldı. Araştırmaya dahil edilen, daha önce immünoterapi yapılmamış, monosensitize 20 ve polisensitize 24 hastaya; *Dermatophagoides pteronyssinus* antijeninin alüminyuma adsorbe edilmiş depo preparatı kullanılarak (ALUTARD® SQ, ALK-ABELLO SA, Horsholm, Denmark) clustered (hızlandırılmış) yöntemle

subkutan yolla immünoterapi verildi. Plasebo grubunu, monosensitize ve polisensitize hasta grupları kendi içinde oluşturdu.

Plasebodan sonra ve aktif tedavide idame doza ulaşıldıktan sonra 3. ayda immünolojik (aktive bazofillerde CD203c ekspresyonu, total IgE, spesifik IgE ve spesifik IgG4 antikör düzeyi ölçümleri)ve klinik parametreler (spesifik nazal provokasyon testi, semptom ve ilaç skorları, vizüel analog skalası, yaşam kalitesi anketleri) tekrar değerlendirildi. Araştırmaya alınan tüm hastalara çalışma süreci boyunca ihtiyaç halinde kullanmaları için ilaç tedavisi (rinit için oral antihistaminik, yeterli olmaz ise nazal kortikosteroid ve montelukast) verildi. Astımı olan hastalarda ise, inhale steroidlerin eşdeğer dozları hesaplanarak tedavileri düzenlendi ve aylık vizitler şeklinde takip edildi. Hastalara plasebo sonrası ve immünoterapinin idame döneminin 3. ayının sonunda hem rinit hem de astım için spesifik yaşam kalitesi anketleri dolduruldu, semptom ve ilaç skorlarının kaydedildiği hasta günlükleri ile izlendi.

### **3.3. İmmünoterapi Protokolü**

Çalışmada kullanılan immünoterapi bileşiği ALUTARD® SQ, (ALK-ABELLO, SA Horsholm, Denmark) olarak *Dermatophagoides pteronyssinus* antijen ekstresinin alüminyuma adsorbe edilmiş depo preparatıdır. Bu depo preparatı, 4 konsantrasyonda, 1. şişe 100 standardized quality unit (SQ-U)/ml, 2. şişe 1000 SQ-U/ml, 3. şişe 10.000 SQ-U/ml, 4. şişe 100.000 SQ-U/ml olarak sunulmaktadır. Adı geçen allerjen preparatı, uzun yıllardır ve halen ülkemizde ve kliniğimizde immünoterapide kullanılmaktadır. Depo preparatı olduğu için de yan etki riski oldukça düşüktür.

Clustered immünoterapi yöntemi uygulanan rejimde, ilk 6 hafta başlangıç fazını oluşturmaktadır. Ardışık olmayan günlerde, tek bir günde (vizit başına 2-3 uygulama) haftalık olarak enjeksiyonlar yapıldı. Enjeksiyonlar 30 dk ara ile uygulandı. Başlangıç fazı tamamlandığında, 7 gün sonra 100.000 SQ/ml konsantrasyondan 1 ml, 15 gün sonra aynı konsantrasyondan 1 ml, 30 gün sonra ise yine aynı konsantrasyondan 1 ml uygulandıktan sonra ayda bir hastalara 100.000

SQ/ml konsantrasyondan 1 ml yapılmak üzere idame fazına geçildi. İdame fazı 3 ay sürdürüldü. Halen hastalara aylık idame enjeksiyonla tedavi sürdürülmektedir.

İmmünoterapi şeması başlangıç fazı Tablo 3.1’de özetlenmiştir.

**Tablo 3.1.** Clustered immünoterapi başlangıç fazı

Şişe No	Hafta No	Enjeksiyon No	Konsantrasyon (SQ-U/ml)	Uygulanan miktar (ml)
1	1	1	100	0,1
2	1	2	1000	0,1
2	1	3	1000	1,0
3	2	4	10.000	0,2
3	2	5	10.000	0,4
3	3	6	10.000	0,6
4	3	7	100.000	0,1
4	4	8	100.000	0,1
4	4	9	100.000	0,2
4	5	10	100.000	0,3
4	5	11	100.000	0,4
4	6	12	100.000	0,5
4	6	13	100.000	0,5

Çalışmaya alınan monosensitize ve polisensitize hasta gruplarına ilk 2 ay plasebo enjeksiyonunu takiben clustered immünoterapi uygulamasına geçildi.

### 3.4. Serumda IgG4 Ölçümleri

*Der p* spesifik IgG4 tayini Bilim Dalımız Laboratuvarı’nda Immuno-CAP (Phadia, Uppsala, Sweden) fluoro enzyime immunoassay yöntemi ile çalışıldı. *Der p* spesifik IgG4 değeri >0,31 mgA/l referans olarak kabul edildi (Phadia, Uppsala, Sweden).

### 3.5. Spesifik Nazal Provakasyon Testi (NPT)

NPT, klinik pratikte tanı ve ayırıcı tanıda kullanılan temel bir araçtır.

Teste başlamadan önce hastaların bazal semptom skorları kaydedildi. Her vizitin başında ve allerjen provokasyonu öncesi ve her allerjen dozundan 10 dk sonra hapşırık sayıldı, nazal semptomlar hasta tarafından 10 cm'lik vizüel analog skalasına (VAS) işaretlendi. Allerjen provokasyonu sonunda, allerjik cevap pozitiflik kriterleri; nazal konjesyon ve rinore için VAS skorları bazalden en az 2 cm artış ve toplam hapşırık sayısı en az 3 olması olarak alındı.

Liyofilize allerjen ekstresi serum fizyolojik dilüent içerisinde çözüldü. Daha sonra dilüsyon serileri hazırlandı. Fizyolojik salin verildikten sonra nonspesifik nazal reaktivite değerlendirildi. Daha sonra en düşük allerjen konsantrasyonundan başlanarak pozitif reaksiyon ortaya çıkana kadar provokasyona devam edildi. *Der p* için antijen konsantrasyonları 2 BU/ml, 4 BU/ml ve 8 BU/ml olarak belirlendi. Her nazal challenge öncesi hastaya; burnunu temizlemesi, derin nefes alıp burun deliklerine antijen sprey edilirken nefesini tutması, 10 saniye nefesini tutmaya devam etmesi ve sonra burundan yavaşça nefesini vermesi, 2 dakika süresince ağızdan nefes alıp vermesi söylendi. En düşük antijen konsantrasyonu ile başlandı. Öncesinde 8 kez dışarı püskürtüldü. Her bir burun deliğine 1 sprey (75 µl) sıkıldı ve 10 dakika beklendi. O antijen konsantrasyonu için semptom skoru kaydedildi. Bir sonraki antijen konsantrasyonuna geçilerek aynı işlemler tekrar edildi. Semptom skoru  $\geq 6$  pozitif olduğu kabul edildi. Testin pozitif olduğu antijen konsantrasyonu belirlendi.

### 3.6. Bazofil Aktivasyonu ve Akım Sitometrisinde CD203c Ölçümü

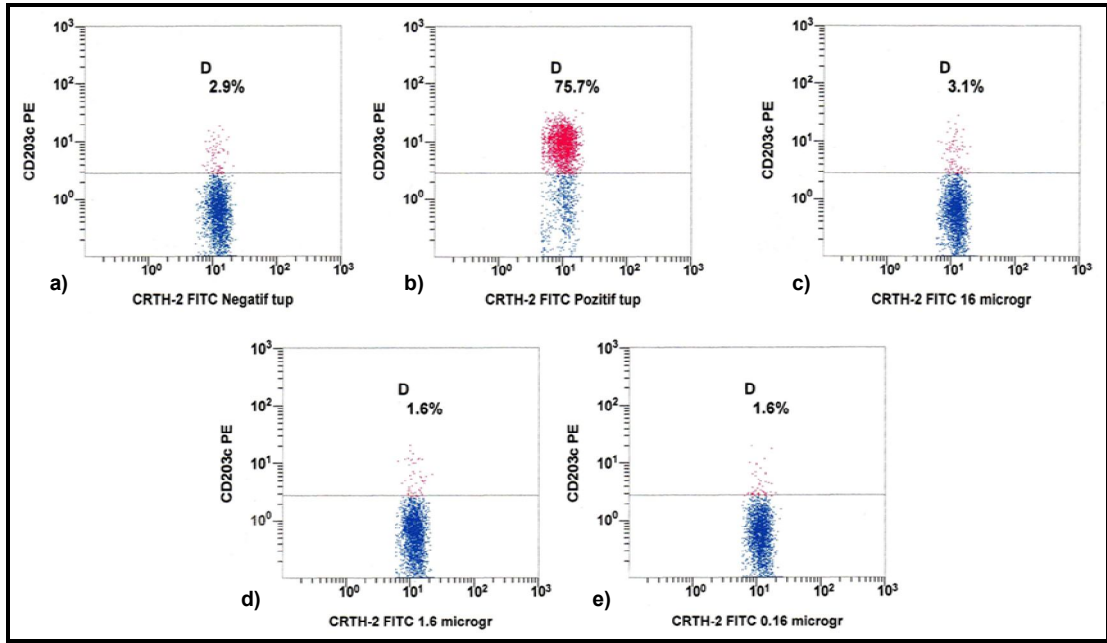
Bazofillerin CD203c ekspresyonunun ölçümleri Ankara Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji Allerji Bilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda Beckman Coulter NAVIOS Akım Sitometri Cihazı (USA) ile yapıldı. Araştırma için seçilen hastalardan bazal olarak venöz tam kan örnekleri (4'er ml) EDTA içeren tüplere (Vacutainer, K2E, Becton Dickinson) günün aynı saatinde alındı. Tüm çalışmalar kan örneklemesinden sonraki 2 saat içinde yapıldı. Tam kan hücreleri, *Der p* (ALK-Abello, Horsholm, Denmark) antijen ekstresi ile

stimülasyondan sonra akım sitometrisi yöntemi kullanılarak, yüzey boyama ile CD203c bazofil aktivasyon belirleyicisi değerlendirildi. CD203c ekspresyonu, Allergenicity Kit (Cellular Analysis of Allergy, Beckman Coulter, Marseille, France) kullanılarak ölçüldü. İmmünoterapide kullanılan *Der p* antijeniyle aynı olması için, bazofillerin in vitro ortamda uyarılması amacıyla kullanılacak olan *Der p* antijen ekstraktları ALK-ABELLO SA (Horsholm, Denmark)'dan temin edildi. Belirli konsantrasyonları elde edecek şekilde dilüe edilmesinde Phosphate Buffered Saline (PBS) (Sigma Diagnostics, St, Louis, Mo., USA) kullanıldı. İnvitro koşullarda farklı dilüsyonlarda *Der p* ev tozu akarı antijen ekstraktı ile uyarılan bazofillerde CD203c ekspresyonu ölçüldü.

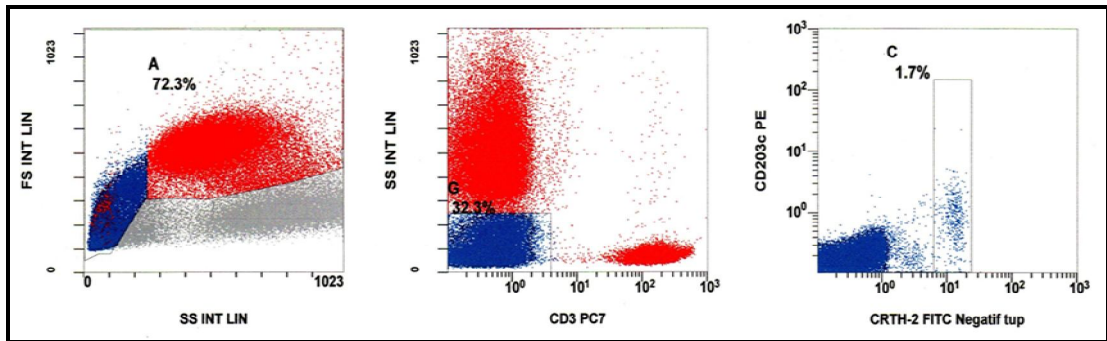
Literatürde daha önce ev tozu akarı antijeniyle uyarılarak aktive edilen bazofillerde CD203c ekspresyonunun incelendiği bir çalışma olmadığı için, Ekim 2012'de bazofillerin en iyi uyarılacağı *Der p* antijen konsantrasyonlarını belirlemek ve ön çalışma yapmak amacıyla 2 nonatopik sağlıklı kontrol ve 2 ev tozu akarlarına allerjik hastada 3konsantrasyonda 16 µg/ml, 1,6 µg/ml, 0,16 µg/ml *Der p* ile uyarılan bazofillerde CD203c ekspresyon düzeyine bakıldı (Şekil 3.1) (50).

100 µl venöz kan, propilen tüplerde, önceden test edilmiş farklı konsantrasyonda *Der p1* ekstraktı ile stimüle edildi. Negatif kontrol olarak tüp içine 20 µl PBS, pozitif kontrol olarak tüp içine 20 µl monoklonal anti-IgE antikorunu eklendi. Daha sonra, 20 µl CRTH-2 (clone: BM16)-FITC/CD203c (clone: 97A6)-PE/CD3 (clone: UCTH-1)-PC7 monoklonal antikorları ve 100 µl aktivasyon solüsyonu her tüpe eklendi ve 37 °C'de su banyosunda 15 dakika inkübe edildi. Reaksiyon 100 µl stop solüsyonu eklenerek durduruldu. Daha sonra tüplere lizing solüsyonu eklenip oda ısısında 10 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda izotonik solüsyonla yıkanıp santrifüj edilen tüplere PBS eklenerek süspansiyon haline getirildi. Analizler için argon-iyon lazer donanımlı NAVIOS akım sitometri (Beckman Coulter, Miami, USA) kullanıldı ve sonuçlar Kaluza yazılımı ile değerlendirildi. CRTH-2<sup>+</sup> CD203c<sup>+</sup> CD3<sup>-</sup> hücreler bazofiller olarak belirlendi. Her testte en az 500 bazofil sayıldı (Şekil 3.2). Sonuçlar stimülasyon indeksi (SI) ve CD203c ekspresyonundaki artışa göre değerlendirilen aktive bazofil yüzdeleri olarak ifade edildi. SI, allerjen stimülasyonu ile elde edilen sonucun negatif kontrolde elde edilen sonuca bölünmesi ile hesaplandı. SİT'nin bazofillerin CD203c ekspresyonu

üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla tüm hastalardan araştırmanın başlangıcında, plasebonun sonunda ve aktif tedavinin 3. ayı sonunda olmak üzere toplam 3 kez CD203c ekspresyonu çalışıldı. Bir monosensitize ve bir polisensitize olguya ait, 3 zaman noktasında negatif kontrol, pozitif kontrol ve 3 farklı konsantrasyonda *Der p* ile stimülasyondan sonra bazofillerin CD203c ekspresyonuna ait örnekler Şekil 3.3’de gösterildi.

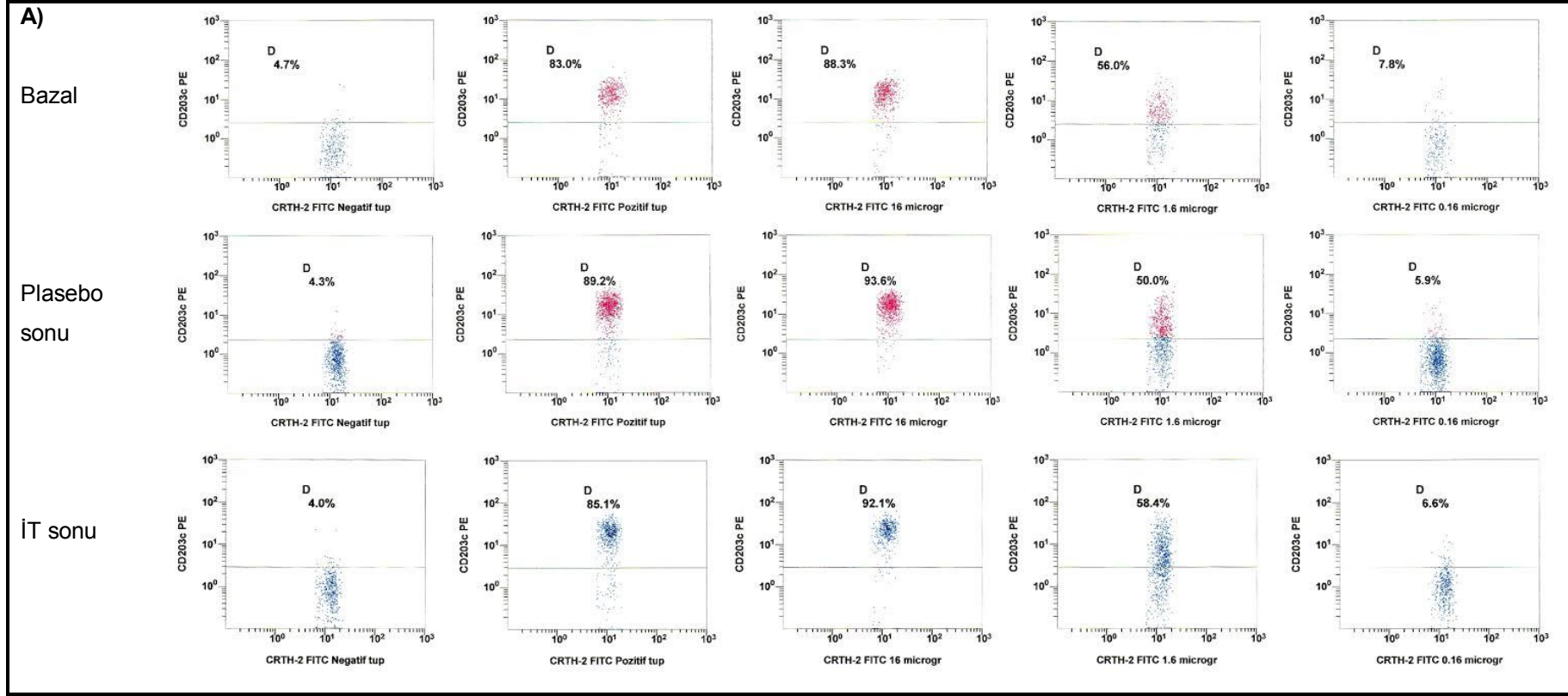


**Şekil 3.1.** Bir sağlıklı olguda negatif kontrol (a) pozitif kontrol (b) ve 3 farklı konsantrasyonda [16 µg/ml (c), 1,6 µg/ml (d), 0,16 µg/ml (e)] *Der p* ile stimülasyondan sonra bazofillerin CD203c ekspresyonu

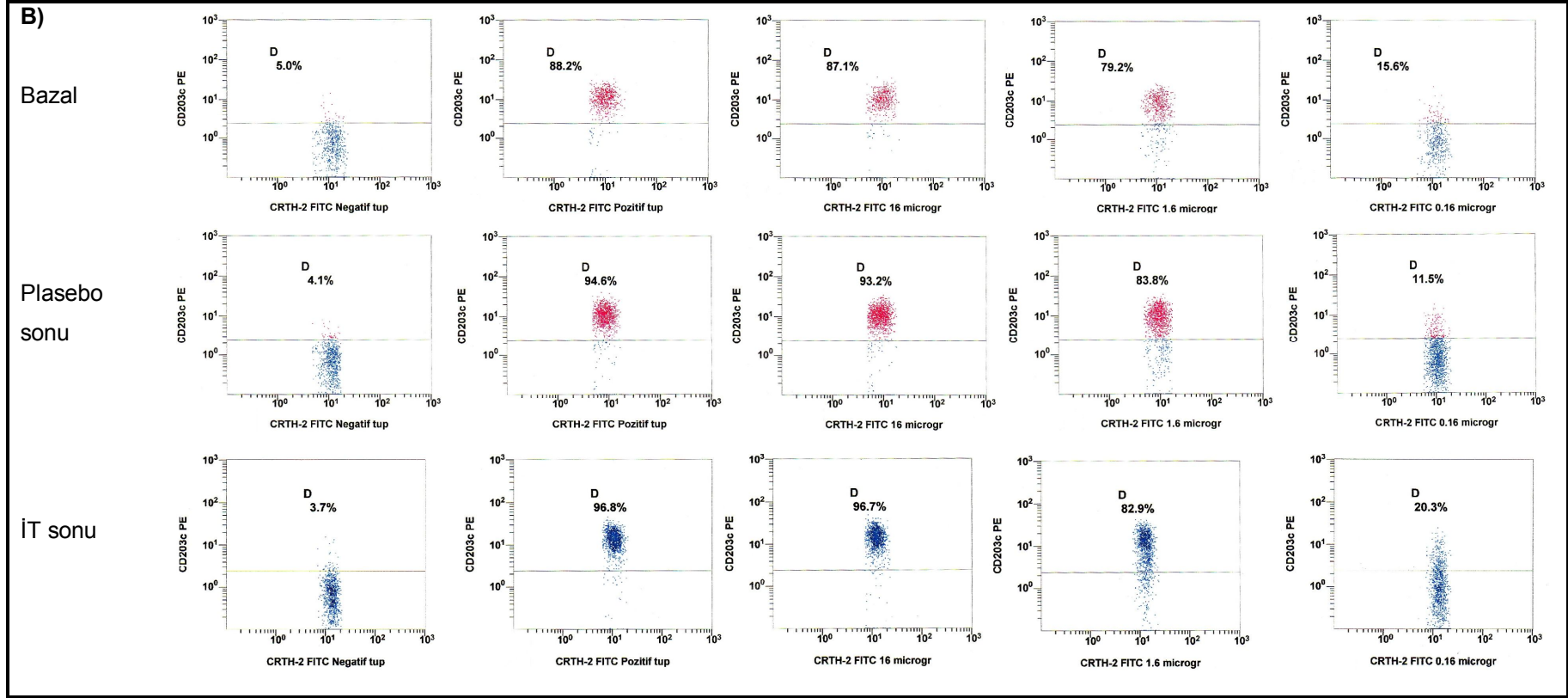


**Şekil 3.2.** CD203c protokolündeki bazofil kapılama örneği





**Şekil 3.3.** Bir monosensitize (A) ve bir polisensitize (B) olguda 3 zaman noktasında (bazal, plasebo sonrası ve immünoterapi sonu) negatif kontrol, pozitif kontrol ve 3 farklı konsantrasyonda [16 µg/ml, 1,6 µg/ml, 0,16 µg/ml] *Der p* ile stimülasyondan sonra bazofillerin CD203c ekspresyonu



Şekil 3.3. (devam)

### 3.7. Klinik Etkinliğin Değerlendirilmesi

Tüm hastalar çalışma boyunca semptom ve ilaç ihtiyaçlarını hazırlanmış günlüklere kaydetti. Semptomlar skorlanırken rinokonjuktivit için 4-puanlık bir skala (0-3; 0= 'semptom yok', 3= 'ağır semptom var') kullanıldı. Günlük rinokonjuktivit semptom skorları hesaplanırken 7 semptom (burunda kaşıntı, hapşırık, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, gözlerde kaşıntı, kızarıklık ve gözlerde sulanma) değerlendirildi. Günlük rinokonjuktivit semptom skorları, bu 7 semptom için günlük skorlar toplanıp 7'ye bölünerek hesaplandı. Dolayısıyla günlük rinokonjuktivit semptom skorları 0-3 arasında değişmekteydi. Toplam maksimum skor 21 idi. Günlük total astım semptom skorları hesaplanırken 3 semptom (nefes darlığı, öksürük, hırıltı) değerlendirildi. Toplam maksimum skor 9 idi. Günlük astım semptom skorları, bu 3 semptom için günlük skorlar toplanıp 3'e bölünerek hesaplandı. Hem rinokonjuktivit hem de astım semptom skorlarının ayrı ayrı günlük ortalamaları toplanarak 30'a bölünmesiyle aylık skorlar (TRSS: Total rinokonjuktivit semptom skoru, TASS: Total astım semptom skoru) elde edildi. Total semptom skoru ise (TSS)=(TRSS+TASS)/2 şeklinde hesaplandı (51).

Tüm hastalara ihtiyaç halinde kullanmaları için basamaklı bir tedavi rejimi (1. basamak, oral antihistaminik; 2. basamak, nazal kortikosteroid; 3. basamak, lökotrien reseptör antagonisti; 4. basamak, oral kortikosteroid) önerildi. İlaç skorları rinit ve astım için ayrı olarak değerlendirildi. İlaç skorları değerlendirilirken şu puanlamalar esas alındı: 0= ilaç alımı yok; 1= oral antihistaminik; 1= salbutamol inhaler (1 puff) 2= nazal kortikosteroid (1 puff); 2= lökotrien reseptör antagonisti, 2= inhaler steroid (1 puff), 3= kombine inhaler steroid ve uzun etkili B2 agonist (1 puff), 4= oral kortikosteroid (5 mg tablet). Günlük ilaç skoru (İS), o gün kaydedilen en yüksek ilaç skoru olarak hesaplandı. Rinokonjuktivit ve astım için günlük skorların aylık ortalaması alınarak rinokonjuktivit ilaç skoru (TRİS) ve astım ilaç skoru (TAİS) elde edildi. Total ilaç skoru (TİS)=(TRİS+TAİS)/2 olarak hesaplandı (51).

Ayrıca, hastalar allerjik semptomlarının ağırlığını görsel analog skala (0-10 cm; 0 cm = 'semptom yok', 10 cm = 'çok ağır semptom var) kullanarak aylık olarak da değerlendirip kaydetti.

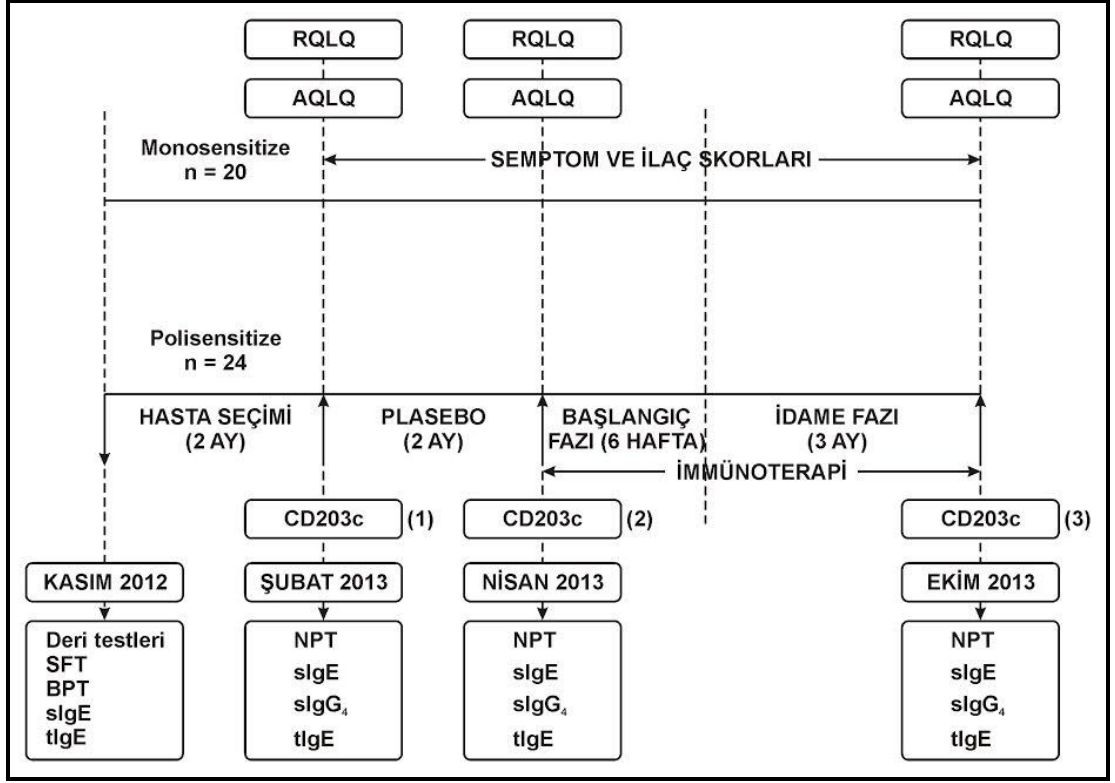
Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi için hastalık spesifik yaşam kalitesi anketi olarak Mini-RQLQ anketi kullanıldı. Mini-RQLQ anketi, 5 başlıkta [Faaliyetler (3 soru), genel sorunlar (2 soru), burun belirtileri (3 soru), göz belirtileri (3 soru), öteki belirtiler (3 soru)] toplam 14 sorudan oluşmaktadır (52).

Mini-RQLQ doldurulurken her soru 0-6 arasında skorlandı. Total skor ve her başlığın ayrı ayrı skorları skorların ortalaması alınarak hesaplandı. Dolayısıyla hem total skor, hem de alt başlık skorları 0-6 arasında değişmekteydi ve daha düşük değerler daha iyi yaşam kalitesine işaret etmekteydi.

Astım için hastalık spesifik yaşam kalitesi anketi olarak astım yaşam kalitesi anketi (AQLQ) uygulandı (53). Bu anket; 4 ana bölümden; astım semptomları [nefes darlığı, göğüste sıkışma, hırıltılı solunum, göğüste ağırlık hissi, öksürük, sabah semptomları, gece uykudan uyanma] (12 soru), aktivite kısıtlanması (astıma bağlı aktivitelerden kaçınma ve kısıtlanma) (11 soru), duygusal işlevler (astım konusunda endişelenme, düş kırıklığı, ilaç alma konusunda endişelenme, ilacın yanında olamayacağından korkma, nefes alamayacağından korkma) (5 soru), çevresel etkenler (sigara dumanı, sigara, toz, güçlü kokular) (4 soru) toplam 32 sorudan oluşmaktadır. Her bir soru 1-7 puanlık likert skalası kullanılarak değerlendirilir. 1 en düşük, 7 ise en büyük dereceyi ifade eder. Soruların puan ağırlıkları eşittir. Genel yaşam kalitesi tüm soruların, alt kategorileri ise ilgili alan puanı toplanıp ortalamaları alınarak hesaplandı. Puan yükseldikçe yaşam kalitesinde iyileşmenin olduğunu ifade etmektedir.

Tüm hastalara çalışmanın başlangıcında bazal değerlendirme olarak, plasebo uygulaması sonrası (immünoterapi öncesi) ve immünoterapinin idame dozuna çıkıldıktan sonra 3. ayında (immünoterapi sonrası) toplam 3 kez Mini-RQLQ ve AQLQ anketleri uygulandı.

Çalışma planı Şekil 3.4'de özetlendi.



Şekil 3.4. Çalışma planı

### 3.8. İstatistiksel Değerlendirme

3 farklı zaman noktasında; bazal (Zaman-1), plasebo sonu (Zaman-2) ve immünoterapi sonunda (Zaman-3) ölçülen bazofil aktivasyon testi, total IgE ve *Der p* spesifik IgE ve spesifik IgG<sub>4</sub> sonuçları, grup içinde Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi kullanılarak karşılaştırıldı. Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi sonuçları değerlendirilirken Bonferroni düzeltmesi uygulandı. NPT, mini-RQLQ ve AQLQ, semptom-ilaç skorları, VAS skorlarının 3 farklı zaman noktasında grup içi karşılaştırmalarında ise Bonferroni düzeltmeli Friedman testi kullanıldı. P değeri 0,025 ( $p=0,05/2$ ) olarak alındı.

Monosensitize ve polisensitize grupların 3 zaman diliminde (**D1**: Plasebo sonu-bazal, **D2**: İmmünoterapi sonu-bazal, **D3**: İmmünoterapi sonu-Plasebo sonu) bazofil aktivasyon testi, total IgE ve *Der p* spesifik IgE, *Der p* spesifik IgG<sub>4</sub> ve semptom-ilaç skorları, VAS ve yaşam kalitesi anketleri karşılaştırmaları için Bonferroni

düzeltilmiş Mann-Whitney U Testi kullanıldı. 3 zaman diliminde karşılaştırma yapıldığı için p değeri 0,017 ( $p=0,05/3$ ) olarak alındı.

3 farklı zaman noktasında gruplar arası karşılaştırmalar, Mann-Whitney U Testi ile yapıldı. P değeri 0,05 olarak alındı.

Korelasyonlar Spearman's korelasyon testi ile değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışma Grupları

Çalışmaya ev tozu akarı duyarlı, monosensitize (n=22), polisensitize (n=24) allerjik rinit ve/veya astımlı hasta dahil edildi. Ancak monosensitize gruptan 2 hasta plasebo injeksiyonu aşamasında çalışmadan kendi isteği ile ayrıldı. Çalışmaya 20 monosensitize ve 24 polisensitize hasta ile devam edildi. Monosensitize gruptan 1 hasta İT idame fazının ikinci haftasında iş problemleri nedeniyle çalışmadan ayrıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ev tozu akarı (*Der p* ve *Der f*) ile yapılan prick ve intradermal deri testleri, spesifik IgE ve NPT sonuçları Tablo 4.1 ve 4.2'de gösterilmektedir. İki grubun demografik ve hastalık özellikleri Tablo 4.3'de özetlendi. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet ve hastalık süresi açısından fark yoktu. Polisensitize grupta deri prick testinde *Der p* ve *Der f* ortalama ödem çapı daha yüksek tespit edildi (sırasıyla, **p=0,031**; **p=0,035**). Tablo 4.4'de monosensitize grubun, Tablo 4.5 ise polisensitize grubun rinit ve rinite eşlik eden astımlı hastaların bazaldeki hastalık özellikleri görülmektedir, her iki grupta da rinite eşlik eden astımı olan olgularda daha yüksek oranda BPT pozitifliği görüldü (sırasıyla **p=0,000**; **p=0,000**).

**Tablo 4.1.** Polisensitize hastaların ev tozu akarı (*Der p* ve *Der f*) ile yapılan prick ve intradermal test, ev tozu akarı spesifik IgE ve NPT sonuçları

Hasta	DPT			İDT			<i>Der p</i> Spesifik IgE kU/L (Class)	<i>Der f</i> Spesifik IgE kU/L (Class)	NPT <i>Der p</i>	NPT <i>Der f</i>
	Histamin ÖÇ (mm)	<i>Der p</i> ÖÇ (mm)	<i>Der f</i> ÖÇ (mm)	Histamin ÖÇ (mm)	<i>Der p</i> ÖÇ (mm)	<i>Der f</i> ÖÇ (mm)				
1	5,0	3,5	3,0				0,48 (+1)	0,42 (+1)	pozitif	
2	7,0	9,5	9,0				52,6 (+5)	52,4 (+5)	pozitif	
3	5,0	3,0	3,0				0,52 (+1)	0,43 (+1)	pozitif	
4	5,0	5,0	4,0				0,61 (+1)	0,35 (+1)	pozitif	
5	6,0	5,0	5,5				0,93 (+2)	0,74 (+2)	negatif	negatif
6	5,0	7,5	7,0				4,16 (+3)	2,6 (+2)	pozitif	
7	6,0	4,0	3,0	10,0	3,0	5,0	0,0 (0)	0 (+0)	pozitif	
8	6,0	9,5	9,5				1,45 (+2)	1,62 (+2)	pozitif	
9	7,0	7,5	4,0				5,82 (+3)	5,34 (+3)	pozitif	
10	6,0	4,0	3,0				0,64 (+1)	0,58 (+1)	negatif	pozitif
11	6,0	6,0	8,0				41,2 (+4)	33,9 (+4)	pozitif	
12	6,0	0,0	0,0	7,0	5,0	5,0	0,44 (+1)	0 (+0)	negatif	pozitif
13	6,0	6,0	7,5				4,27 (+3)	2,4 (+2)	pozitif	
14	7,0	8,0	10,0				10,9 (+3)	6,98 (+3)	pozitif	
15	5,0	8,0	11,0				21,4 (+4)	17,9 (+4)	pozitif	
16	6,0	6,5	6,0				4,03 (+3)	1,83 (+2)	pozitif	
17	7,0	6,0	8,5				1,85 (+2)	1,58 (+2)	pozitif	
18	5,0	7,0	6,0				5,32 (+3)	10,4 (+3)	pozitif	
19	6,0	3,0	3,0				0,73 (+2)	0,73 (+2)	negatif	pozitif
20	6,0	0,0	0,0	7,0	6,0	6,0	0,91 (+2)	0,73 (+2)	negatif	pozitif
21	7,0	6,0	5,0				1,46(+2)	1,01 (+2)	pozitif	
22	5,0	5,0	6,5				24,2 (+4)	20,2 (+4)	pozitif	
23	6,0	7,0	7,5				5,82 (+3)	4,43 (+3)	pozitif	
24	5,0	0,0	0,0	9,0	5,0	7,0	0,0 (0)	0 (0)	pozitif	

DPT: Deri prick testi, İDT: İntradermal test, ÖÇ: Ortalama ödem çapı, *Der p*: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Der f*: *Dermatophagoides farinae*



**Tablo 4.2.** Monosensitize hastaların ev tozu akarı (*Der p* ve *Der f*) ile yapılan sırasıyla prick ve intradermal deri testi, spesifik IgE ve NPT sonuçları

Hasta	DPT			İDT			<i>Der p</i> Spesifik Ige kU/L (Class)	<i>Der f</i> Spesifik Ige kU/L (Class)	NPT <i>Der p</i>	NPT <i>Der f</i>
	Histamin ÖÇ (mm)	<i>Der p</i> ÖÇ (mm)	<i>Der f</i> ÖÇ (mm)	Histamin ÖÇ (mm)	<i>Der p</i> ÖÇ (mm)	<i>Der f</i> ÖÇ (mm)				
1	5,5	3,0	3,0				2,09 (+2)	1,76 (+2)	pozitif	
2	5,0	0,0	0,0	8,5	6,0	7,0	0,0 (+0)	0 (0)	negatif	negatif
3	5,0	3,0	3,0				0,41 (+1)	0 (0)	pozitif	
4	6,0	8,0	8,5				8,82 (+3)	5,64 (+3)	pozitif	
5	5,0	3,0	3,0				1,03 (+2)	1,42 (+2)	pozitif	
6	5,0	3,0	3,0				7,96 (+3)	4,84 (+3)	pozitif	
7	6,0	9,0	8,0				39,1 (+4)	29,4 (+4)	pozitif	
8	6,0	3,5	3,0				0,68 (+1)	0,52 (+1)	pozitif	
9	5,0	3,0	3,0				0,0 (0)	0 (+0)	pozitif	
10	6,0	5,0	5,0				0,83 (+2)	0,66 (+1)	pozitif	
11	6,5	8,0	4,0				4,89 (+3)	1,33 (+2)	pozitif	
12	6,0	7,5	5,0				2,34 (+2)	1,71 (+2)	pozitif	
13	7,0	4,0	6,0				0,93 (+2)	0,76 (+2)	pozitif	
14	5,5	3,0	4,0				0,0 (0)	0 (0)	pozitif	
15	7,0	3,0	3,5				0,37 (+1)	0 (0)	pozitif	
16	5,0	3,0	0,0				0,49 (+1)	0 (0)	negatif	pozitif
17	5,0	3,0	3,0				4,68 (+3)	3,79 (+3)	pozitif	
18	5,0	0,0	0,0	12,5	5,0	5,5	0,0 (0)	0 (0)	pozitif	
19	5,0	0,0	0,0	9,5	5,0	7,5	0,0 (0)	0 (0)	negatif	pozitif
20	4,0	3,0	4,0				0,0 (0)	0 (0)	negatif	negatif

DPT: Deri prick testi, İDT: İntradermal test, ÖÇ: Ortalama ödem çapı, *Der p*: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Der f*: *Dermatophagoides farinae*

**Tablo 4.3.** Çalışma gruplarındaki olguların demografik ve hastalık özellikleri

	Monosensitize	Polisensitize	p
<b>n</b>	20	24	
<b>Cinsiyet (K/E)</b>	11/9	18/6	>0,05
<b>Yaş (ort±SD)</b>	33,5±9,92	31,4±8,88	>0,05
<b>Hastalık süresi (medyan) (min-maks) (yıl)</b>	10 (0,5-30)	6,5 (1-25)	>0,05
<b>Rinit / Rinit ve Astım</b>	11/9	13/11	>0,05
<b>DPT (+/-)</b>	17/3	21/3	>0,05
<b>Der p ile DPT (ÖÇ) (medyan) (min-maks) (mm)</b>	3 (0-9)	6 (0-9,5)	<0,05
<b>Der f ile DPT (ÖÇ) (medyan) (min-maks) (mm)</b>	3 (0-8,5)	5,75 (0-11)	<0,05
<b>Der p ile İDT (ÖÇ) (medyan) (min-maks) (mm)</b>	5 (5-6)	5 (3-6)	>0,05
<b>Der f ile İDT (ÖÇ) (medyan) (min-maks) (mm)</b>	7 (5,5-7,5)	5,5(5-7)	>0,05
<b>NPT (Der p) +/-</b>	16/4	19/5	>0,05
<b>NPT (Der f) +/-</b>	2/2	4/1	
<b>Total IgE (Ku/L) (medyan) (min-maks)</b>	84,6 (23,2-1250,0)	90,1 (26,10-702,0)	>0,05
<b>Der p spesifik IgE (Ku/L) (medyan) (min-maks)</b>	0,75 (0-39,1)	1,65 (0-52,6)	>0,05
<b>Der p spesifik IgE/total IgE oranı (%)</b>	0,65 (0-25)	1,74 (0-26)	>0,05
<b>Der f spesifik IgE (Ku/L) (medyan) (min-maks)</b>	0,59 (0-29,4)	1,6 (0-52,4)	>0,05
<b>SFT (FEV<sub>1</sub> %) (medyan) (min-maks)</b>	97,5±11,08	104±13,03	>0,05
<b>BPT (+/-)</b>	11/9	14/10	>0,05
<b>BPT (PC20) (medyan) (min-maks)</b>	0,96 (0,25-6,45)	0,8 (0,25-7,14)	>0,05

DPT: Deri prick testi, İDT: İntradermal test, SFT: Solunum fonksiyon testi, BPT: Bronş provokasyon testi, PC20: FEV<sub>1</sub>'de %20 düşüş sağlayan provokatif metakolin konsantrasyonu, NPT: Nazal provokasyon testi

**Tablo 4.4.** Monosensitize grupta allerjik rinit ve allerjik rinit+astımlı olguların özellikleri

	Allerjik Rinit	Allerjik Rinit ve Astım	p
<b>n</b>	11	9	
<b>DPT (+/-)</b>	9/2	8/1	>0,05
<b>Der p ile DPT (ÖÇ) (medyan) (min-maks) (mm)</b>	3 (0-8)	3 (0-9)	>0,05
<b>Der f ile DPT (ÖÇ) (medyan) (min-maks) (mm)</b>	3 (0-6)	3 (0-8,5)	>0,05
<b>NPT (Der p) +/-</b>	7/4	9/0	>0,05
<b>NPT (Der f) +/-</b>	2/2	0/0	>0,05
<b>Der p spesifik IgE (Ku/L) (medyan) (min-maks)</b>	0,49 (0-4,89)	2,34 (0-39,1)	>0,05
<b>Der f spesifik IgE (Ku/L) (medyan) (min-maks)</b>	0 (0-1,76)	1,7 (0-29,4)	>0,05
<b>BPT (+/-)</b>	2/9	9/0	<b>&lt; 0,05</b>
<b>BPT (PC20) (medyan) (min-maks)</b>	2,37 (0,96-3,79)	0,49 (0,25-6,45)	>0,05

**Tablo 4.5.** Polisensitize grupta allerjik rinit ve allerjik rinit+astımlı olguların özellikleri

	Allerjik Rinit	Allerjik Rinit ve Astım	p
<b>n</b>	13	11	
<b>DPT (+/-)</b>	11/2	10/1	>0,05
<b>Der p ile DPT (ÖÇ) (medyan-min-maks)(mm)</b>	6 (0-9,5)	6 (0-9,5)	>0,05
<b>Der f ile DPT (ÖÇ) (medyan) (min-maks) (mm)</b>	5,5 (0-9)	6,5 (0-11)	>0,05
<b>NAP (Der p) +/-</b>	11/2	8/3	>0,05
<b>NAP (Der f) +/-</b>	1/1	3/0	>0,05
<b>Der p spesifik IgE (Ku/L) (medyan) (min-maks)</b>	1,46 (0-52,6)	1,01 (0-52,4)	>0,05
<b>Der f spesifik IgE (Ku/L) (medyan) (min-maks)</b>	2 (0-5)	1,62 (0,42-20,2)	>0,05
<b>BPT (+/-)</b>	3/10	11/0	<b>&lt;0,05</b>
<b>BPT (PC 20) (medyan) (min-maks)</b>	1,43 (0,71-4,32)	0,64 (0,25-7,14)	>0,05

## 4.2. Total IgE Analizi

Monosensitize grupta, immünoterapi sonunda (zaman-3) total IgE değeri bazale ve plasebo sonuna göre farklı değildi ( $p=0,038$ ) (Tablo 4.6).

Polisensitize grupta, immünoterapi sonunda (zaman-3) total IgE değeri, plasebo sonuna (zaman-2) göre anlamlı derecede artmış bulundu ( $p=0,022$ ) (Tablo 4.7).

Monosensitize ve polisensitize gruplar arasında zaman-1, zaman-2 ve zaman-3'deki total IgE değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p=0,465$ ;  $p=0,472$ ;  $p=0,66$ ) (Tablo 4.8, Şekil 4.1).

**Tablo 4.6.** Monosensitize grupta zaman dilimlerinde Total IgE değerleri (kU/L)

	<b>n</b>	<b>Ort</b>	<b>SD</b>	<b>p</b>
<b>Zaman-1</b>	19	197,12	310,24	Zaman 1-2: $p>0,025$
<b>Zaman-2</b>	19	246,71	436,8	Zaman 1-3: $p>0,025$
<b>Zaman-3</b>	19	306,67	508,75	Zaman 2-3: $p>0,025$

Zaman-1: Bazal (Plasebo öncesi), Zaman-2: Plasebo sonu, Zaman-3: İmmünoterapi sonu

**Tablo 4.7.** Polisensitize grupta zaman dilimlerinde Total IgE değerleri (kU/L)

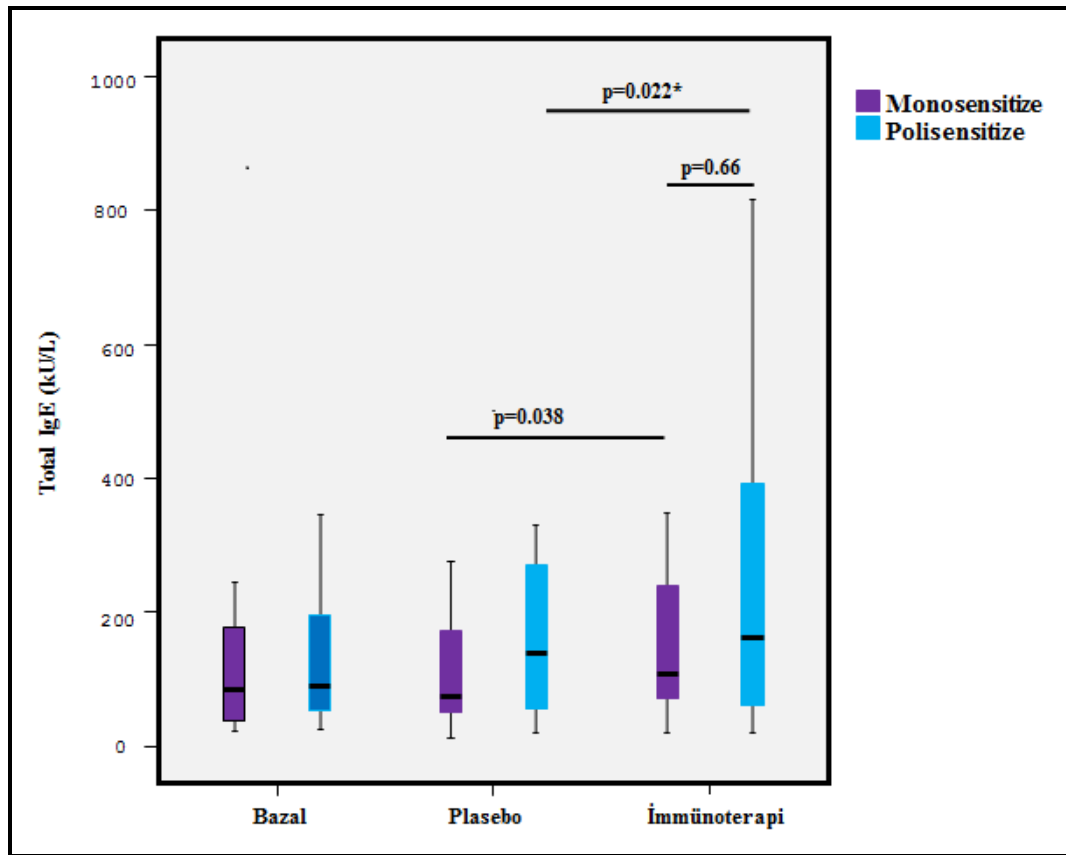
	<b>n</b>	<b>Ort</b>	<b>SD</b>	<b>p</b>
<b>Zaman-1</b>	24	165,89	170,83	Zaman 1-2: $p>0,025$
<b>Zaman-2</b>	24	169,73	151,38	Zaman 1-3: $p>0,025$
<b>Zaman-3</b>	24	232,71	212,08	<b>Zaman 2-3: <math>p&lt;0,025</math></b>

Zaman-1: Bazal (Plasebo öncesi), Zaman-2: Plasebo sonu, Zaman-3: İmmünoterapi sonu

**Tablo 4.8.** Monosensitize ve polisensitize grupta zaman dilimlerindeki Total IgE değerlerinin karşılaştırması

	Monosensitize		Polisensitize		p
	n	Medyan (min-maks)	n	Medyan (min-maks)	
<b>Zaman-1</b>	20	84,60 (23,2-1250,0)	24	90,10 (26,10-702,0)	>0,05
<b>Zaman-2</b>	20	75,05 (13,0-1569,0)	24	139 (18,80-675,0)	>0,05
<b>Zaman-3</b>	19	107,0 (21-1764,0)	24	161 (18,80-816,0)	>0,05

Zaman-1: Bazal (Plasebo öncesi), Zaman-2: Plasebo sonu, Zaman-3: İmmünoterapi sonu



**Şekil 4.1.** Monosensitize ve polisensitize grupta 3 zaman diliminde Total IgE değerlerinin karşılaştırması (\* $p < 0,025$ )

Monosensitize ve polisensitize gruplar D1 (Plasebo sonu-bazal), D2 (İmmünoterapi sonu-bazal), D3 (İmmünoterapi sonu-plasebo sonu) zaman

aralıklarında total IgE değişimi ( $\Delta$ ) açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p=0,906$ ;  $p=0,696$ ;  $p=0,961$ ) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Monosensitize ve polisensitize grupta zaman dilimlerindeki Total IgE değişimlerinin ( $\Delta$ : delta) karşılaştırması

	Monosensitize		Polisensitize		p
	n	Medyan (min-maks)	n	Medyan (min-maks)	
<b>D-1</b>	20	5,60 (-45,9-552,0)	24	7,75 (-531,0-241,0)	>0,017
<b>D-2</b>	19	44,90 (-39,2-953,0)	24	33,9 (-264,0-396,0)	>0,017
<b>D-3</b>	19	35,70 (-17,3-359,0)	24	25,2 (-73,0-359,0)	>0,017

D1: Plasebo sonu-bazal, D2: İmmünoterapi sonu-bazal, D3: İmmünoterapi sonu-Plasebo sonu

### 4.3. Spesifik IgE Analizi

Monosensitize grupta, immünoterapi sonunda (zaman-3) *Der p* spesifik IgE değeri artmış bulundu ancak istatistik olarak anlamlı değildi ( $p=0,049$ ) (Tablo 4.10).

Polisensitize grupta *Der p* spesifik IgE değerleri immünoterapi sonunda yüksek bulundu ancak istatistik olarak anlamlı değildi ( $p=0,64$ ) (Tablo 4.11).

Monosensitize ve polisensitize gruplar arasında bazal, plasebo sonu ve immünoterapi sonundaki *Der p spesifik* IgE değerleri karşılaştırıldığında, immünoterapi sonunda, polisensitize grupta *Der p* spesifik IgE düzeyi anlamlı şekilde daha yüksek saptandı (sırasıyla  $p=0,579$ ;  $p=0,25$ ;  **$p=0,017$** ) (Tablo 4.12, Şekil 4.2).

**Tablo 4.10.** Monosensitize grupta zaman dilimlerinde *Der p* spesifik IgE (kU/L) değerleri

	n	Ort	SD	p
<b>Zaman-1</b>	19	3,92	8,93	Zaman 1-2: $p>0,025$
<b>Zaman-2</b>	19	5,10	13,03	Zaman 1-3: $p>0,025$
<b>Zaman-3</b>	19	5,91	11,51	Zaman 2-3: $p>0,025$

Zaman-1: Bazal (Plasebo öncesi), Zaman-2: Plasebo sonu, Zaman-3: İmmünoterapi sonu

**Tablo 4.11.** Polisensitize grupta zaman dilimlerinde *Der p* spesifik IgE (kU/L) değerleri

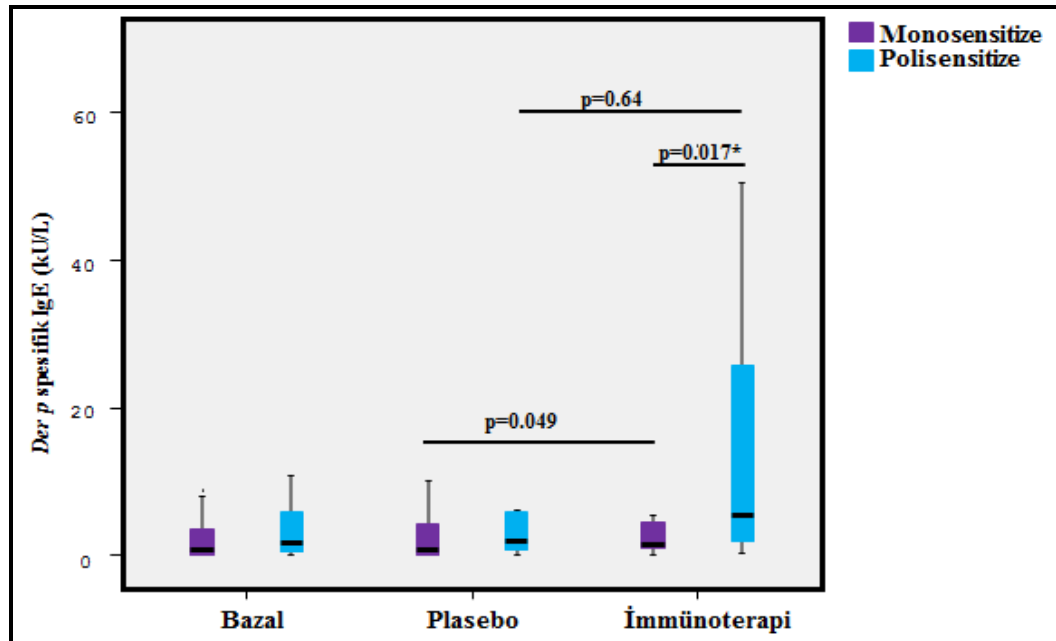
	n	Ort	SD	p
<b>Zaman-1</b>	24	7,90	13,65	Zaman 1-2: p>0,025
<b>Zaman-2</b>	24	8,61	13,47	
<b>Zaman-3</b>	24	17,56	24,4	Zaman 2-3: p>0,025

Zaman-1: Bazal (Plasebo öncesi), Zaman-2: Plasebo sonu, Zaman-3: İmmünoterapi sonu

**Tablo 4.12.** Monosensitize ve polisensitize grupta zaman dilimlerindeki *Der p* spesifik IgE değerleri

	Monosensitize		Polisensitize		p
	n	Medyan (min-maks)	n	Medyan (min-maks)	
<b>Zaman-1</b>	20	0,7 (0-39,1)	24	1,65 (0-52,6)	>0,05
<b>Zaman-2</b>	20	0,68 (0-57,6)	24	1,92 (0,05-44,5)	>0,05
<b>Zaman-3</b>	19	0 (0-49,2)	24	5,47 (0,4-90,3)	<0,05

Zaman-1: Bazal (Plasebo öncesi), Zaman-2: Plasebo sonu, Zaman-3: İmmünoterapi sonu



**Şekil 4.2.** Monosensitize ve polisensitize grupta 3 zaman diliminde *Der p* spesifik IgE değerlerinin karşılaştırması (\*p<0,05)

Monosensitize ve polisensitize gruplar D1 (Plasebo sonu-bazal), D2 (İmmünoterapi sonu-bazal), D3 (İmmünoterapi sonu-plasebo sonu) zaman aralıklarında *Der p* spesifik IgE değişimi ( $\Delta$ ) açısından karşılaştırıldığında; D1 ve D2’de anlamlı bir farklılık yoktu (sırasıyla  $p=0,082$ ;  $p=0,069$ ). Ancak D3’de yani immünoterapi sonrasında plaseboya göre polisensitize grupta  $\Delta$  değişimi anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ( $p=0,017$ ) (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** Monosensitize ve polisensitize grupta zaman dilimlerindeki *Der p* spesifik IgE değişimleri ( $\Delta$ )

	Monosensitize		Polisensitize		p
	n	Medyan (min-maks)	n	Medyan (min-maks)	
<b>D-1</b>	20	0 (-1,85-18,5)	24	0,01 (-12,80-20,93)	>0,017
<b>D-2</b>	19	0,57 (-0,63-10,1)	24	2,6 (-2-68,90)	>0,017
<b>D-3</b>	19	0,24 (-8,40-10,69)	24	3,0 (-0,26-66,1)	<0,017

D1: Plasebo sonu-bazal, D2: İmmünoterapi sonu-bazal, D3: İmmünoterapi sonu-Plasebo sonu

#### 4.4. Bazofillerde CD203c Ekspresyonu

Üç farklı zamanda, monosensitize ve polisensitize gruplarda, negatif kontrolle (PBS) inkübasyon sonrası CD203c eksprese eden aktive bazofil sonuçları Tablo 4.14 ve 4.15’de gösterildi. Her iki grupta 3 farklı zamanda anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p=0,357$ ;  $p=0,206$ ;  $p=0,659$ ) (Tablo 4.16, Şekil 4.3).

**Tablo 4.14.** Monosensitize grupta zaman dilimlerinde negatif kontrol ile inkübasyon sonrasında CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdeleri

	n	Ort	SD	p
<b>Zaman-1</b>	19	4,02	0,48	Zaman 1-2: $p>0,025$
<b>Zaman-2</b>	19	4,02	1,0	Zaman 1-3: $p>0,025$
<b>Zaman-3</b>	19	4,18	0,51	Zaman 2-3: $p>0,025$

Zaman-1: Bazal (Plasebo öncesi), Zaman-2: Plasebo sonu, Zaman-3: İmmünoterapi sonu



**Tablo 4.15.** Polisensitize grupta zaman dilimlerinde negatif kontrol ile inkübasyon sonrasında CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdeleri

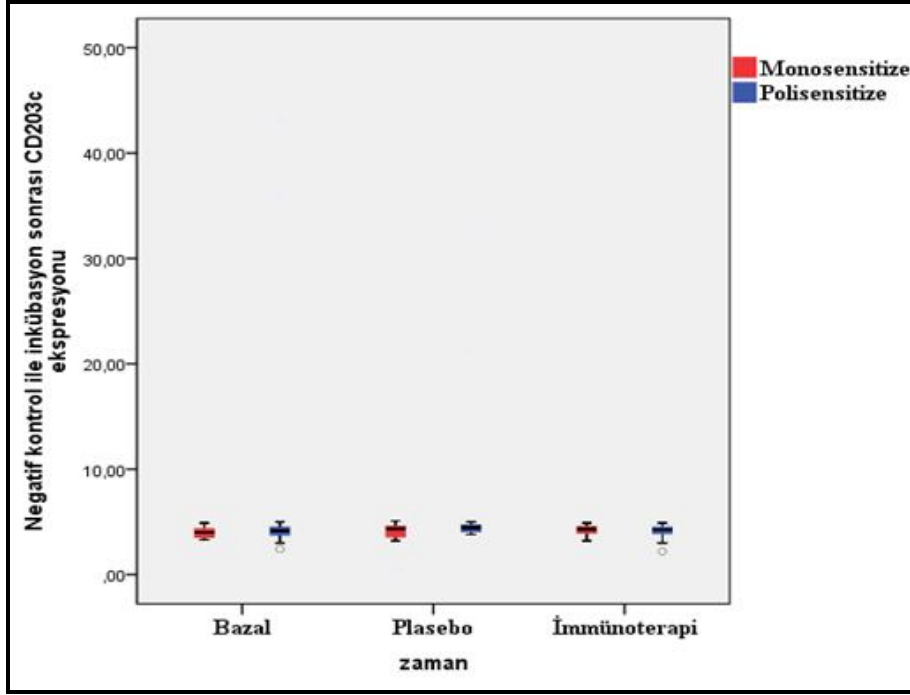
	<b>n</b>	<b>Ort</b>	<b>SD</b>	<b>p</b>
<b>Zaman-1</b>	24	7,0	10,12	Zaman 1-2: p>0,025
<b>Zaman-2</b>	24	6,27	6,65	Zaman 1-3: p>0,025
<b>Zaman-3</b>	24	4,07	0,63	Zaman 2-3: p>0,025

Zaman-1: Bazal (Plasebo öncesi), Zaman-2: Plasebo sonu, Zaman-3: İmmünoterapi sonu

**Tablo 4.16.** Monosensitize ve polisensitize grupta zaman dilimlerindeki negatif kontrol ile inkübasyon sonrası CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdelerinin karşılaştırması

	<b>Monosensitize</b>		<b>Polisensitize</b>		<b>p</b>
	<b>n</b>	<b>Medyan (min-maks)</b>	<b>n</b>	<b>Medyan (min-maks)</b>	
<b>Zaman-1</b>	20	4 (3,3-4,9)	24	4,15 (2,4-43,2)	>0,05
<b>Zaman-2</b>	20	4,35 (0,6-5,1)	24	4,45 (3,8-32,8)	>0,05
<b>Zaman-3</b>	19	4,3 (3,2-4,9)	24	4,25 (2,2-4,9)	>0,05

Zaman-1: Bazal (Plasebo öncesi), Zaman-2: Plasebo sonu, Zaman-3: İmmünoterapi sonu



**Şekil 4.3.** Monosensitize ve polisensitize grupta negatif kontrol ile inkübasyon sonrasında ölçülen CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdeleri

Üç farklı zamanda, monosensitize ve polisensitize gruplarda, pozitif kontrolle (anti-IgE) inkübasyon sonrası CD203c eksprese eden aktive bazofil sonuçları Tablo 4.17 ve 4.18’de gösterildi. Monosensitize grupta immünoterapi sonunda, pozitif kontrolle inkübasyon sonrası CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdeleri daha yüksek bulundu ( $p=0,012$ ) (Tablo 4.17). Her iki grup arasında 3 farklı zamanda anlamlı bir değişiklik saptanmadı ( $p= 0,621$ ;  $p= 0,637$ ;  $p=0,406$ ) (Tablo 4.19).

**Tablo 4.17.** Monosensitize grupta zaman dilimlerinde pozitif kontrol ile in vitro stimülasyon sonrasında CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdeleri

	n	Ort	SD	p
<b>Zaman-1</b>	19	57,64	25,2	Zaman 1-2: $p>0,025$
<b>Zaman-2</b>	19	61,71	27,6	
<b>Zaman-3</b>	19	72,94	23,98	<b>Zaman 2-3: <math>p&lt;0,025</math></b>

Zaman-1: Bazal (Plasebo öncesi), Zaman-2: Plasebo sonu, Zaman-3: İmmünoterapi sonu

**Tablo 4.18.** Polisensitize grupta zaman dilimlerinde pozitif kontrol ile in vitro stimülasyon sonrasında CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdeleri

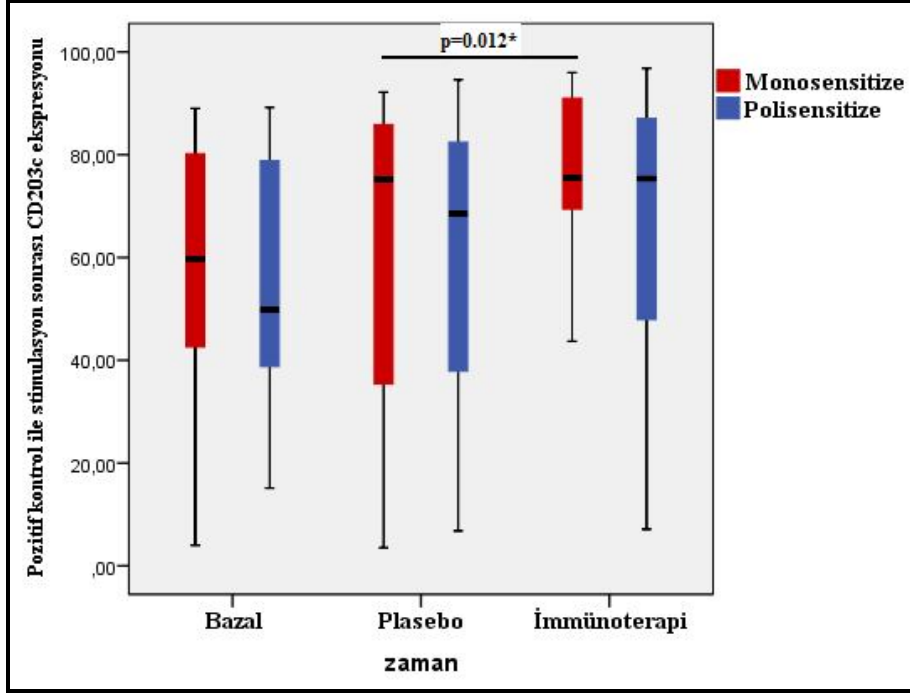
	<b>n</b>	<b>Ort</b>	<b>SD</b>	<b>p</b>
<b>Zaman-1</b>	24	55,86	22,78	Zaman 1-2: p>0,025
<b>Zaman-2</b>	24	60,25	27,97	Zaman 1-3: p>0,025
<b>Zaman-3</b>	24	64,02	30,07	Zaman 2-3: p>0,025

Zaman-1: Bazal (Plasebo öncesi), Zaman-2: Plasebo sonu, Zaman-3: İmmünoterapi sonu

**Tablo 4.19.** Monosensitize ve polisensitize grupta zaman dilimlerindeki pozitif kontrol ile in vitro stimülasyon sonrasında CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdesinin karşılaştırması

	<b>Monosensitize</b>		<b>Polisensitize</b>		<b>p</b>
	<b>n</b>	<b>Medyan (min-maks)</b>	<b>n</b>	<b>Medyan (min-maks)</b>	
<b>Zaman-1</b>	20	59,75 (4-89)	24	49,8 (15,1-89,2)	>0,05
<b>Zaman-2</b>	20	75,25 (3,5-92,2)	24	58,85 (6,1-93,2)	>0,05
<b>Zaman-3</b>	19	75,5 (11,7-96)	24	79,5 (2,6-96,8)	>0,05

Zaman-1: Bazal (Plasebo öncesi), Zaman-2: Plasebo sonu, Zaman-3: İmmünoterapi sonu



**Şekil 4.4.** Monosensitize ve polisensitize grupta pozitif kontrol ile in vitro stimülasyon sonrasında ölçülen CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdeleri (\* $p < 0,025$ )

#### **Der p Antijeni ile İn Vitro Stimülasyon**

Monosensitize ve polisensitize gruplarda, üç farklı zamanda, üç farklı konsantrasyonda ev tozu akarı *Der p* ekstraktı (16 µg/ml, 1,6 µg/ml, 0,16 µg/ml *Der p* içeren) ile stimülasyon sonrası CD203c eksprese eden aktive bazofil sonuçları Tablo 4.20-4.28’de gösterildi.

Monosensitize grupta üç farklı zamanda, üç farklı konsantrasyonda ev tozu akarı antijen ekstresi (16 µg/ml, 1,6 µg/ml, 0,16 µg/ml *Der p* içeren) ile inkübasyon sonrası CD203c eksprese eden aktive bazofil sonuçları arasında farklılık görülmedi (sırasıyla  $p=0,06$ ;  $p=0,752$ ;  $p=0,191$ ) (Tablo 4.20, 4.23, 4.26, Şekil 4.5).

Polisensitize grupta üç farklı zamanda, iki farklı konsantrasyonda ev tozu ekstraktı (16 µg/ml, 0,16 µg/ml *Der p* içeren) ile inkübasyon sonrası CD203c eksprese eden aktive bazofil sonuçları arasında farklılık görülmedi (sırasıyla  $p=0,037$ ;  $p=0,361$ ). 1,6 µg/ml konsantrasyonda immünoterapi sonunda plasebo

sonuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı (**p=0,004**) (Tablo 4.21, 4.24, 4.27, Şekil 4.5).

Bazalde, 16 µg/ml konsantrasyonda, polisensitize grupta monosensitize gruba göre CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdeleri daha yüksek bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,07$ ) (Tablo 4.22). 1,6 µg/ml ve 0,16 µg/ml konsantrasyonlarda ise bazal dönemde polisensitize grupta monosensitize gruba göre anlamlı bir yükseklik bulundu (sırasıyla **p=0,007**; **p=0,006**) (Tablo 4.25, 4.28, Şekil 4.5).

Plasebo sonunda, her iki grup arasında 3 konsantrasyonda da CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdeleri arasında farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p=0,777$ ;  $p=0,164$ ;  $p=0,125$ ) (Tablo 4.22, 4.25, 4.28, Şekil 4.5).

İmmünoterapi sonunda 16 µg/ml ve 0,16 µg/ml konsantrasyonda her iki grup arasında farklılık saptanmazken (sırasıyla  $p=0,942$ ;  $p=0,146$ ). 1,6 µg/ml konsantrasyonda, polisensitize grupta CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdeleri daha yüksek idi (**p=0,033**) (Tablo 4.22, 4.25, 4.28, Şekil 4.5).

**Tablo 4.20.** Monosensitize grupta zaman dilimlerinde **16 µg/ml Der p** içeren ev tozu akarı ekstraktı ile in vitro stimülasyon sonrasında CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdeleri

	<b>n</b>	<b>Ort</b>	<b>SD</b>	<b>p</b>
<b>Zaman-1</b>	19	38,28	34,11	Zaman 1-2: $p>0,025$
<b>Zaman-2</b>	19	51,73	31,94	Zaman 1-3: $p>0,025$
<b>Zaman-3</b>	19	66,58	27,78	Zaman 2-3: $p>0,025$

Zaman-1: Bazal (Plasebo öncesi), Zaman-2: Plasebo sonu, Zaman-3: İmmünoterapi sonu

**Tablo 4.21.** Polisensitize grupta zaman dilimlerinde **16 µg/ml Der p** içeren ev tozu akarı ekstraktı ile in vitro stimülasyon sonrasında CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdeleri

	<b>n</b>	<b>Ort</b>	<b>SD</b>	<b>p</b>
<b>Zaman-1</b>	24	53,31	30,65	Zaman 1-2: p>0,025
<b>Zaman-2</b>	24	51,63	30,79	Zaman 1-3: p>0,025
<b>Zaman-3</b>	24	65,76	32,34	Zaman 2-3: p>0,025

Zaman-1: Bazal (Plasebo öncesi), Zaman-2: Plasebo sonu, Zaman-3: İmmünoterapi sonu

**Tablo 4.22.** Monosensitize ve polisensitize grupta zaman dilimlerindeki **16 µg/ml Der p** içeren ev tozu akarı ekstraktı ile in vitro stimülasyon sonrasında CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdelerinin karşılaştırması

	<b>Monosensitize</b>		<b>Polisensitize</b>		<b>p</b>
	<b>n</b>	<b>Medyan (min-maks)</b>	<b>n</b>	<b>Medyan (min-maks)</b>	
<b>Zaman-1</b>	20	19,15 (2,4-88,6)	24	53,35 (2-92)	>0,05
<b>Zaman-2</b>	20	61,6 (2,6-93,6)	24	55,85 (6,1-93,2)	>0,05
<b>Zaman-3</b>	19	77,0 (11,2-94,7)	24	75,35 (7,1-96,8)	>0,05

Zaman-1: Bazal (Plasebo öncesi), Zaman-2: Plasebo sonu, Zaman-3: İmmünoterapi sonu

**Tablo 4.23.** Monosensitize grupta zaman dilimlerinde **1,6 µg/ml Der p** içeren ev tozu akarı ekstraktı ile in vitro stimülasyon sonrasında CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdelerinin karşılaştırması

	<b>n</b>	<b>Ort</b>	<b>SD</b>	<b>p</b>
<b>Zaman-1</b>	19	23,17	25,22	Zaman 1-2: p>0,025
<b>Zaman-2</b>	19	35,87	26,32	Zaman 1-3: p>0,025
<b>Zaman-3</b>	19	41,93	25,22	Zaman 2-3: p>0,025

Zaman-1: Bazal (Plasebo öncesi), Zaman-2: Plasebo sonu, Zaman-3: İmmünoterapi sonu

**Tablo 4.24.** Polisensitize grupta zaman dilimlerinde *1,6 µg/ml Der p* içeren ev tozu akarı ekstraktı ile in vitro stimülasyon sonrasında CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdelerinin karşılaştırması

	<b>n</b>	<b>Ort</b>	<b>SD</b>	<b>p</b>
<b>Zaman-1</b>	24	43,86	32,96	Zaman 1-2: p>0,025
<b>Zaman-2</b>	24	42,99	35,55	Zaman 1-3: p>0,025
<b>Zaman-3</b>	24	61,6	31,02	<b>Zaman 2-3: p&lt;0,025</b>

Zaman-1: Bazal (Plasebo öncesi), Zaman-2: Plasebo sonu, Zaman-3: İmmünoterapi sonu

**Tablo 4.25.** Monosensitize ve polisensitize grupta zaman dilimlerindeki *1,6 µg/ml Der p* içeren ev tozu akarı ekstraktı ile in vitro stimülasyon sonrasında CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdelerinin karşılaştırması

	<b>Monosensitize</b>		<b>Polisensitize</b>		<b>p</b>
	<b>n</b>	<b>Medyan (min-maks)</b>	<b>n</b>	<b>Medyan (min-maks)</b>	
<b>Zaman-1</b>	20	6,3 (2,5-6,4)	24	38,55 (1,6-91,8)	<b>&lt;0,05</b>
<b>Zaman-2</b>	20	38,25 (3,2-74,4)	24	34,35 (3,5-92,7)	<b>&gt;0,05</b>
<b>Zaman-3</b>	19	45,6 (4,4-82,0)	24	73,1 (2-96)	<b>&lt;0,05</b>

Zaman-1: Bazal (Plasebo öncesi), Zaman-2: Plasebo sonu, Zaman-3: İmmünoterapi sonu

**Tablo 4.26.** Monosensitize grupta zaman dilimlerinde *0,16 µg/ml Der p* içeren ev tozu akarı ekstraktı ile in vitro stimülasyon sonrasında ölçülen CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdeleri

	<b>n</b>	<b>Ort</b>	<b>SD</b>	<b>p</b>
<b>Zaman-1</b>	19	9,74	14,25	Zaman 1-2: p>0,025
<b>Zaman-2</b>	19	16,58	22,27	Zaman 1-3: p>0,025
<b>Zaman-3</b>	19	13,73	18,86	Zaman 2-3: p>0,025

Zaman-1: Bazal (Plasebo öncesi), Zaman-2: Plasebo sonu, Zaman-3: İmmünoterapi sonu

**Tablo 4.27.** Polisensitize grupta zaman dilimlerinde **0,16 µg/ml Der p** içeren ev tozu akarı ekstraktı ile in vitro stimülasyon sonrasında ölçülen CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdeleri

	<b>n</b>	<b>Ort</b>	<b>SD</b>	<b>p</b>
<b>Zaman-1</b>	24	32,63	31,85	Zaman 1-2: p>0,025
<b>Zaman-2</b>	24	34,07	35,94	Zaman 1-3: p>0,025
<b>Zaman-3</b>	24	26,1	25,35	Zaman 2-3: p>0,025

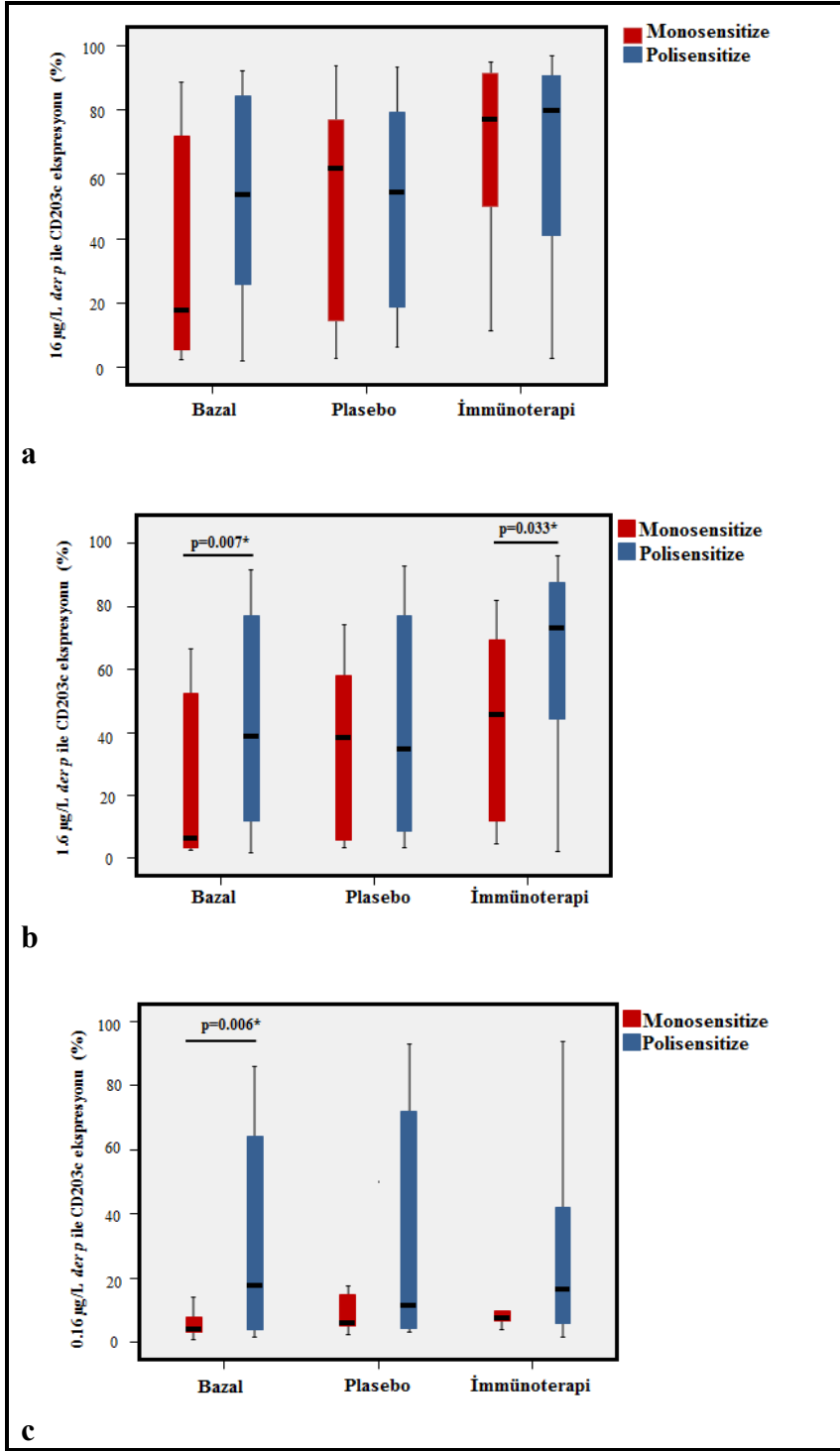
Zaman-1: Bazal (Plasebo öncesi), Zaman-2: Plasebo sonu, Zaman-3: İmmünoterapi sonu

**Tablo 4.28.** Monosensitize ve polisensitize grupta 3 farklı zamanda **0,16 µg/ml Der p** ile in vitro stimülasyon sonrası CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzdelerinin karşılaştırılması

	<b>Monosensitize</b>		<b>Polisensitize</b>		<b>p</b>
	<b>n</b>	<b>Medyan (min-maks)</b>	<b>n</b>	<b>Medyan (min-maks)</b>	
<b>Zaman-1</b>	20	3,95 (0,9-54)	24	17,65 (1,5-86,1)	<b>&lt;0,05</b>
<b>Zaman-2</b>	20	5,9 (2,4-82,10)	24	11,25 (3,2-92,8)	>0,05
<b>Zaman-3</b>	19	7,3 (3,8-83,7)	24	16,45 (1,6-93,8)	>0,05

Zaman-1: Bazal (Plasebo öncesi), Zaman-2: Plasebo sonu, Zaman-3: İmmünoterapi sonu





**Şekil 4.5.** Ev tozu ekstraktının 16 µg/ml (a), 1,6 µg/ml (b), 0,16 µg/ml (c) *Der p* içeren konsantrasyonları ile in vitro stimülasyon sonrası bazofillerin CD203c ekspresyonlarının gruplar ve zamanlar arasında karşılaştırılması (\* $p < 0,05$ )

Monosensitize ve polisensitize grupta, ev tozu ekstraktının 16 µg/ml, 1,6 µg/ml, 0,16 µg/ml *Der p* içeren konsantrasyonları ile in vitro stimülasyon sonrası bazofillerin CD203c ekspresyonunda zamanlar arasında (D1: Plasebo sonu-bazal, D2: İmmünoterapi sonu-bazal, D3: İmmünoterapi sonu-plasebo sonu) saptanan değişim ( $\Delta$ CD203c) Tablo 4.29, 4.30 ve 4.31’de gösterildi. Her 3 konsantrasyonda, 3 farklı zaman diliminde her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p>0,017$ ;  $p>0,017$ ;  $p>0,017$ ).

**Tablo 4.29.** Monosensitize ve polisensitize grupta zaman dilimlerindeki **16 µg/ml** *Der p* içeren ev tozu akarı ekstraktı ile in vitro stimülasyon sonrasında ölçülen CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzde değişimi ( $\Delta$ CD203c)

	Monosensitize		Polisensitize		p
	n	Medyan (min-maks)	n	Medyan (min-maks)	
<b>D-1</b>	20	3,65 (-6,5-81,8)	24	0,9 (-29,6-48,5)	>0,017
<b>D-2</b>	20	15,4 (-20,9-89,7)	24	9 (-29-66,9)	>0,017
<b>D-3</b>	19	8,4 (-37,4-75,6)	24	8,4(-28,6-76,8)	>0,017

D1: Plasebo sonu-bazal, D2: İmmünoterapi sonu-bazal, D3: İmmünoterapi sonu-Plasebo sonu

**Tablo 4.30.** Monosensitize ve polisensitize grupta zaman dilimlerindeki **1,6 µg/ml** *Der p* içeren ev tozu akarı ekstraktı ile in vitro stimülasyon sonrasında ölçülen CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzde değişimi ( $\Delta$ CD203c)

	Monosensitize		Polisensitize		p
	n	Medyan (min-maks)	n	Medyan (min-maks)	
<b>D-1</b>	20	5,5 (-6-58,3)	24	1,15 (-78,7-61,3)	>0,017
<b>D-2</b>	20	6,1 (-17-78)	24	15,6 (-20-78,7)	>0,017
<b>D-3</b>	19	4,2 (-52,1-44,3)	24	12,45 (-18,4-77,4)	>0,017

D1: Plasebo sonu-bazal, D2: İmmünoterapi sonu-bazal, D3: İmmünoterapi sonu-Plasebo sonu

**Tablo 4.31.** Monosensitize ve polisensitize grupta zaman dilimlerindeki *0,16 µg/ml Der p* içeren ev tozu akarı ekstraktı ile in vitro stimülasyon sonrasında ölçülen CD203c eksprese eden aktive bazofil yüzde değişimi ( $\Delta$ CD203c)

	Monosensitize		Polisensitize		p
	n	Medyan (min-maks)	n	Medyan (min-maks)	
<b>D-1</b>	20	20 1,65 (-4,6-60,4)	24	24 0,55 (-80,6-58,8)	>0,017
<b>D-2</b>	20	19 2,3 (-21,3-38,7)	24	24 2,75 (-69,7-38,1)	>0,017
<b>D-3</b>	19	19 0,5 (-30,1-9,9)	24	24 0,5 (-67,5-38,2)	>0,017

D1: Plasebo sonu-bazal, D2: İmmünoterapi sonu-bazal, D3: İmmünoterapi sonu-Plasebo sonu

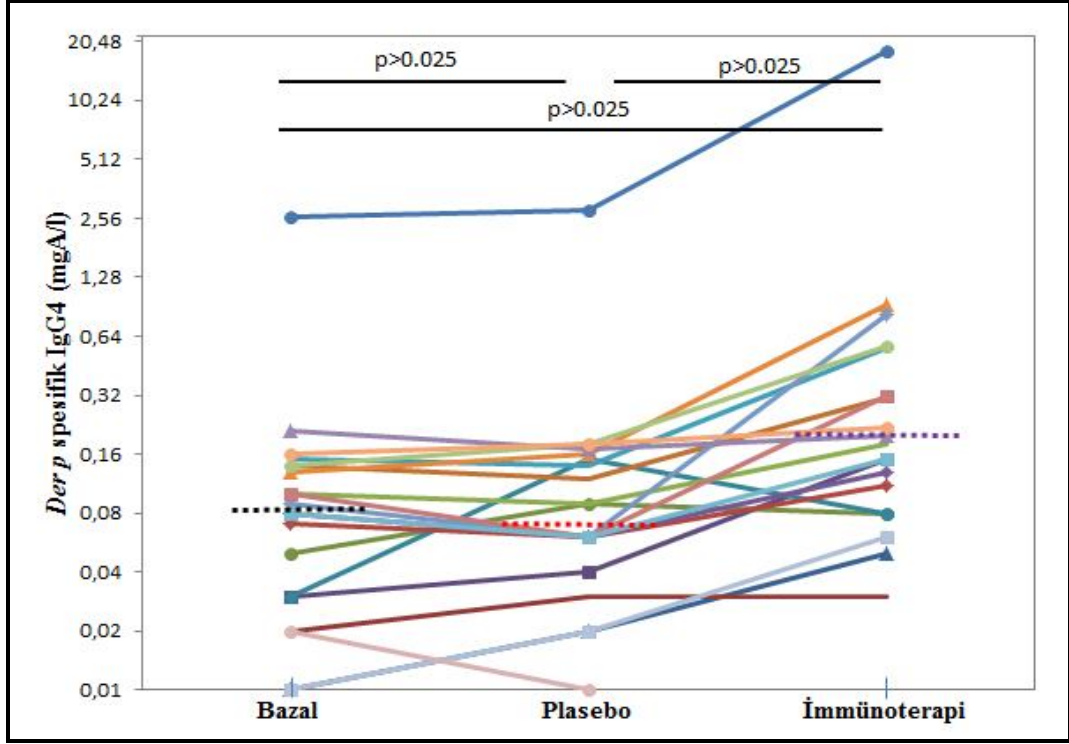
#### 4.5. Spesifik IgG4 Analizi

Monosensitize grupta, immünoterapi sonrasında *Der p* IgG4 değeri artmış bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,47$ ) (Tablo 4.32, Şekil 4.6).

**Tablo 4.32.** Monosensitize grupta zaman dilimlerinde *Der p* spesifik IgG4 değerleri (mgA/L)

	n	Ort	SD	p
<b>Zaman-1</b>	19	0,22	0,58	Zaman 1-2: $p>0,025$
<b>Zaman-2</b>	19	0,23	0,62	Zaman 1-3: $p>0,025$
<b>Zaman-3</b>	19	1,22	4,16	Zaman 2-3: $p>0,025$

Zaman-1: Bazal (Plasebo öncesi), Zaman-2: Plasebo sonu, Zaman-3: İmmünoterapi sonu



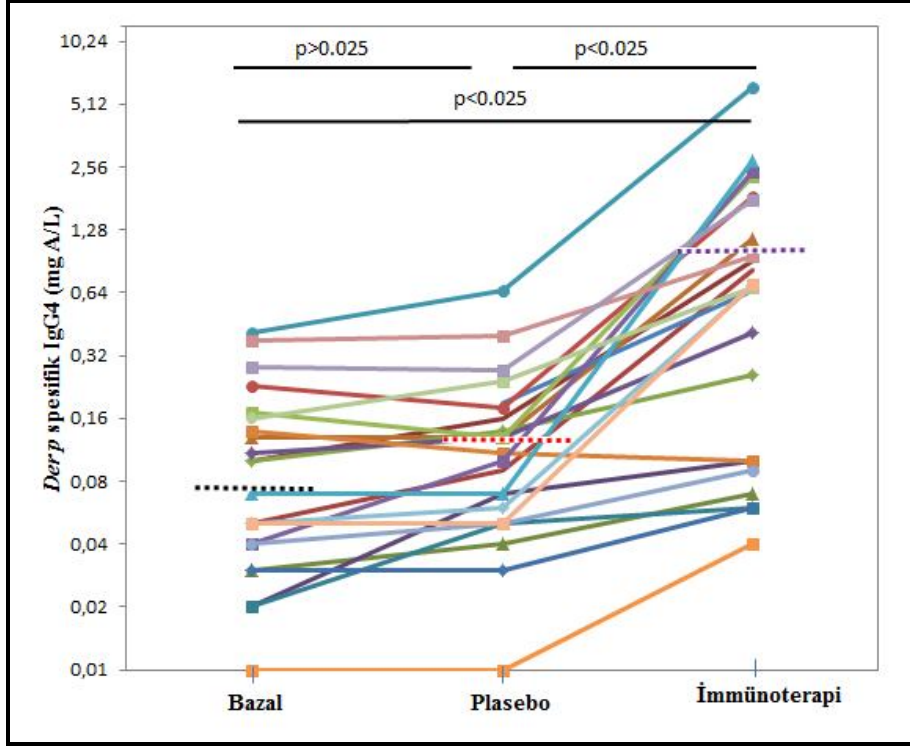
Şekil 4.6. Monosensitize grupta 3 zaman diliminde *Der p spesifik IgG4* değerleri

Polisensitize grupta ise, immünoterapi sonrasında bazale ve plasebo sonuna göre *Der p* spesifik IgG4 değerleri anlamlı derecede artmış bulundu (sırasıyla  $p=0,007$ ;  $p=0,007$ ) (Tablo 4.33, Şekil 4.7).

Tablo 4.33. Polisensitize grupta zaman dilimlerinde *Der p* spesifik IgG4 değerleri (mgA/L)

	n	Ort	SD	p
Zaman-1	22	0,11	0,11	Zaman 1-2: $p>0,025$
Zaman-2	22	0,14	0,14	Zaman 1-3: $p<0,025$
Zaman-3	22	1,11	1,41	Zaman 2-3: $p<0,025$

Zaman-1: Bazal (Plasebo öncesi), Zaman-2: Plasebo sonu, Zaman-3: İmmünoterapi sonu



Şekil 4.7. Polisensitize grupta 3 zaman diliminde *Der p* spesifik IgG4 değerleri

Monosensitize ve polisensitize gruplar arasında zaman-1, zaman-2 ve zaman-3'deki *Der p* spesifik IgG4 değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p=0,82$ ;  $p=0,36$ ;  $p=0,11$ ) (Tablo 4.34).

**Tablo 4.34.** Monosensitize ve polisensitize grupta 3 zaman noktasında *Der p* spesifik IgG4 değerlerinin (mgA/L) karşılaştırması

	Monosensitize		Polisensitize		p
	n	Medyan (min-maks)	n	Medyan (min-maks)	
<b>Zaman-1</b>	20	0,08 (0,01- 2,63)	23	0,07 (0,01-0,41)	>0,05
<b>Zaman-2</b>	20	0,07 (0,01-2,8)	23	0,11 (0,01-0,65)	>0,05
<b>Zaman-3</b>	19	0,18 (0,03-18,4)	24	0,68 (0,04-6,21)	>0,05

Zaman-1: Bazal (Plasebo öncesi), Zaman-2: Plasebo sonu, Zaman-3: İmmünoterapi sonu

Monosensitize ve polisensitize gruplar D1 (Plasebo sonu vs. bazal), D2 (İmmünoterapi sonu vs. bazal), D3 (İmmünoterapi sonu vs. Plasebo sonu) zaman

aralıklarında *Der p* spesifik IgG4 değişimi ( $\Delta$ ) açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p=0,22$ ;  $p=0,10$ ;  $p=0,06$ ) (Tablo 4.35).

**Tablo 4.35.** Monosensitize ve polisensitize grupta zaman dilimlerindeki *Der p* spesifik IgG4 (mgA/L) değişimlerinin ( $\Delta$ : delta) karşılaştırması

	Monosensitize		Polisensitize		p
	n	Medyan (min-maks)	n	Medyan (min-maks)	
<b>D-1</b>	20	0,0 (-0,04-0,17)	22	0,01 (-0,05-0,24)	>0,017
<b>D-2</b>	19	0,07 (-0,01-15,77)	23	0,58 (-0,04-5,8)	>0,017
<b>D-3</b>	19	0,09 (-0,07-15,60)	23	0,56 (-0,01-5,56)	>0,017

D1: Plasebo sonu-bazal, D2: İmmünoterapi sonu-bazal, D3: İmmünoterapi sonu-Plasebo sonu

#### 4.6. Nazal Allerjen Provokasyonu

Monosensitize ve polisensitize grupta 3 farklı zamanda *Der p* NPT sonuçları Tablo 4.36'da görülmektedir. Her iki grup arasında 3 farklı zamanda NPT sonuçları arasında farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.36.** Monosensitize ve polisensitize grupta *Der p* NPT sonuçları

NPT	Monosensitize		Polisensitize		p
	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	
<b>Zaman-1</b>	3	16	5	19	>0,05
<b>Zaman-2</b>	3	16	1	23	>0,05
<b>Zaman-3</b>	8	11	6	18	>0,05

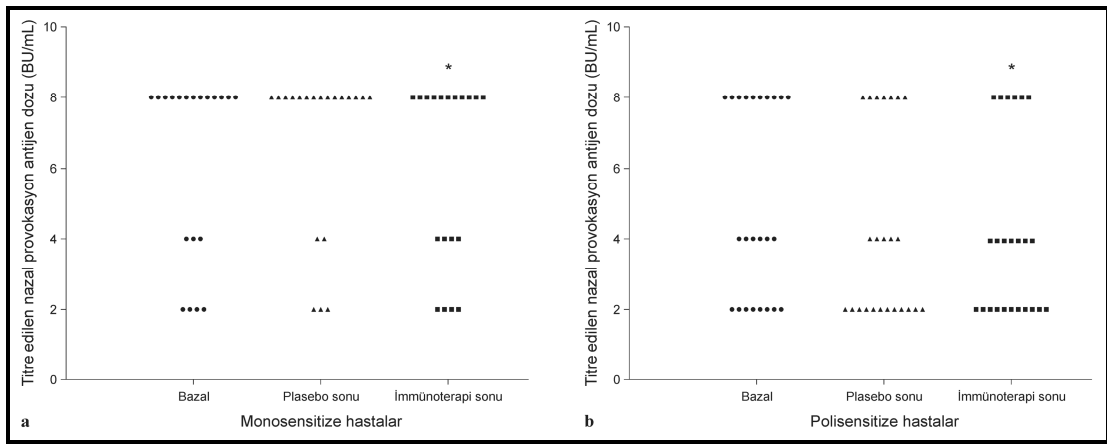
Zaman-1: Bazal (Plasebo öncesi), Zaman-2: Plasebo sonu, Zaman-3: İmmünoterapi sonu

Monosensitize ve polisensitize grup, 3 farklı zamanda *Der p* NPT antijen konsantrasyonları açısından karşılaştırıldığında, immünoterapi sonunda antijen dozu monosensitize grupta daha yüksek bulundu ( $p=0,030$ ) (Tablo 4.37, Şekil 4.8).

**Tablo 4.37.** Monosensitize ve polisensitize grupta 3 farklı zamanda *Der p* NPT antijen konsantrasyonları

	Monosensitize			Polisensitize			p
	n	Ort	SD	n	Ort	SD	
<b>Zaman-1</b>	20	6,2	2,58	24	5	2,7	>0,05
<b>Zaman-2</b>	20	6,5	2,37	24	4,58	3,03	>0,05
<b>Zaman-3</b>	19	5,89	2,67	24	4,08	2,46	<0,05

Zaman-1: Bazal (Plasebo öncesi), Zaman-2: Plasebo sonu, Zaman-3: İmmünoterapi sonu



**Şekil 4.8.** Monosensitize (a) ve polisensitize (b) grupta 3 farklı zamanda *Der p* NPT antijen konsantrasyonları dağılımı (\* $p < 0,05$ )

Monosensitize ve polisensitize grupta, 3 farklı zamanda *Der p* NPT semptom skorları Tablo 4.38'da verildi.

**Tablo 4.38.** Monosensitize ve polisensitize grupta, 3 farklı zamanda *Der p* NPT semptom skorları

	Monosensitize		Polisensitize		p
	n	Medyan (min-maks)	n	Medyan (min-maks)	
<b>Zaman-1</b>	20	7 (0-13)	24	8 (2-16)	>0,05
<b>Zaman-2</b>	20	8 (1-12)	24	9 (1-12)	>0,05
<b>Zaman-3</b>	19	7 (0-12)	24	7 (0-15)	>0,05

Zaman-1: Bazal (Plasebo öncesi), Zaman-2: Plasebo sonu, Zaman-3: İmmünoterapi sonu

#### 4.7. Klinik Değerlendirme

##### Semptom ve İlaç Skorları

Monosensitize ve polisensitize grupta 3 farklı zamanda, TRSS, TASS, TSS, TİS ve VAS skorları Tablo 4.39, Tablo 4.40 ve Şekil 4.9, Şekil 4.10'da verildi.

Monosensitize grupta, TRSS ve VAS skoru, İT sonunda bazal değere göre anlamlı derecede düşük saptandı (sırasıyla **p=0,015**; **p=0,005**).

Polisensitize grupta TSS, TASS ve VAS skorlarının immünoterapi sonunda bazal ve plaseboya göre anlamlı şekilde düşük olduğu gözlemlendi (sırasıyla **p=0,009**; **p=0,002**; **p=0,000**).

**Tablo 4.39.** Monosensitize grupta 3 farklı zamanda, TRSS, TASS, TSS, TİS ve VAS skorları

	Zaman-1	Zaman-2	Zaman-3	p
<b>TRSS</b>	1,03 (0,33-2,17)	0,79 (0,03-2,04)	0,59 (0-2,28)	<b>&lt;0,025</b>
<b>TASS</b>	0,18 (0-1,76)	0,18 (0-2,16)	0,2 (0-2,35)	>0,025
<b>TSS</b>	0,8 (0,17-1,97)	0,59 (0,08-1,82)	0,48 (0,01-1,84)	>0,025
<b>TİS</b>	0,21 (0-5,7)	0,33 (0-6)	0,22 (0-6)	>0,025
<b>VAS</b>	5,9 (2,3-10)	4,1 (0,4-10)	4,5 (0-10)	<b>&lt;0,025</b>

TRSS: Total rinokonjuktivit semptom skoru, TASS: Total astım semptom skoru, TSS: Total semptom skoru, TİS: Total ilaç skoru, VAS: Vizüel analog skala, Zaman-1: Bazal (Plasebo öncesi), Zaman-2: Plasebo sonu 2. ay, Zaman-3: İmmünoterapi sonu 3. ay

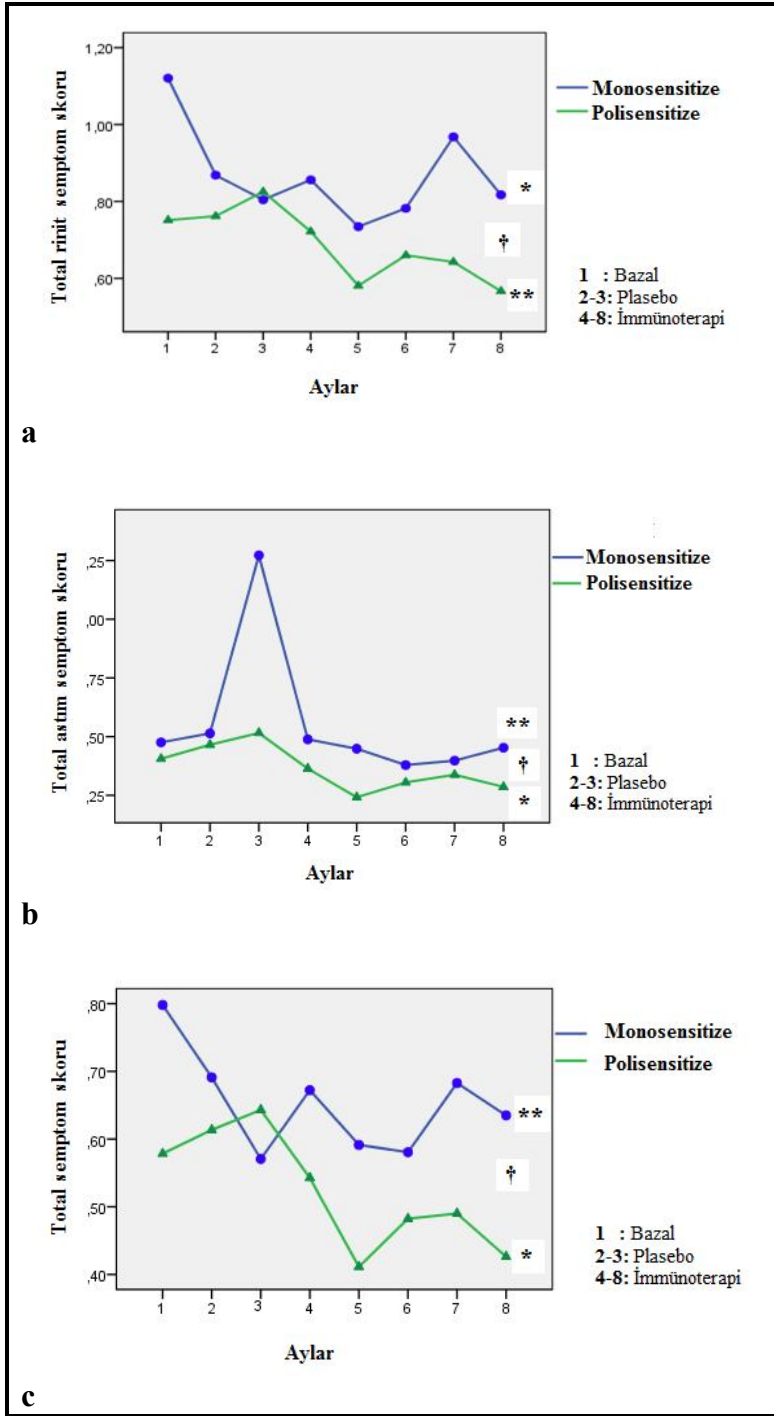


**Tablo 4.40.** Polisensitize grupta 3 farklı zamanda, TRSS, TASS, TSS, TİS ve VAS skorları

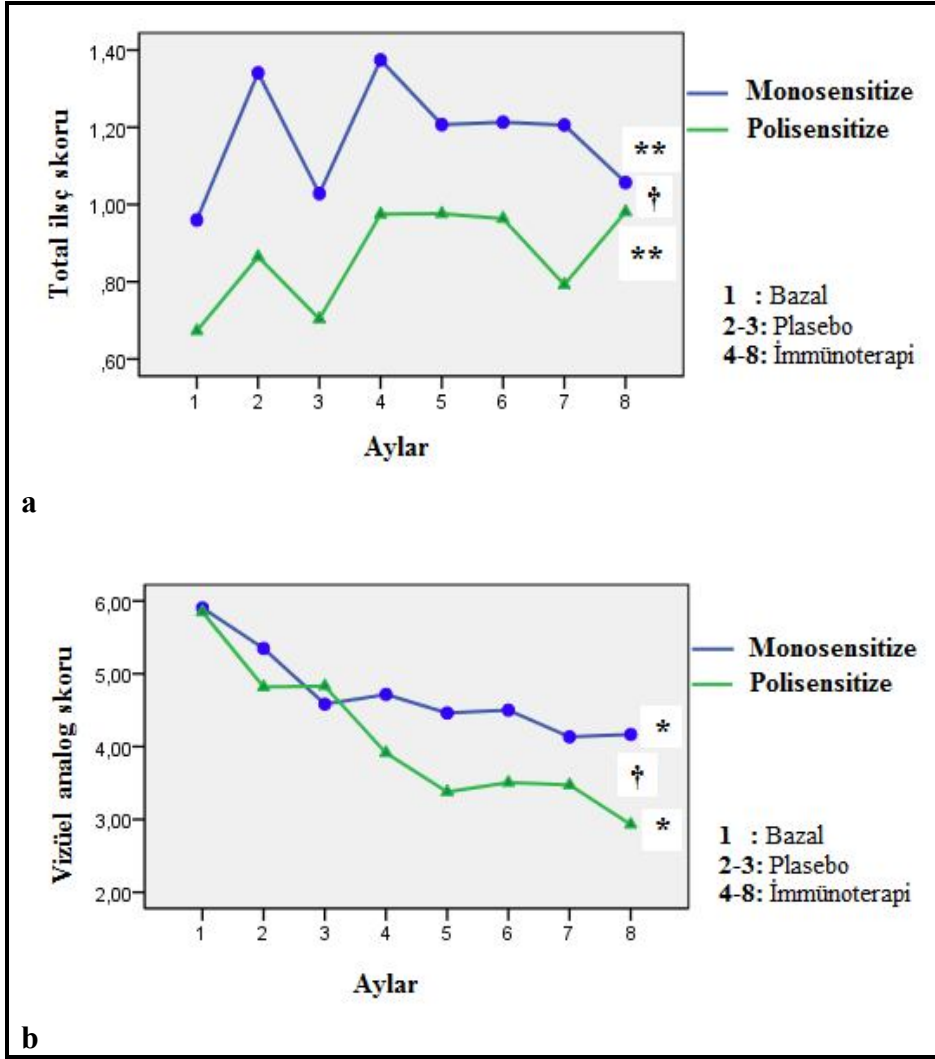
	<b>Zaman-1</b>	<b>Zaman-2</b>	<b>Zaman-3</b>	<b>p</b>
<b>TRSS</b>	0,69 (0,17-1,87)	0,71 (0,18-2,09)	0,59 (0,02-1,36)	>0,025
<b>TASS</b>	0,14 (0-1,73)	0,14 (0-2,26)	0 (0-2)	<b>&lt;0,025</b>
<b>TSS</b>	0,4 (0,09-1,53)	0,53 (0,09-2,18)	0,39 (0,01-1,5)	<b>&lt;0,025</b>
<b>TİS</b>	0,21 (0-6)	0,3 (0-4,58)	0,2 (0-6,5)	>0,025
<b>VAS</b>	5,7 (2,2-10)	4,5 (0,1-10)	3 (0-7,5)	<b>&lt;0,025</b>

TRSS: Total rinokonjuktivit semptom skoru, TASS: Total astım semptom skoru, TSS: Total semptom skoru, TİS: Total ilaç skoru, VAS: Vizüel analog skala, Zaman-1: Bazal (Plasebo öncesi), Zaman-2: Plasebo sonu 2. ay, Zaman-3: İmmünoterapi sonu 3. ay

Monosensitize ve polisensitize gruplar 3 farklı zamanda TRSS, TAİS, TRİS, TAİS, TSS, TİS ve VAS açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi ( $p>0,05$ ).



**Şekil 4.9.** Monosensitize ve polisensitize grupların grup içinde ve gruplar arası TRSS, TASS, TSS skorlarının zamanlara göre karşılaştırması (\* $p < 0,025$ ; \*\* $p > 0,025$ ; † $p > 0,05$ )



**Şekil 4.10.** Monosensitize ve polisensitize grupların grup içinde ve gruplar arası TİS (a) ve VAS (b) skorlarının zamanlara göre karşılaştırması (\* $p < 0,025$ ; \*\* $p > 0,025$ ; † $p > 0,05$ )

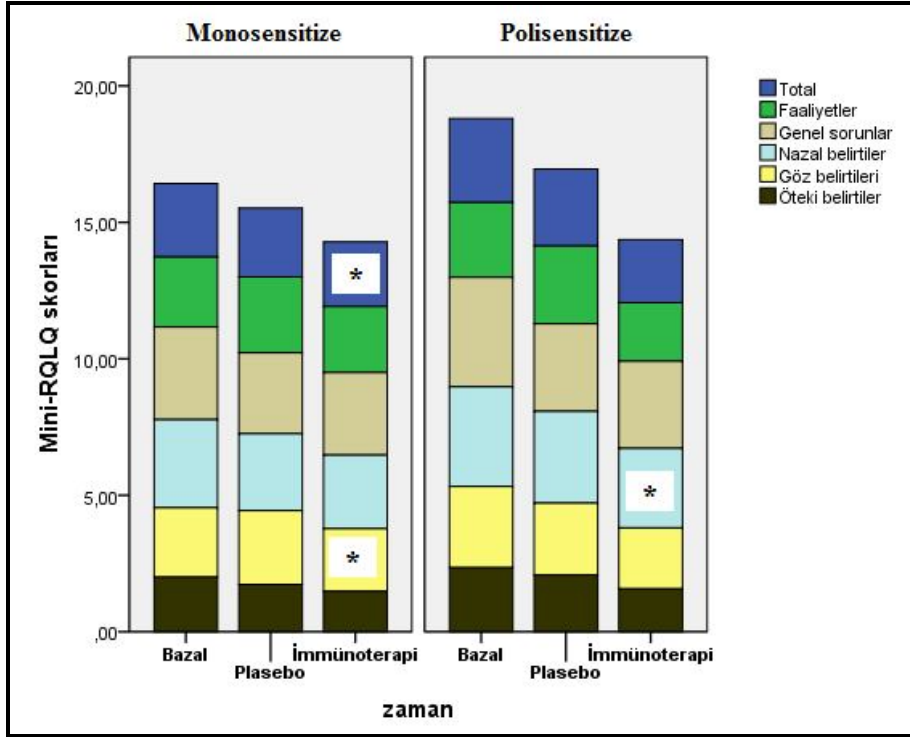
### Yaşam Kalitesi Anketleri Analizi

İmmünoterapi sonunda, Mini-RQLQ yaşam kalitesi anketi genel skoru monosensitize grupta, bazal ve plasebo sonuna göre düşük bulundu ( $p=0,015$ ). (Tablo 4.41, Şekil 4.11). Burun belirtileri, polisensitize grupta immünoterapi sonunda bazal ve plasebo sonuna göre daha düşük saptandı ( $p=0,019$ ) (Tablo 4.41, Şekil 4.11). Göz belirtileri ise, monosensitize grupta, immünoterapi sonunda bazal ve plasebo sonuna göre düşük görüldü ( $p=0,024$ ) (Tablo 4.41, Şekil 4.11). AQLQ

yaşam kalitesi anketinde her iki grupta anlamlı bir iyileşme saptanmadı (sırasıyla  $p>0,025$ ;  $p>0,025$ ) (Tablo 4.42, Şekil 4.11). Her iki grupta immünoterapi sonunda Mini-RQLQ ve AQLQ anketlerindeki düzelme gruplar arasında benzer bulundu ( $p=0,971$ ;  $p=0,932$ ;  $p=0,651$ ) (Şekil 4.11).

**Tablo 4.41.** Monosensitize ve polisensitize grupta 3 farklı zamanda Mini-RQLQ skorları

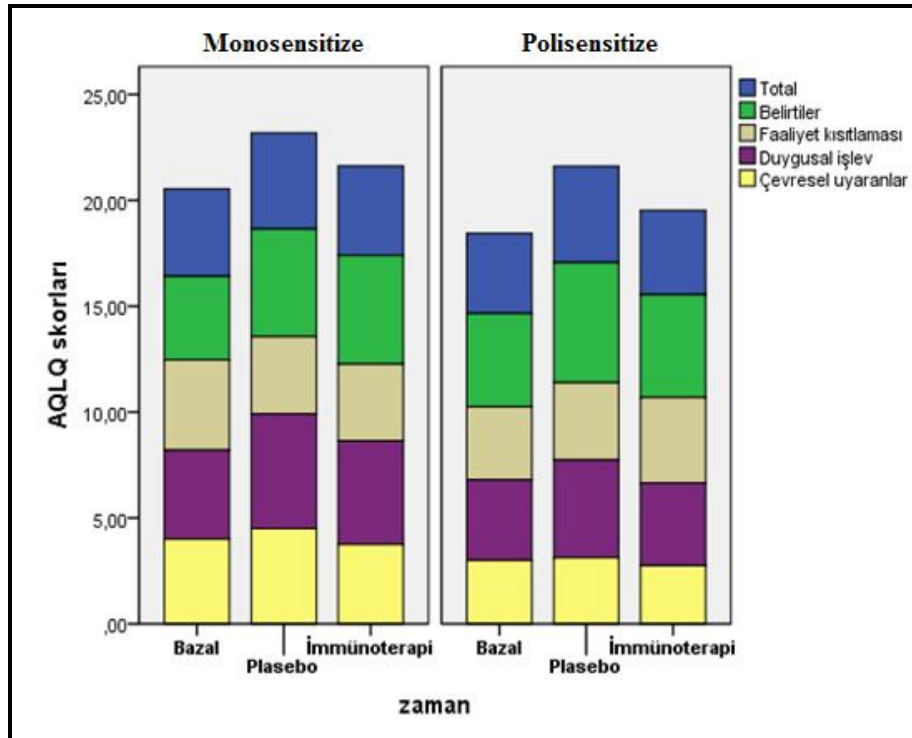
	Monosensitize			Polisensitize		
	Zaman-1	Zaman-2	Zaman-3	Zaman-1	Zaman-2	Zaman-3
<b>Genel skor Medyan (Min-maks)</b>	3,07 (0,35-5,64)	2,42 (0,42-5,42)	2,57 (0-6)	2,85 (1,21-5)	2,81 (0,85-5,28)	2,49 (0,21-4,71)
<b>Faaliyetler Medyan (Min-maks)</b>	3 (0-6)	2,66 (0-6)	2,66 (0-6)	2,63 (0-5)	2,33 (0-5,66)	2 (0-3,66)
<b>Genel sorunlar Medyan (Min-maks)</b>	3 (0-6)	2,5 (0,33-6)	3,5 (0-6)	4,5 (0-6)	3,83 (0,33-5)	3 (0-6)
<b>Burun belirtileri Medyan (Min-maks)</b>	3,33 (1-6)	2,66 (0-6)	3 (0-6)	3,66 (0,33-6)	3,66 (0,66-5)	3,16 (0-6)
<b>Göz belirtileri Medyan (Min-maks)</b>	2 (0-6)	2 (0-4,33)	1 (0-6)	1,83 (0-6)	1,83 (0,33-5)	1,16 (0-5)
<b>Öteki belirtiler Medyan (Min-maks)</b>	3,33 (0-4,66)	2,66 (0-5,66)	2,33 (0-6)	3,16 (0,66-6)	2,49 (0,33-6)	2,16 (0-5,66)



Şekil 4.11. Monosensitize ve polisensitize grupta 3 farklı zaman diliminde Mini-RQLQ skorları

**Tablo 4.42.** Monosensitize ve polisensitize grupta 3 farklı zamanda AQLQ skorları

	Monosensitize			Polisensitize		
	Zaman-1	Zaman-2	Zaman-3	Zaman-1	Zaman-2	Zaman-3
<b>Genel skor</b>	3,87	4,43	3,59	3,76	4,54	3,98
<b>Medyan</b>	(2,78-5,78)	(2,81-5,99)	(0-5,43)	(2,06-4,78)	(2,31-5,5)	(1,71-5,43)
<b>(Min-maks)</b>						
<b>Belirtiler</b>	3,72	4,91	4,63	4,28	5,67	4,85
<b>Medyan</b>	(2,41-6,08)	(2,27-6,09)	(0-5,81)	(2,18-5)	(2,27-6,27)	(3,54-6,18)
<b>(Min-maks)</b>						
<b>Faaliyet kısıtlaması</b>	4,09	3,66	3,58	3,36	3,66	4,04
<b>Medyan</b>	(2,45-5,9)	(3,33-5,75)	(0-5,33)	(2,08-4,9)	(2,41-4,66)	(2,41-5,83)
<b>(Min-maks)</b>						
<b>Duygusal işlev</b>	3,4	5,2	4,2	3,6	4,6	3,9
<b>Medyan</b>	(2-6,4)	(1,6-6,6)	(0-6,8)	(2,2-5,6)	(1,8-5,8)	(1,2-5,4)
<b>(Min-maks)</b>						
<b>Çevresel uyarılar</b>	3,75	4,5	3,25	3	3,25	3
<b>Medyan</b>	(2,75-5,25)	(3,5-5,25)	(0-4,5)	(1,25-5)	(2-6)	(1,25-5,25)
<b>(Min-maks)</b>						



**Şekil 4.12.** Monosensitize ve polisensitize grupta 3 farklı zaman diliminde AQLQ skorları

#### **4.8. Semptom-İlaç Skorları, *Der p* Spesifik IgE, *Der p* Spesifik IgG4, Total IgE Seviyeleri ve Bazofil CD203c Ekspresyonu Arasındaki Korelasyonlar**

İmmünoterapi sonunda monosensitize grupta *Der p* spesifik IgE ve 1,6 µg/ml konsantrasyonda CD203c ekspresyonu arasında orta dereceli pozitif korelasyon saptandı ( $r=0,511$ ;  $p=0,025$ ). Polisensitize grupta TSS ve VAS skorları ile 0,16 µg/ml konsantrasyonda CD203c ekspresyonu arasında orta dereceli bir korelasyon bulundu (sırasıyla  $r=0,515$ ;  $p=0,012$ ;  $r=0,544$ ;  $p=0,007$ ). İmmünoterapi sonunda her iki grupta *Der p* spesifik IgG4 ile *Der p spesifik* IgE değerleri arasında yüksek derecede pozitif korelasyon (sırasıyla  $r=0,628$ ;  $p=0,04$ ;  $r=0,690$ ;  $p=0,000$ ) saptandı. Monosensitize grupta *Der p* spesifik IgG4 ile 1,6 µg/ml *Der p* bazofil CD203c ekspresyonu arasında ise yüksek dereceli pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla  $r=0,523$ ;  $p=0,022$ ). İmmünoterapi sonunda her iki grupta *Der p* sIgG4 ile semptom-ilaç skorları, VAS ve yaşam kalitesi arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.

#### **4.9. Yan Etkiler**

İmmünoterapi periyodunda, monosensitize grupta 1 (%5) hastada, polisensitize grupta 3 (%12,5) hastada reaksiyon gözlemlendi. Monosensitize hastada, immünoterapinin idame döneminde 1 erken sistemik reaksiyon (rinit) ve 2 erken dual reaksiyon görüldü (enjeksiyon yapılan yerde erken lokal reaksiyon ve diğer kolda ürtiker plakları). Polisensitize grupta, immünoterapinin başlangıç döneminde 2 hastada erken sistemik reaksiyon (rinit, öksürük ve nefes darlığı), 1 hastada geç lokal reaksiyon izlendi.

## 5. TARTIŞMA

Bizim bilgimize göre, literatürde ev tozu akarına duyarlı olan monosensitize ve polisensitize hastaların karşılaştırıldığı, tek allerjen (*Der p*) ile yapılan subkutan immünoterapi çalışması yoktur. Bu çalışma ile monosensitize ve polisensitize hastaların tek allerjenle SİT'e nasıl immün cevap gösterdiğini ve SİT'inin bu hastalardaki klinik etkinliğini araştırmak istedik.

Polisensitize hastalarda allerjen seçimi konusunda farklı görüşler vardır (8). Geçmiş yıllarda bu hasta grubunda, immünoterapinin monosensitize hastalara göre daha az etkili olduğu düşünülmekte iken günümüzde birçok randomize kontrollü çalışmada polisensitize hastalarda tek allerjen ekstreleri ile yapılan sublingual immünoterapinin etkinliği gösterilmiştir (6,7).

Son yayınlarda çok sayıda farklı allerjen ve tek allerjene duyarlı yetişkin hasta gruplarında tek allerjenle yapılan subkutan immünoterapinin etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmaların olmadığı görülmektedir. Kuşkusuz, monosensitize hastalarda çoklu allerjen immünoterapinin yapılması etik nedenle mümkün değildir. Bu nedenle, birçok başa baş çalışmada, polisensitize hastalarda çoklu allerjen immünoterapisi ile monosensitize hastalarda tekli allerjen immünoterapisi karşılaştırılmıştır (5,54). Bu çalışmalar, randomize değildir ve sadece yan etkiler değerlendirilmiş olup etkinlik değerlendirilmemiştir. Bu nedenle polisensitize hastalarda multiallerjen immünoterapi ile ilgili çalışmalar yetersiz olduğu için multiallerjen immünoterapi önerilmemektedir (55). Avrupada allerjen karışımlarının kullanılması proteolitik parçalanma riski ve optimal terapötik dozun sağlanamaması nedeniyle sorun teşkil etmektedir.

Tek allerjen ve çoklu allerjenle immünoterapi protokollerinin farklı immün yanıtı yol açıp açmadığı da bilinmemektedir. Ancak, polisensitize ve monosensitize hastaların immün reaktivite bakımından farklılık göstermesi nedeniyle bu konudaki çalışmalar daha da karmaşık hale gelmektedir. Örneğin, Prigione ve arkadaşları, immünoterapi uygulanmamış 40 monosensitize allerjik rinit ve/veya astımlı çocuk hastayı 2 yıl süreyle izlemiştir. Bu süreçte monosensitize kalan çocukların polisensitize hale gelen çocuklara göre periferik kan mononükleer hücrelerinin



allerjenle uyarıldığında daha fazla IFN- $\gamma$  sentezlediğini ve IL-10 yapan spesifik T hücre yüzdelерinin daha yüksek olduğunu saptamıştır (56). Benzer şekilde, Pene ve arkadaşları da monosensitize ve polisensitize hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinin IL-4 ve CD23 bakımından farklılık gösterdiğini bildirmiştir (57). Tek allerjene karşı çoklu allerjenle SİT sırasında ortaya çıkan immünolojik değişikliklerin araştırıldığı birkaç çalışma sublingual yolla yapılan çayır polenleriyle ilgilidir. Tek bir çayır poleni veya 9 polen karışımının verildiği çalışmada spesifik IgE, IgG4 ve IFN- $\gamma$  düzeyleri araştırılmış, çoklu allerjen verilen grupta immün yanıtın yetersiz olduğu, bu durumun hedefteki immün hücreler için çeşitli allerjenler arasındaki yarışa bağlı olabileceği düşünülmüştür (58). Subkutan İT ile ilgili sadece bir çalışmada, Limb ve arkadaşları monosensitize ve polisensitize çocuk hasta gruplarında tek allerjen ve çoklu allerjenle SİT'ye immün yanıtı, sadece spesifik IgE düzeylerindeki ve deri test duyarlılığındaki değişme ile incelemiştir (59).

SİT'in, oldukça karmaşık olan etki mekanizmaları hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Polisensitize hastalarda tek allerjenle subkutan SİT'e immün yanıtın monosensitize hastalardan farklı olup olmadığı da bilinmemektedir (6). Allerjik duyarlanmaya karşı koruyucu cevabın uyarılmasında TGF- $\beta$  ve IL-10 üreten Treg hücreler anahtar rol oynamaktadır. Bununla beraber, rush veya cluster immünoterapinin erken immünolojik etkileri de hala araştırılmaktadır. Çünkü bu tedavinin kısa sürede T hücre değişikliklerini uyarmada yetersiz olabileceği, immünolojik erken etkilerin başlangıcından mast hücre veya bazofillerdeki değişikliklerin rol oynayabileceği düşünülmektedir (9,43). İmmünoterapi sırasında mast hücreleri ve bazofillerden sistemik anafilaksi limitinin altında yavaş ve devam eden bir mediatör salınımı olduğu, buna bağlı olarak granül komponentlerinin azaldığı ve mast hücre ve bazofillerin aktivasyon limitinin değiştiği düşünülmektedir. Bu görüşü destekler şekilde in vitro çalışmalarda immünoterapi uygulamasından kısa bir süre sonra mast hücresi ve bazofillerden mediatör salınımının azaldığı gösterilmiştir (10). Bazofil aktivasyonu için duyarlı ve spesifik olduğu kabul edilen CD203c ekspresyonu, sınırlı sayıda çalışmada araştırılmıştır. Aköz ekstrelerin kullanıldığı hızlı (rush) yöntemle immünoterapi ile bazı hastalarda bazofil aktivasyon markırı olan CD203c ekspresyonunda azalma olduğu bulunmuştur (43,44). Ancak alüminyuma adsorbe edilmiş depo allerjen ekstrelerinin CD203c ekspresyonu

üzerindeki etkileri konusunda yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Japon sedir ağacı poleniyle hızlı (rush) İT ile, bazofil aktivasyon markırı olan CD203c ekspresyonunda tedaviden sonra azalma olduğu saptanmıştır (60). Van Overtvelt ve arkadaşlarının çalışmasında ise, çayır polenine duyarlı allerjik rinitli hastalarda 4 ay süreyle sublingual İT yapılmış, CD203c yüzey ekspresyon düzeylerinde azalma, artma veya değişmeme şeklinde bulgular elde edilmiştir. Yazarlar, periferik kan bazofillerinin allerjene reaktivitelerinin, istenmeyen reaksiyonların veya erken klinik yanıtın ön habercisi olmadığını öne sürmüşlerdir (61). Kliniğimizde yapılan yeni bir çalışmada; sadece polene duyarlı allerjik rinitli hastalarda mevsim öncesi çayır polenlerini içeren allergoid immünoterapinin klinik etkinliği ile bazofil aktivasyonuna etkisi değerlendirilmiş; bazofil aktivasyon belirleyicisi olan CD203c ekspresyonunun mevsim öncesi 7 enjeksiyon şeklinde uygulanıp kesilen allergoid İT ile, plaseboya göre anlamlı şekilde azaldığı bulunmuştur (45). Bizim çalışmamızda ise, polisensitize grupta bazalde 1,6 ve 0,16 µg/ml *Der p* allerjen konsantrasyonunda bazofillerde CD203c ekspresyonu monosensitize gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, bazalde polisensitize grubun bazofillerinin monosensitize gruba göre daha aktif olduğunu göstermektedir. Yine polisensitize grupta immünoterapi sonunda *Der p* 1,6 µg/ml konsantrasyonda CD203c ekspresyonunun monosensitize gruba göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgular tek allerjen (*Der p*) immünoterapinin erken dönemde polisensitize grupta bazofil aktivasyonunu arttırdığını göstermektedir. Sonuç olarak, temelde mono ve polisensitize hastaların bazofil hücrelerinde immün yanıt açısından farklılık vardır.

SİT'den sonra periferik T hücre toleransı olduğu bilinse de B hücre toleransı konusundaki bilgiler yetersizdir (11,12). Periferik toleransın uyarılması antikor izotiplerinde değişikliklere yol açar. Başlangıçta serum spesifik IgE düzeyinde artış görülür, aylar hatta yıllar içerisinde kademeli bir azalma oluşur. Bu konu ile ilgili olarak; allerjik cevabın immünoterapiyle baskılanmasındaki bilinen mekanizmalardan biri spesifik IgG antikorların özellikle IgG4 alt tipinin üretimidir (26,62). İmmünoterapi boyunca spesifik IgE düzeyleri azalırken allerjen spesifik IgG4 blokan antikorları yapımı artar. Antijene T hücre cevabının aksine B hücre cevabı tamamen baskılanmaz. IgE yapımı yerine IgG4 yapımına bırakır. IgG4 antikorlarının IgE üzerinde önemli blokan etkisi mevcuttur (63). IgG4 ile ilişkili

immünolojik etkiler, allerjik inflamasyonunun azalmasını takiben klinik etkilerden de (semptomlarda azalma, ilaç kullanımında azalma) sorumlu tutulmaktadır (26,62). Bunu destekleyen bir çalışmada, ev tozu akarı allerjisi olan *Der p* duyarlı yetişkin ve çocuk hastalarda spesifik IgG4'ün cluster immünoterapiden 10 hafta sonra anlamlı derecede arttığı ve 156 haftalık immünoterapi periyodu boyunca yüksek kaldığı görülmüştür. Pediatrik hasta grubunda erken dönemde spesifik IgG4 daha yüksek bulunmuştur. Spesifik IgG4 artışı ile klinik parametreler arasında korelasyon saptanamamıştır. Ancak semptom ve medikasyon skorlarının 10. haftadan itibaren azaldığı görülmüştür (64). Literatüre bakıldığında ev tozu akarına duyarlı hastalarda, immünoterapinin immünolojik mekanizmalarına yönelik yapılan çalışmaların, pediatrik hasta grubunda ve sublingual immünoterapi (SLIT) çalışmaları olduğu görülmektedir (65). Bu çalışmaların bazılarında, yüksek doz ev tozu akarı ile yapılan SLIT'inin, yüksek allerjen spesifik IgG4 düzeyleri ile ilişkili olduğu, klinik etkinlik ile korelasyonun olmadığı veya zayıf olduğu görülmüştür (66-69). Diğer birkaç çalışmada ise SLIT'inin klinik etkinliği gösterilmesine rağmen, spesifik IgG4 seviyelerinde farklılık saptanamamıştır (70-73).

Wang ve arkadaşları çocuk hasta grubunda *Der p* ile yapılan subkutan immünoterapinin klinik etkinliğini ve immünolojik etkilerini değerlendirmişlerdir. İmmünoterapi grubunda, medikal tedavi verilen gruba göre 1. yıl sonunda sIgE, tIgE değerlerinde farklılık saptanmazken, sIgG4 önemli derecede yüksek bulunmuştur (74).

Monosensitize ve polisensitize hasta gruplarında tek allerjenle yapılan immünoterapinin IgG4 koruyucu antikorların sentezini ne şekilde etkilediği ve tedaviyle iyileşme gözlenen hastalardaki düzeyleri bilinmemektedir. Çalışmamızda monosensitize hasta grubunda immünoterapinin 3. ayında spesifik IgG4'deki artış anlamlı bulunmamıştır. Ancak polisensitize hasta grubunda; başlangıç ve plasebo sonuna göre immünoterapiden sonra *Der p* sIgG4 düzeyinde anlamlı yükselme bulunmuştur. Bu bulgu literatürdeki mevcut bilgilerin aksine, polisensitize hastalarda, tek allerjenle immünoterapinin erken dönemde toleransı indüklediğinin göstergesi olup, polisensitize hastaların immünoterapiden fayda göreceğini düşündürmektedir. Bu bulguyu destekleyici olarak, immünoterapi sonunda polisensitize hasta grubunda *Der p* spesifik IgE, total IgE ve bazofil CD203c

ekspresyonu monosensitize gruba göre daha yüksek saptanmıştır. Ancak, her iki grupta *Der p* spesifik IgG4 değerleri ile semptom-medikasyon skorları, VAS ve yaşam kalitesi arasında korelasyon bulunmamıştır.

Literatürde ev tozu akarına duyarlı olan monosensitize ve polisensitize hastaların tek allerjen (*Der p*) ile yapılan subkutan immünoterapinin klinik etkinliğine dair çalışma yoktur. Bizim çalışmamız bu konuda ilktir. Monosensitize ve polisensitize hastaları karşılaştıran immünoterapi çalışmaları sublingual immünoterapi çalışmalarıdır (5). Emminger ve arkadaşları çayır polen ekstraktı ile yapılan SLIT çalışmasının post-hoc analizinde; hastaları monosensitize (çayır), polisensitize (çayır ve ağaç) ve diğer polenlere duyarlı polisensitize hastalar olarak 3 gruba ayırmış ve plasebo ile karşılaştırıldığında 3 grupta da semptom ve ilaç skorlarında anlamlı bir iyileşme saptamışlardır (75). Ji-Eun Lee ve arkadaşlarının çalışmasında ise polisensitize ve monosensitize allerjik rinitli hastalarda ev tozu akarı ile yapılan sublingual immünoterapinin etkinliği araştırılmıştır. Klinik etkinliği her iki grupta benzer düzeyde bulunmuştur (76). Bizim çalışmamızda ise, her iki grupta klinik etkinlik farklı bulunmuştur. Monosensitize hastalarda TRSS'da, polisensitize grupta TSS ve TASS'da, her iki grupta VAS'da immünoterapi sonunda plaseboya göre iyileşme saptanmıştır. Mini-RQLQ total skoru ve göz semptomlarında monosensitize grupta, polisensitize grupta ise nazal semptomlarda immünoterapi sonunda iyileşme bulunmuştur. Her iki grupta semptom-medikasyon skorları, VAS ve yaşam kalitesi arasında farklılık bulunmamıştır. Mevcut bulgular, bilinenin aksine polisensitize hastalarda immünoterapinin monosensitize hastalar kadar etkili olduğunu göstermektedir. Önemli bir diğer bulgu olarak; monosensitize hastalarda immünoterapi sonunda NPT'de provokatif allerjen düzeyinde artış olması, bu hastalarda lokal allerjik yanıtta daha fazla baskılanma olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak; allerjik rinit ve/veya astımlı hastalarda mono- ve polisensitizasyonun immünoterapiye farklı şekilde immün yanıt vermelerine yol açtığı söylenebilir. Polisensitize hastalarda tek allerjenle immünoterapi yapıldığında, hem bazofiller gibi efektör hücre aktivasyonu hem de B hücre düzeyinde antikor sentezi açısından monosensitize olan hastalara göre daha yoğun bir immün yanıt geliştiği gözlenmiştir. Spesifik IgE artışına koruyucu tipte spesifik IgG4 blokan antikor sentezinin de eşlik etmesi ve klinik açıdan hastalarda iyileşme olması

immünoterapinin erken dönemi için oldukça yüz güldürücüdür. İmmünoterapiyle ilgili uzlaşı raporlarında, polisensitize hastalarda immünoterapinin yeterli klinik etkinliğinin olmadığı belirtilmektedir. Bu nedenle araştırmamızda elde edilen yeni bilgiler, bu görüşü desteklememektedir. Sonuç olarak, bulgularımız polisensitize hastaların tek allerjenle immünoterapinin erken döneminde klinik ve immünolojik olarak fayda göreceğini düşündürmekle beraber, tüm sonuçların immünoterapinin geç dönem klinik ve immünolojik bulguları ile desteklenmesinin uygun olacağı görüşündeyiz.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmamızda ev tozu akarlarına *Dermatophagoides pteronyssinus* ve/veya *Dermatophagoides farinae* (*Der p* ve/veya *Der f*) duyarlı 20 monosensitize ve 24 polisensitize allerjik rinit ve/veya astımlı hastaya *Der p* ile subkutan immünoterapi uygulandı. İmmünoterapinin idame döneminin 3. ayının sonunda yapılan immünolojik ve klinik değerlendirme sonuçları aşağıda özetlendi.

### 1. Bazofil CD203c ekspresyonu

Polisensitize grubun bazalde 1,6 ve 0,16 µg/ml *Der p* antijen konsantrasyonunda aktive bazofillerde CD203c ekspresyonunun monosensitize gruba göre daha yüksek olduğu saptandı. Bu sonuç, bazalde polisensitize grubun bazofillerinin monosensitize gruba göre daha aktif olduğunu göstermektedir. Yine polisensitize grupta immünoterapi sonunda *Der p* 1,6 µg/ml konsantrasyonda CD203c ekspresyonunun monosensitize gruba göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgular tek allerjen (*Der p*) immünoterapinin erken dönemde polisensitize grupta bazofil aktivasyonunu arttırdığını göstermektedir. Sonuç olarak, temelde mono ve polisensitize hastaların bazofil hücrelerinde immün yanıt açısından farklılık olduğu düşünülmüştür.

### 2. Serum Total IgE, *Der p* spesifik IgE ve spesifik IgG4 ölçümleri

*Der p* spesifik IgE değerleri immünoterapi sonunda, polisensitize grupta daha yüksek saptandı. Polisensitize grupta monosensitize gruba göre immünoterapi sonu-plasebo sonu *Der p* spesifik IgE değişimi ( $\Delta$ ) de yüksek bulundu. Polisensitize grupta, immünoterapi sonunda total IgE değeri, plasebo sonuna göre artmış bulundu. Polisensitize grupta, immünoterapi sonrasında bazal ve plasebo sonuna göre *Der p* spesifik IgG4 değerleri anlamlı derecede artmış saptandı. İmmünoterapinin erken döneminde saptadığımız immünolojik değişiklikler polisensitize hastalarda daha belirgin görünmektedir. Bu bulgu literatürdeki mevcut bilgilerin aksine, polisensitize hastalarda, tek allerjenle immünoterapinin erken dönemde toleransı indüklediğini göstermektedir ve polisensitize hastaların immünoterapiden fayda göreceğini düşündürmektedir.

### 3. Klinik değerlendirme

Çalışmamızda VAS skorları her iki grupta immünoterapi sonunda plasebo sonuna göre düşük bulundu. Monosensitize grupta TRSS, polisensitize grupta da TSS ve TASS'da immünoterapi sonunda bazal ve plasebo sonuna göre düzelme saptandı. İmmünoterapi sonunda, Mini-RQLQ yaşam kalitesi anketi genel skoru monosensitize grupta, bazal ve plasebo sonuna göre düşük bulundu. Burun belirtileri, polisensitize grupta immünoterapi sonunda bazal ve plasebo sonuna göre daha düşük saptandı. Göz belirtileri ise, monosensitize grupta, immünoterapi sonunda bazal ve plasebo sonuna göre düşük görüldü. Monosensitize grupta, 3 farklı zamanda *Der p* NPT antijen konsantrasyonu, immünoterapi sonunda polisensitize gruba göre daha yüksek bulundu.

Mevcut bulgular, bilinenin aksine polisensitize hastalarda immünoterapinin klinik olarak monosensitize hastalar kadar etkili olduğunu göstermektedir. Önemli bir diğer bulgu olarak; monosensitize hastalarda immünoterapi sonunda NPT'de provokatif allerjen düzeyinde artış olması, bu hastalarda lokal allerjik yanıtta daha fazla baskılanma olduğunu düşündürmüştür.

İmmünoterapiyle ilgili uzlaşlı raporlarında, polisensitize hastalarda immünoterapinin yeterli klinik etkinliğinin olmadığı belirtilmektedir. Ancak, araştırmamızda elde edilen sonuçlar polisensitize hastaların tek allerjenle immünoterapinin erken döneminde klinik ve immünolojik olarak fayda göreceğini düşündürmekle beraber, tüm sonuçların immünoterapinin geç dönem klinik ve immünolojik bulguları ile desteklenmesinin uygun olacağı görüşündeyiz.

## ÖZET

### **Monosensitize ve Polisensitize Allerjik Rinit ve/veya Astımlı Hastalarda, Ev Tozu Akarı Antijeni (*Der p*) ile Yapılan Spesifik İmmünoterapinin İmmünolojik Etkileri ve Klinik Yararının Randomize, Çift-Kör Plasebo-Kontrollü Olarak Değerlendirilmesi**

**Giriş:** Monosensitize hastalarda duyarlı olunan tek allerjenle SİT'nin etkili olduğu bilinmektedir. Ancak allerjik hastaların çoğunluğu polisensitize hastalardır ve allerjen seçimi konusu hala tartışmalıdır. Monosensitize ve polisensitize hastalarda immün reaktivite bakımından farklılıklar olduğu çok az sayıdaki çalışmada gösterilmiş olmakla beraber, bu hastalarda immünoterapiyle ortaya çıkan immün yanıtın ne şekilde değiştiği bilinmemektedir.

Araştırmamızda; tek allerjene (monosensitize) ve birden fazla farklı allerjene duyarlı (polisensitize) allerjik rinit ve/veya astımlı hastalarda, ev tozu akarı antijeni (*Der p*) ile yapılan allerjen immünoterapinin immünolojik yanıt etkilerini ve klinik yararını değerlendirmek amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza yıl boyu süren (perennial) karakterde orta/ağır persistan riniti ve/veya hafif persistan astımı olan, immünoterapiye uygun, daha önce allerjen spesifik immünoterapi yapılmamış 44 yetişkin hasta alındı. Monosensitize hastalar sadece ev tozu akarlarına duyarlı, polisensitize olanlar ise, ev tozu akarları dahil en az 2 farklı allerjene duyarlı hastalardı. Çalışma, prospektif, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü olarak planlandı. Çalışmaya uygun olan hastalar, ilk 8 haftalık dönemde bazal klinik durumları, deri testleri, solunum fonksiyon testleri ve metakolin bronş provokasyon testi yapılarak seçildi. Duyarlılık durumlarına göre, monosensitize ve polisensitize gruplara ayrıldı. Bunu izleyen 1 aylık süreçte hasta gruplarının başlangıç değerlendirmesinde; semptom ve ilaç görsel analog skalası skorları kaydedildi, *Der p* antijeni ile nazal allerjen provokasyon testi (NPT) yapıldı, serum total ve spesifik IgE ve spesifik IgG4 düzeyleri ölçülerek (UNI-CAP 100, Phadia, Uppsala, Sweden) venöz tam kan örneğinde bazofil aktivasyonu için CD203c yüzey ekspresyonu değerlendirildi. Her iki gruba sırasıyla plasebo ve clustered yöntemle subkutan immünoterapi enjeksiyonları yapıldı. Plasebo enjeksiyonu ilk 2 ay gerçekleştirildi. Daha sonra immünoterapi ile tedaviye başlandı ve 6 haftada idame doza ulaşıldıktan sonra aylık enjeksiyonlarla devam edildi. İmmünoterapi bileşiği olarak standart depo allerjen ekstresi *Der p* (Alutard SQ, ALK- Abello, Horsholm, Denmark) kullanıldı. Yukarıda tanımlanan parametreler, plasebo sonunda ve immünoterapiye geçildikten sonra idame döneminin 3. ayı sonunda tekrarlandı. Tüm hastalar çalışma boyunca semptom ve ilaç ihtiyaçlarını hazırlanmış günlüklere kaydetti. Hastaların klinik değerlendirilmesi için, çalışmanın başlangıcında, plasebo uygulaması sonrası, immünoterapinin idame doza çıkıldıktan sonra 3. ayında toplam 3 kez rinit ve astım yaşam kalitesi anketleri dolduruldu.

**Bulgular:** Çalışmaya 20 mono (ortalama yaş 33,5±9,9 yıl, K/E:11/9) ve 24 polisensitize (ortalama yaş 31,4±8,8 yıl, K/E:18/6) toplam 44 hasta (ortalama yaş 32,4±9,3, K/E:29/15) dahil edildi. Rinit/Rinit ve astım oranı, monosensitize grupta 11/9, polisensitize grupta ise, 13/11 idi. Çalışmamızda immünoterapi sonunda



monosensitize ve polisensitize gruplar arasında total rinit semptom skoru (TRSS), total astım semptom skoru (TASS), total rinit ilaç skoru (TRİS), total astım ilaç skoru (TAİS), total semptom skoru (TSS), total ilaç skoru (TİS) ve vizüel analog skalası (VAS) skorlarındaki düzelme farklı bulunmadı ( $p>0,05$ ). VAS skorları her iki grupta immünoterapi sonunda plasebo sonuna göre düşük bulundu ( $p<0,025$ ). Monosensitize grupta TRSS, polisensitize grupta da TSS ve TASS'da immünoterapi sonunda bazal ve plasebo sonuna göre düzelme saptandı ( $p<0,025$ ). İmmünoterapi sonunda, Mini-RQLQ yaşam kalitesi anketi genel skoru monosensitize grupta, bazal ve plasebo sonuna göre düşük bulundu ( $p<0,025$ ). Burun belirtileri, polisensitize grupta immünoterapi sonunda bazal ve plasebo sonuna göre daha düşük saptandı ( $p<0,025$ ). Göz belirtileri ise, monosensitize grupta, immünoterapi sonunda bazal ve plasebo sonuna göre düşük görüldü ( $p<0,025$ ). Monosensitize grupta, 3 farklı zamanda *Der p* NPT antijen konsantrasyonu, immünoterapi sonunda polisensitize gruba göre daha yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Her iki grup arasında 3 farklı zamanda NPT sonuçları arasında farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). *Der p* spesifik IgE değerleri immünoterapi sonunda, polisensitize grupta daha yüksek saptandı ( $p<0,05$ ). Polisensitize grupta monosensitize gruba göre immünoterapi sonu-plasebo sonu *Der p* spesifik IgE değişimi ( $\Delta$ ) yüksek bulundu ( $p<0,017$ ). Polisensitize grupta, immünoterapi sonunda total IgE değeri, plasebo sonuna göre artmış bulundu ( $p<0,025$ ).

Polisensitize grupta bazalde 1,6 ve 0,16  $\mu\text{g/ml}$  *Der p* antijen konsantrasyonunda aktive bazofillerde CD203c ekspresyonu, monosensitize gruba göre daha yüksek saptandı ( $p<0,05$ ). Polisensitize grupta immünoterapi sonunda 1,6  $\mu\text{g/ml}$  konsantrasyonda CD203c ekspresyonunun monosensitize gruba göre daha yüksek olduğu görüldü ( $p<0,05$ ). Monosensitize grupta, immünoterapi sonrasında *Der p* IgG4 değeri artmış bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,025$ ). Polisensitize grupta ise, immünoterapi sonrasında bazal ve plasebo sonuna göre *Der p* spesifik IgG4 değerleri anlamlı derecede artmış bulundu (sırasıyla  $p<0,025$ ,  $p<0,025$ ). Monosensitize ve polisensitize gruplar *Der p* spesifik IgG4 değişimi açısından farklı bulunmadı ( $p>0,017$ ).

**Sonuç:** İmmünoterapinin erken döneminde bazofil CD203c ekspresyonu, total IgE, spesifik IgE, ve spesifik IgG4 artışı polisensitize hastalarda daha belirgindir. Bu hastalarda immünoterapinin başlangıcında spesifik ve total IgE artışı olmakla beraber spesifik IgG4 blokan antikorlarının da arttığı görülmektedir. Blokan antikorlar koruyucu özelliğe sahiptir ve klinik iyileşme de bu artışa eşlik etmektedir. Mevcut bulgular bilinenin aksine, polisensitize hastalarda tek allerjenle immünoterapinin erken döneminde, klinik yararının yanı sıra humoral immün cevap ve efektör bazofil hücreler üzerinde immünolojik etkilerinin de olduğunu göstermektedir. Ancak immünoterapinin geç döneminde elde edilecek verilerle desteklenmesi uygun olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Allerjen spesifik immünoterapi, Allerjik rinit, Astım, CD203c bazofil ekspresyonu, Ev tozu akarı (*Der p*), Monosensitizasyon, Nazal allerjen provokasyonu, Polisensitizasyon, Semptom ve ilaç skorları, Spesifik IgE, Spesifik IgG4, Yaşam kalitesi anketleri

## SUMMARY

### **Evaluation of Immunological Changes and Clinical Efficacy of Specific Immunotherapy with *Der p* Allergen Extract in Polysensitized and Monosensitized Patients**

**Background:** It is well documented that allergen immunotherapy performed using single allergen is efficacious in monosensitized patients. Hence, polysensitization is much more prevalent than monosensitization in patients with respiratory allergy. On the other hand, polysensitization may have a paramount relevance in clinical practice; for example, many allergists have doubts in choosing the allergen extract for allergen specific immunotherapy. Furthermore, few studies have demonstrated that monosensitized and polysensitized patients appear to differ in terms of their immune reactivity. But, it is unknown whether semi-rush single-allergen immunotherapy protocol elicit distinct immune responses in monosensitized and polysensitized patients.

The rationale of this study was to examine the effects of house dust mite specific SCIT on immune response and its clinical efficacy in mono and polysensitized patients with rhinitis and/or asthma.

**Method:** The study population included 44 adult patients with moderate/severe perennial allergic rhinitis and mild/moderate asthma who were monosensitized to house dust mites or polysensitized to at least 2 different allergens including house dust mites. No patient will previously had been performed allergen immunotherapy. The study planned is prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled. Both groups first received placebo injections for 2 months and followed by a cluster immunotherapy schedule. After the maintenance dose was reached within 6 weeks, injections were received at monthly intervals. Standardized depot preparations of *Der p* extract (Alutard SQ, ALK-Abello) were administered by means of subcutaneous injection. All eligible patients underwent 8 weeks run-in period to evaluate their baseline clinical status based on history of allergy, symptom and medication usage for rhinitis and asthma, skin prick testing, pulmonary function tests and methacholine bronchoprovocation tests. According to the sensitizations, patients divided to 2 parallel groups either as polysensitized or monosensitized. Afterwards, both patient groups were followed by symptom and medication scales, visual analog scores, and quality of life scores for 1 month before placebo and immunotherapy. During this period, total serum IgE, specific IgE and specific IgG4 levels were measured using UNI-CAP 100 (Phadia, Uppsala, Sweden) and repeated after placebo and immunotherapy injections. At baseline, after placebo (2 months) and immunotherapy injections (at third months of maintenance period), nasal allergen provocation test (NPT) with *Der p* extract applied to the study groups. Peripheral whole blood drawn for the analysis of CD203c expression on the basophils as activation marker at this three time points. For the clinical assessment, all patients recorded on diary cards their symptom scores, visual analog scale scores, medication usage, quality of life measures for rhinitis and asthma. On each clinical visit, physical examination and side effects collected from diary card data were recorded.

**Results:** Twenty mono (mean age 33.5±9.9 yrs, F/M:11/9) and 24 polysensitized (mean age 31.4±8.8 yrs, F/M:18/6), a total of 44 adult patients (mean age 32.4±9.3 yrs, F/M:29/15) were participated in this double-blind, placebo-controlled study. No difference was found monosensitized and polysensitized patients with respect to symptom/medication scores, VAS and quality of life after immunotherapy ( $p>0.05$ ). In both groups, VAS was found to be lower following immunotherapy compared to placebo ( $p<0.025$ ). TRSS (monosensitized group), TSS and TASS (polysensitized group) were improved compared to baseline and placebo (respectively  $p<0.025$ ,  $p<0.025$ ). Titrated NPT *Der p* antigen doses increased significantly immunotherapy in monosensitized group ( $p<0.05$ ). No significant difference was observed between monosensitized and polysensitized groups regarding results of NPT in different time points ( $p>0.05$ ). A significant increase in basophil CD203c expression detected at baseline in polysensitized patients ( $p<0.05$ ). *Der p*-induced CD203c expression of basophils significantly elevated at 1.6 µg/ml allergen concentration after immunotherapy compared to placebo in polysensitized group ( $p<0.025$ ). Furthermore, both *Der p* specific IgE and also total IgE antibodies were significantly higher in polysensitized patients than the monosensitized ones following immunotherapy compared to placebo ( $p<0.017$ ,  $p<0.025$  respectively). *Der p* specific IgG4 levels was increased after immunotherapy compared to placebo and baseline (respectively  $p<0.025$ ,  $p<0.025$ ) in polysensitized patients. When monosensitized and polysensitized were compared in terms of *Der p* specific IgG4  $\Delta$  change between time intervals (C1, C2 and C3), there was no significant difference ( $p>0.017$ ).

**Conclusion:** The expression of CD203c on basophils, production of specific IgE, total IgE and specific IgG4 antibodies appears to be relatively upregulated in polysensitized patients during the early period of single-allergen immunotherapy. So, it could be suggested that polysensitized and monosensitized patients might exhibit different basophil behavior and humoral immune response to allergen specific immunotherapy.

**Key Words:** Allergen specific immunotherapy, Allergic rhinitis, Asthma, CD203c basophil activation marker, House dust mite (*Der p*), Monosensitization, Polysensitization, Quality of life scores, Specific IgG4, Symptom and medication scores

## KAYNAKLAR

1. Cox L, Li JT, Nelson H, Lockey R. Joint Task Force on Practice Parameters. Allergen Immunotherapy: a practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120(3Suppl): 1-85.
2. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61(suppl.82): 1-20.
3. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of spesific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis: an analysis. *Clin Ther.* 2000; 22: 342-350.
4. Abramson MJ, Puy RM, Weier JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; CD001186.
5. Passalacqua G. The use of single versus multiple antigens in specific allergen immunotherapy for allergic rhinitis: review of the evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014; 14(1): 20-24.
6. Calderon MA, Cox LC, Casale TB, Moingeon P, Demoly P. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: Looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129(4): 929-934.
7. Calderón MA, Frankland AW, Demoly P. Allergen immunotherapy and allergic rhinitis: false beliefs. *BMC Med.* 2013; 11: 255.
8. Nelson HS. Allergen immunotherapy: Where is it now? *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119: 769-777.
9. Soyer OU, Akdis M, Ring J, Behrendt H, Cramer R, Lauener R, Akdis CA. Mechanisms of peripheral tolerance to allergens. *Allergy* 2013; 68(2): 161-170.
10. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119: 780-791.
11. Akkoc T, Akdis M, Akdis C. Update in the mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011; 3(1): 11-20.
12. Jutel M, Akdis CA. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2011; 66(6): 725-732.

13. Fujita H, Soyka MB, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Clin Transl Allergy* 2012; 2(1): 2.
14. Linhart B and Valenta R. Vaccines for allergy. *Curr Opin Immunol.* 2012; 24: 354-360.
15. Braido F, Arcadipane F, Marugo F, Hayashi M, Pawankar R. Allergic rhinitis: current options and future perspectives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014; 14(2): 168-176.
16. Allerjik Rinit Tanı ve Tedavi Rehberi. 2012, Editörler: Ayfer Tuncer, Hasan Yüksel. S: 3-5.
17. Eifan AO, Calderon MA, Durham SR. Allergen immunotherapy for house dust mite: clinical efficacy and immunological mechanisms in allergic rhinitis and asthma. *Expert Opin Biol Ther.* 2013; 13(11): 1543-1556.
18. Thomas WR. House dust allergy and immunotherapy. *Hum Vaccin Immunother.* 2012; 8(10): 1469-1478.
19. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, Lang DM, Nicklas RA, Oppenheimer J, Randolph CC, Schuller D, Spector SL, Tilles SA. Joint Task Force on Practice. American Academy of Allergy; Asthma & Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter. *Allergy Clin Immunol.* 2008; 122: S1-84.
20. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, Zuberbier T, Baena-Cagnani CE, Canonica GW, Van Weel C, Agache I, Aït-Khaled N, Bachert C, Blaiss MS, Bonini S, Boulet LP, Bousquet PJ, Camargos P, Carlsen KH, Chen Y, Custovic A, Dahl R, Demoly P, Douagui H, Durham SR, van Wijk RG, Kalayci O, Kaliner MA, Kim YY, Kowalski ML, Kuna P, Le LT, Lemiere C, Li J, Lockey RF, Mavale-Manuel S, Meltzer EO, Mohammad Y, Mullol J, Naclerio R, O'Hehir RE, Ohta K, Ouedraogo S, Palkonen S, Papadopoulos N, Passalacqua G, Pawankar R, Popov TA, Rabe KF, Rosado-Pinto J, Scadding GK, Simons FE, Toskala E, Valovirta E, van Cauwenberge P, Wang DY, Wickman M, Yawn BP, Yorgancioglu A, Yusuf OM, Zar H, Annesi-Maesano I, Bateman ED, Ben Kheder A, Boakye DA,

- Bouchard J, Burney P, Busse WW, Chan-Yeung M, Chavannes NH, Chuchalin A, Dolen WK, Emuzyte R, Grouse L, Humbert M, Jackson C, Johnston SL, Keith PK, Kemp JP, Klossek JM, Larenas-Linnemann D, Lipworth B, Malo JL, Marshall GD, Naspitz C, Nekam K, Niggemann B, Nizankowska-Mogilnicka E, Okamoto Y, Orru MP, Potter P, Price D, Stoloff SW, Vandenplas O, Viegi G, Williams D; World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 Suppl 86: 8-160.
21. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Leech SC, Farooque S, Ryan D, Walker SM, Clark AT, Dixon TA, Jolles SR, Siddique N, Cullinan P, Howarth PH, Nasser SM; British Society for Allergy and Clinical Immunology. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38(1): 19-42.
  22. Ramirez NC, Ledford DK. Immunotherapy for allergic asthma. *Med Clin N Am.* 2002; 86: 1091-1112.
  23. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy Therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53 (Suppl 44): 1-42.
  24. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, Nelson M, Weber R, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Khan DA, Lang DM, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph C, Schuller DE, Spector SL, Tilles S, Wallace D. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127(1 Suppl): S1-55.
  25. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Walter Canonica G, Merk H, Worm M, Wahn U, Bousquet J. GA2LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. Position Paper. *Allergy* 2010; 65: 1525-1530.
  26. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Koivikko A, Norberg LA, Valovirta E, Wahn U, Möller C; (The PAT investigator group). Specific immunotherapy has long-term preventive effect of

- seasonal and perennial asthma: 10 year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007; 62: 943-948.
27. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1392-1397.
  28. Iglesias-Cadarso A, Hernández-Weigand P. Risk factors for systemic reactions to allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011; 11 (6): 579-585.
  29. Williams AP, Krishna MT, Frew AJ. The safety of immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(4): 513-514.
  30. Dursun AB, Sin BA, Öner F, Mısırlıgil Z. The safety of allergen immunotherapy in Turkey. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006; 16(2): 123-128.
  31. Williams AP, Krishna MT, Frew AJ. Safety of immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(4): 513-514.
  32. Bousquet J, Demoly P, Michel FB. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Chung F, Fabbri LM. European Respiratory Monograph. UK: ERS Journals Ltd, 2003; 8(Monograph 23): 409-428.
  33. Wheeler AW, Woroniecki SR. Allergy vaccines: new approaches to an old concept. *Expert Opin Biol Ther.* 2004; 9: 1473-1481.
  34. Wilcock LK, Francis JN, Durham SR. Aluminium hydroxide down-regulates T helper 2 responses by allergen-stimulated human peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1373-1378.
  35. Blumberga G, Groes L, Dahl R. SQ-standardized house dust mite immunotherapy as an immunomodulatory treatment in patients with asthma. *Allergy* 2011; 66: 178-185.
  36. Grembiale RD, Camporota L, Naty S, Tranfa CM, Djukanovic R, Marsico SA. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162(6): 2048-2052.

37. Pichler CE, Helbling A, Pichler WJ. Three years of specific immunotherapy with house-dust-mite extracts in patients with rhinitis and asthma: significant improvement of allergen-specific parameters and of nonspecific bronchial hyperreactivity. *Allergy* 2001; 56: 301-306.
38. Ciprandi G, Incorvaia C, Puccinelli P, Soffia S, Scurati S, Frati F. Polysensitization as a challenge for the allergist: the suggestions provided by the polysensitization impact on allergen immunotherapy studies. *Expert Opin Biol Ther.* 2011; 11: 715-722.
39. Maggi E. T cell responses induced by allergen specific immunotherapy. *Clin Exp Immunol.* 2010; 161: 10-18.
40. Platz IJ, Binder M, Marxer A, Lischka G, Valent P, Bühring HJ. Hymenoptera-venom-induced upregulation of the basophil activation marker ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 3 in sensitized individuals. *Int Arch Allergy Immunol.* 2001; 126: 335-342.
41. Kahlert H, Cromwell O, Fiebig H. Measurement of basophil-activating capacity of grass pollen allergens, allergoids and hypoallergenic recombinant derivatives by flow cytometry using anti-CD203c. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1266-1272.
42. MacGlashan DW. Basophil activation testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132(4): 777-787.
43. Nagao M, Hiraguchi Y, Hosoki K, Tokuda R, Usui T, Masuda S, Yamaguchi M, Fujisawa T. Allergen-induced basophil CD203c expression as a biomarker for rush immunotherapy in patients with Japanese cedar pollinosis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008; 146 Suppl 1: 47-53.
44. Plewako H, Wosińska K, Arvidsson M, Björkander J, Skov PS, Håkansson L, Rak S. Basophil interleukin 4 and interleukin 13 production is suppressed during the early phase of rush immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006; 141(4): 346-353.
45. Özdemir SK, Sin BA, Güloğlu D, İkinciogulları A, Gençtürk Z, Mısırlıgil Z. Short-term preseasonal immunotherapy related to the basophil response? *Int Arch Allergy Immunol.* 2014; 164: 237-245.
46. Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Wüthrich B, Blaser K. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest.* 1998; 102: 98-106.



47. Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszczyk M, Blaser K, Akdis CA. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol.* 2003; 33: 1205-1214.
48. Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 1025-1034.
49. Global Initiative for Asthma. GINA Report, Global Strategy for Asthma management and Prevention-2010. <http://www.ginasthma.org>
50. González-Muñoz M, Villota J, Moneo I. Analysis of basophil activation by flow cytometry in pediatric house dust mite allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 19(4): 342-347.
51. Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, Keles S, Ozdemir C, Bahceciler NN, Barlan IB. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial. *Clin & Experimental Allergy* 2010; 40: 922-932.
52. Yuksel H, Yilmaz O, Alkan S, Bayrak Degirmenci P, Kırmaz C. Validity and reliability of Turkish version of rhinitis and mini-rhinitis quality of life questionnaires. *Allergol Immunopathol. (Madr)* doi:10.1016/j.aller.2009.04.006.
53. Ozgen Alpaydın A, Yorgancıoğlu A, Yılmaz O, Bora M, Goktalay T, Çelik P, Yuksel H. Validity and reliability of “asthma quality of life questionnaire” in a sample of Turkish adult asthmatic patients. *Tüberküloz ve Toraks* 2011; 59(4): 321-327.
54. Nelson HS. Multiallergen immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123: 763-769. *Allergy* 2013; 68(2): 252-255.
55. Bahceciler NN, Galip N, Cobanoğlu N. Multiallergen-specific immunotherapy in polysensitized patients: where are we? *Immunotherapy* 2013; 5(2): 183-190.
56. Prigione I, Morandi F, Tosca MA, Silvestri M, Pistoia V, Ciprandi G, Rossi GA. Interferon-gamma and IL-10 may protect from allergic polysensitization in children: preliminary evidence. *Allergy* 2010; 65: 740-742.

57. Pene J, Rivier A, Lagier B, Becker WM, Michel FB, Bousquet J. Differences in IL-4 release by PBMC are related with heterogeneity of atopy. *Immunology* 1994; 81: 58-64.
58. Corrigan CJ, Kettner J, Doemer C, Cromwell O, Narkus A; Study Group. Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. *Allergy* 2005; 60: 801-807.
59. Limb SL, Brown KC, Wood RA, Eggleston PA, Hamilton RG, Adkinson NF Jr. Long-term immunologic effects of broad-spectrum aeroallergen immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006; 140: 245-251.
60. Fujisawa T, Nagao M, Hiraguchi Y, Hosoki K, Tokuda R, Usui S, Masuda S, Shinoda M, Hashiguchi A, Yamaguchi M. Biomarkers for allergen immunotherapy in cedar pollinosis. *Allergol Int.* 2009; 58: 163-170.
61. Van Overtvelt L, Baron-Bodo V, Horiot S, Moussu H, Ricarte C, Horak F, Zieglmayer P, Zieglmayer R, Montagut A, Galvain S, de Beaumont O, Le Gall M, Moingeon P. Changes in basophil activation during grass-pollen sublingual immunotherapy do not correlate with clinical efficacy. *Clin Exp Allergy* 2011; 66: 1530-1537.
62. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, Nelson H, Akdis CA. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131(5): 1288-1296.
63. Kucuksezer UC, Ozdemir C, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of immune tolerance to allergens in children. *Korean J Pediatr.* 2013; 56(12): 505-513.
64. Lai X, Li J, Xiao X, Zhang C, Wang H, Gjesing B, Zhong N, Spangfort MD. Specific IgG4 production during house dust mite immunotherapy among age, gender and allergic disease populations. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013; 160(1): 37-46.
65. Eifan AO, Calderon MA, Durham SR. Allergen immunotherapy for house dust mite: clinical efficacy and immunological mechanisms in allergic rhinitis and asthma. *Expert Opin Biol Ther.* 2013; 13(11): 1543-1556.

66. Lue KH, Lin YH, Sun HL, Lu KH, Hsieh JC, Chou MC. Clinical and immunologic effects of sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006; 17: 408-415.
67. Pham-Thi N, Scheinmann P, Fadel R, Combebias A, Andre C. Assessment of sublingual immunotherapy efficacy in children with house dust mite induced allergic asthma optimally controlled by pharmacologic treatment and mite-avoidance measures. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007; 18: 47-57.
68. Bush RK, Swenson C, Fahlberg B, Evans MD, Esch R, Morris M, Busse WW. House dust mite sublingual immunotherapy: results of a US trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127(4): 974-981.
69. Baron-Bodo V, Batard T, Nguyen H, Fréreau M, Horiot S, Harwanegg C, Bergmann KC, de Beaumont O, Moingeon P. Absence of IgE neosensitization in house dust mite allergic patients following sublingual immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2012; 42(10): 1510-1518.
70. Guez S, Vatrinet C, Fadel R, Andre C. House dust mite sublingual swallow immunotherapy (SLIT) in perennial rhinitis: a double blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000; 55: 369-375.
71. Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. 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.
72. 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; 59(5): 491-497.
73. Hehir RE, Gardner LM, de Leon MP, Hales BJ, Biondo M, Douglass JA, Rolland JM, Sandrini A. House dust mite sublingual immunotherapy: the role for transforming growth factor-beta and functional regulatory T cells. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180(10): 936-947.
74. Wang CS, Zhang W, Wang XD, Xi L, Ouyang YH, Zhao Y, Wang Y, Zhang L. Clinical efficacy and immunological changes in children with allergic rhinitis

receiving specific immunotherapy with *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2011; 46(1): 36-39.

75. Emminger W, Durham SR, Riis B, Maloney J, Nolte H. The efficacy of single-grass-allergen-immunotherapy-tablet treatment in mono- and multi-sensitized allergic rhinitis patients: findings from a post hoc analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123(suppl): S75.
76. Lee JE, Choi YS, Kim MS, Han DH, Rhee CS, Lee CH, Kim DY. Efficacy of sublingual immunotherapy with house dust mite extract in polyallergen sensitized patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011; 107: 79-84.

## EKLER

### Ek 1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

**‘Tek allerjen ve birden fazla allerjene duyarlı allerjik nezle ve/veya astımlı hastalarda ev tozu akarı antijeni (*Der p*) ile yapılan aşı tedavisinin bağışıklık sistemine etkileri ve klinik yararının değerlendirilmesi’ başlıklı araştırma için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu:**

**1. Araştırmanın amacı:** Allerjik hastalıklar içinde allerjik rinit (nezle) ve astım sıklığı giderek artan bir hastalık grubudur. Bu hastalıklara hem iç hem de dış ortamda bulunan çok çeşitli solunum yoluyla alınan allerjenler neden olmaktadır. Ev tozu akarları en sık suçlanan iç ortam allerjenleridir ve yıl boyu süren allerjik nezle ve/veya astım nedenidirler. Solunum yolu allerjik hastalıklarının tedavisinde kullanılan yöntemler çevresel kontrol önlemleri (allerjenden kaçınma), ilaç tedavisi ve özgül immünoterapidir (allerji aşısı). Tek başına çevresel kontrol, tedavi hedeflerinin sağlanmasında genellikle yeterli değildir. Bu aşamada şikayetlere yönelik ilaç tedavisi allerji tedavisinin önemli bir unsurudur. Çevresel kontrolün ve ilaç tedavisinin istenilen sonuçlar ve yaşam kalitesini sağlamaya yetmediği ya da ilaç tedavisinin yan etkilerinin ilaç kullanımını kısıtladığı durumlarda aşı tedavisi uygulanabilir. Dünya Sağlık Örgütünün onayladığı bu tedavi ile şikayetlerinizin ve ilaç kullanma ihtiyacınızın azalması beklenmektedir. Allerji aşısı içinde, duyarlı olduğunuz allerjen maddelerin belirli oranlarda çözeltileri bulunmaktadır. Aşı içerisinde başka bir ilaç (kortizon, anti-allerjik vb.) yoktur. Bu allerjen çözeltileri giderek artan dozlarda, belirli aralıklarla size verilerek bu allerjene duyarsız hale gelmeniz ya da o allerjenle karşılaştığınızda onu tolere edebilmeniz amaçlanmaktadır. Geleneksel immünoterapide allerjen artan dozlarda 8-16 hafta süre ile deri altına enjeksiyonla uygulanır ve sonrasında uygulamaya sabit bir dozda aylık enjeksiyonlarla 3-5 yıl devam edilir. Ancak 6 haftada idame tedaviye geçilen hızlandırılmış aşı tedavisinin etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu araştırmada, özellikle yıl boyu yakınmaları olan ev tozu akarına duyarlı allerjik

nezle ve/veya astımlı hastalarda uygulanan ev tozu akarını içeren aşı tedavisinin klinik etkinliği yanında bağışıklık sistemine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. **Araştırmanın süresi:** Araştırmanın 12 (oniki) ay içerisinde bitirilmesi planlanmıştır.
3. **Araştırmada izlenecek işlemler:** Araştırma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalında yapılacaktır. Araştırmaya katılacak hastalar, kliniğimize başvuran ve ev tozu akarlarına duyarlı allerjik nezle ve /veya astım tanısı almış hastalar arasından seçilecektir. Bu hastalardan araştırmaya uygun bulunan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 40 hasta (sadece ev tozu akarlarına duyarlı 20 hasta ve aynı zamanda farklı allerjenlere de duyarlı 20 hasta) çalışmaya alınacaktır. Tüm hastalara deri testi, solunum fonksiyon testi, havayolu duyarlılığını gösteren nonspesifik bronş provokasyon (uyarı) testi uygulanacaktır. Ayrıca, buruna sprey şeklinde duyarlı olduğunuz ev tozu akarı allerjeni verilerek nezle belirtilerinin ortaya çıkıp çıkmadığına bakılacaktır. Bu hastalar Aralık 2012 - Ekim 2013 arasında belli arayla yaşam kalitesi anketleri, şikayetleri, hastalık belirtisi ve ilaç kullanma sıklıklarını gösteren skorlar ile izlenecektir. Aynı hastalar Kasım-Aralık 2012'de deri testi duyarlılıklarına göre birden fazla allerjene duyarlı olanlar ve sadece ev tozu akarlarına duyarlı olanlar şeklinde 2 gruba ayrılacaktır. Ocak 2013'de bazal klinik ve immünolojik değerlendirmeler yapılacaktır. Daha sonra her gruba bir dönem etken madde içermeyen enjeksiyon (plasebo) verilecektir. Bir dönemde ev tozu akarı allerjeni ile deri altı immunoterapi (aşı tedavisi) enjeksiyonları uygulanacaktır. Tüm hastalara ihtiyaç halinde kullanmaları için ilaç tedavisi (allerjik nezlesi olan hastalara antihistaminik tablet, yeterli olmaz ise kortizon içeren burun spreyi), astımı olan hastalara da şikayetleri ve hastalıklarının derecesine göre uygun olan ilaçları (sprey şeklinde kortizon ve nefes açıcı ilaçlar, kortizon içermeyen diğer ilaçlar) verileceğinden hastaların hiçbiri tedavisiz kalmayacaktır. Tüm hastalar tedavinin klinik yararını değerlendirmek için anketler ve görüşmeler ile izlenecektir. Tedavinin bağışıklık sistemine etkilerinin değerlendirilmesi için hastalardan toplam 3 kez, bazofil

aktivasyon belirteci CD203c, total IgE ve spesifik IgE ve spesifik IgG4 çalışılmak üzere 4 ml kan örneği alınacaktır.

- 4. Araştırmadan beklenen tıbbi yarar:** Bu araştırma ile ev tozu akarına duyarlı monosensitize ve polisensitize allerjik nezle ve /veya astımlı hastalarda aşı tedavisinin erken dönemdeki klinik yararı ve immünolojik etkileri değerlendirilecektir.
- 5. Araştırma sırasında karşılaşılabilecek riskler:** Aşı tedavisi ile ortaya çıkabilecek olan yan etkiler veya riskler, uygulama bir allerji ve/veya klinik immünoloji uzmanı gözetiminde yapılırsa son derece azdır. Bu nedenle aşı uygulamasının donanımlı sağlık kuruluşları ve allerji/klinik immünoloji uzmanı gözetiminde yapılması çok önemlidir. Enjeksiyondan sonra en sık enjeksiyon yerinde kızarıklık, kaşıntı ve şişlik görülse de önemli değildir. Geniş reaksiyonlar oldukça seyrek, bazen enjeksiyon yerinde deri altı bezeler görülebilir. Sistemik yan etkiler, enjeksiyon yerinden uzak herhangi bir organda ortaya çıkan belirtilerdir. Sistemik yan etkiler burun kaşıntısı, burunda tıkanıklık, hapsirik, öksürük, hırıltı, nefes darlığı, vücutta kaşıntı, kızarıklık, döküntü, nadir de olsa ciddi şok oluşabilir ve tıbbi tedavi gerekebilir. Sistemik yan etki gelişme riski her enjeksiyon için %0,05-3,2 oranındadır. Ciddi yan etkiler genellikle enjeksiyondan sonraki ilk yarım saat içinde görüldüğünden bu süre içinde klinikte yakın gözlem altında kalmanız gerekecektir.
- 6. Araştırmaya kimler katılacak?** Araştırmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı polikliniğine başvuran, ev tozu akarına duyarlı bulunan, allerjik nezle ve/veya eşlik eden astımı olan ve yazılı bilgilendirilmiş onay formunu imzalayıp araştırmaya katılmayı kabul eden hastalar alınacaktır. Sistemik allerjik reaksiyon esnasında yaşamını tehlikeye sokabilecek tıbbi durumu (düşük akciğer fonksiyonu kapasitesi, kontrolsüz hipertansiyon gibi ciddi kalp, damar hastalıkları) olan hastalar, beta-bloker ilaç kullanan hastalar, bağışıklık sistemi yetersiz olan hastalar, kanser, kronik enfeksiyon tanısı olanlar, gebelik ya da gebelik şüphesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmeyecektir.
- 7. Araştırmanın bana ve sosyal güvenlik kurumuna yükü nedir?** İmmünoterapi halk arasında bilinen adıyla aşı tedavisi, allerjik nezle ve/veya astım tedavisinde

zaten kullanılan bir yöntem olduğundan ve araştırmaya katılan hastaların ilaç tedavilerine devam edileceğinden araştırmanın size toplam 3 kez yaklaşık 12 mililitre (yaklaşık 4 tatlı kaşığı) kan örneği alınması ve plasebo (etken madde içermeyen) grubunda olmanız halinde 1. ay haftada bir, 2. ay 15 günde bir, 3. ay sonunda bir defa olmak üzere toplam 7 kez plasebo enjeksiyonu dışında bir yükü olmayacaktır. Bu tedaviyle kalmayıp mutlaka bilahare etken madde içeren aşı tedavisine geçilecek ve toplam 5 ay size uygulanacaktır. Sizin kanınızda çalışılan laboratuvar testleri için gerekli malzemeler ve kullanılacak aşı ya da plasebo araştırmacılar tarafından temin edilecek olup, sosyal güvencenizi sağlayan kurum herhangi bir yük altına girmeyecektir.

**8. Ortaya çıkabilecek herhangi bir sorunda ilişki kurulabilecek kişiler:**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı:

Sorumlu Araştırmacılar:

Uzm. Dr. Şadan Soyyiğit      Tel: 5956583 (GSM:533 237 76 71)

Prof. Dr. A. Betül Sin      Tel: 5956553 (GSM: 533 718 87 01)

- 9. Çalışmaya katılma isteği beyan metni:** Eğer çalışmaya katılmayı kabul ediyorsanız aşağıdaki beyanın altını imzalayabilirsiniz. Bu araştırmaya katılmayı reddetme hakkınız vardır. Reddettiğiniz taktirde kliniğimizce gerçekleştirilen takip ve tedaviniz için yapılması gerekli tıbbi yaklaşım hakkınız devam etmektedir. Çalışmaya başladıktan sonra herhangi bir nedenle çalışmadan ayrılma hakkına her zaman sahipsiniz. Çalışmayı yürüten hekimler size veya çalışmaya ait nedenlerle sizi çalışmadan çıkarabilirler. Çalışmaya katılanların kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, araştırma sonuçlarının yayınlanması halinde dahi katılımcının kimliği gizli kalacaktır.

**‘Tek allerjen ve birden fazla allerjene duyarlı allerjik nezle ve/veya astımlı hastalarda ev tozu akarı antijeni (*Der p*) ile yapılan aşı tedavisinin bağışıklık sistemine etkileri ve klinik yararının değerlendirilmesi’** isimli araştırma hakkında yazılı bilgilendirildim. Çalışmayla ilgili tüm sorularımı doktoruma sordum ve anlamakta güçlük çektiğim kısımlar hakkında tatmin edici cevaplar aldım. Bu çalışmaya hiç bir baskı altında kalmadan kendi rızamla katılmayı ve deri testi,



solunum fonksiyon testi, bronş provakasyon (uyarı) testi, nazal provakasyon (uyarı) testi, nazal lavaj (burun akıntısı) testlerinin yapılmasını ve laboratuvarında aşı tedavisinin bağışıklık sistemime yararlı olduğunu gösteren bazofil aktivasyon belirteci CD203c, total IgE, spesifik IgE ve spesifik IgG4 çalışılmak üzere kan örneği vermeyi kabul ediyorum.

Tarih: ..... / ..... / 2012	Adı Soyadı	Adres	Telefon	İmza
Hasta				
Doktor				
Tanıklık eden kurum yetkilisi				