



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ALERJEN SPESİFİK İMMÜNOTERAPİ ALAN
HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Melda MELİK KURT
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Danışman
Prof. Dr. Özlem KESKİN**

GAZİANTEP – 2020

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ALERJEN SPESİFİK İMMÜNOTERAPİ ALAN
HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Melda MELİK KURT
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Danışman
Prof. Dr. Özlem KESKİN**

GAZİANTEP – 2020

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZİN ADI

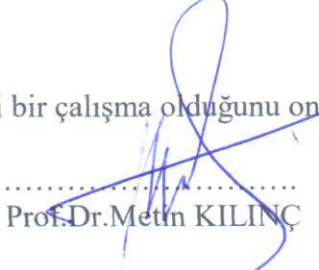
Allerjen Spesifik İmmünoterapi Alan Hastaların Klinik ve Laboratuvar Olarak Değerlendirilmesi
Dr. Melda MELİK KURT

TARİH
02.09.2020

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza) 
Prof.Dr. Can DEMİREL
Tıp Fakültesi Dekanı

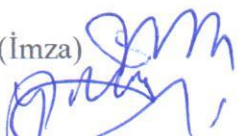
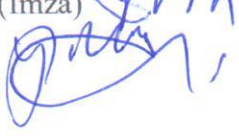
Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza) 
Prof.Dr. Metin KILINÇ
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza) 
Prof.Dr. Özlem KESKİN
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof.Dr. Özlem KESKİN (İmza) 
2. Prof.Dr. Ercan KÜÇÜKOSMANOĞLU (İmza) 
3. Doç.Dr. Ünal SARIKABADAYI (İmza) 

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan, tezimi tamamlamamda büyük emeği olan, zor günlerimde manevi desteğini esirgemeyen tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Özlem KESKİN'e,

Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Metin KILINÇ'a,

Eğitimime sağladıkları katkı ve özverilerinden dolayı anabilim dalımızda görevli değerli hocalaruma, asistanlık süresi boyunca iyi ve kötü günleri paylaştığım tüm doktor arkadaşlaruma, ayrıca bölümümüzün özveriyle çalışan hemşire ve personellerine,

Eğitim hayatım boyunca aldığım tüm kararların kosulsuz destekçisi olan, bugünüme gelebilmem için maddi ve manevi tüm zorluklara katlanan ve her zaman iyiliği, adaleti ve barısı gösteren anneme, babama ve kardeşlerime, desteğini ve sevgisini her zaman yanımda hissettiğim çok kıymetli eşime ve fedakarlığın en büyüğünü yapan sevgili oğluma

Sonsuz teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Melda MELİK KURT

Gaziantep - 2020

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	V
IV. ABSTRACT	VII
V. KISALTMALAR	VIII
VI. TABLO LİSTESİ	XI
VII. ŞEKİL LİSTESİ	XIV
VIII. RESİM LİSTESİ	XVI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Astım	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Türkiye’de ve Dünyada Astım Prevalansı	3
2.1.3. Etiyoloji	6
2.1.3.1. Kişiyeye Ait Risk Faktörleri	7
2.1.3.2. Çevresel Faktörler	9
2.1.4. Astım Patogenezi	15
2.1.4.1. Remodelling (Havayolundaki Yapısal Değişiklikler)	16
2.1.4.2. İmmünpatogenezi	17
2.1.4.2.1. Alerjik İnflamasyonda Rol Alan Hücreler	19
2.1.4.3. Astımlı Hasta Hava Yolunun Yapısal Elemanları	25
2.1.4.4. Astımlı Hasta Hava Yolu İnflamatuar Mediyatörler	27
2.1.5. Astım Kliniği	28
2.1.6. Tanı	30
2.1.6.1. Öykü	30
2.1.6.2. Fizik Muayene	31
2.1.6.3. Laboratuvar Testleri	32

2.1.7. Ayırıcı Tanı	37
2.1.8. Sınıflandırılma.....	38
2.1.9. Tedavi.....	40
2.1.9.1. Kontrol Edici İlaçlar	41
2.1.9.2. Rahatlatıcı İlaçlar	42
2.2. Alerjen Spesifik Immunoterapi	45
2.2.1. Tanım	45
2.2.2. AİT Endikasyon.....	46
2.2.3. AİT Kontrendikasyon	46
2.2.4. AİT Etki Mekanizması	47
2.2.5. İmmunoterapi Uygulama Yolları.....	49
2.2.6. AİT Kimlere Önerilmeli.....	52
2.2.7. AİT Alerjen Ekstreleri	52
2.2.8. AİT Doz Uygulama Yöntemi ve Süresi.....	52
2.2.8.1. Cluster (Hızlandırılmış) İmmünoterapi	54
2.2.8.2. Rush (Hızlı) İmmünoterapi.....	54
2.2.8.3. Geleneksel (Konvansiyonel) İmmünoterapi	54
3. GEREÇ VE YÖNTEM	55
3.1. Araştırmanın Türü	55
3.2. Çalışma Grubu	55
3.2.1. AİT Grubu	55
3.2.2. Kontrol Grubu	56
3.3. Tanı Kriterleri.....	57
3.4. AİT İçin Hasta Seçimi	57
3.4.1. AİT Uygulama Protokolü	57
3.5. Uzun Dönem Etkinlik Değerlendirme Parametreleri	59
3.5.1. Laboratuvar Etkinlik Değerlendirme Parametreleri	60
3.5.1.1. Deri Prik Testi Değerlendirmesi	60
3.5.1.2. SFT Uygulanması	63
3.5.1.3. Total IgE, Spesifik IgE ve Ölçümleri.....	63
3.5.1.4. Eosinofil Ölçümü.....	64
3.5.2. Klinik Etkinlik Değerlendirme Parametreleri	64

3.5.2.1. Astım Semptom Skoru.....	64
3.5.2.2. Astım İlaç Skoru.....	65
3.5.2.3. Görsel Analog Skalası (Visual Analog Skalası-VAS).....	65
3.5.2.4. Astım Kontrol Testi (AKT) ve Çocukluk Çağı Astım Kontrol Testi (C-AKT).....	66
3.5.2.5. Astım Kontrol Ölçeği (AKÖ).....	68
3.5.2.6. Astım Yaşam Kalitesi Ölçeği (Asthma Quality of Life Questionnaire –AQLQ)	70
3.6. İstatistiksel Değerlendirme	71
4. BULGULAR.....	72
5. TARTIŞMA	128
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	138
7. KAYNAKLAR	140

III. ÖZET

ALERJEN SPESİFİK İMMUNOTERAPİ ALAN HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Melda MELİK KURT

Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Özlem KESKİN

Eylül - 2020, 178 Sayfa

Amaç: Bu çalışmada farmakoterapi ve alerjen spesifik immünoterapinin birlikte kullanılması ile tek başına uygun farmakoterapinin uygulanmasının hastalık üzerinde uzun dönem etkinliklerinin incelenmesi, klinik değerlendirme ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya alerjen duyarlılığı olan 5-17 yaş grubundaki astım ve/veya alerjik rinit tanılı alerjen spesifik immünoterapi (AİT) ile farmakoterapi alan toplam 86 hasta ve kontrol grubu olarak sadece uygun farmakoterapi uygulanan 150 hasta dahil edildi. Tedavi etkinliği 5 ayrı döneme ait veriler ile incelendi. Hastalar 0.yıl, 6.ay, 1.yıl, 2. Yıl ve 3.yıl vizitlerinde her iki grup için tedavi etkinliği laboratuvar parametreleri (Deri prik testleri, solunum fonksiyon testleri, spesifik IgE ölçümü, total IgE ölçümü, eozinofil ölçümü ile değerlendirildi. Ayrıca immünoterapi alan 15 hasta için klinik değerlendirme parametreleri kullanıldı. 0.yıl, 6.ay ve 1. yıl dönemlerine ait astım semptom skoru, astım ilaç skoru, görsel analog ölçeği, astım kontrol testi, astım kontrol ölçeği, astımlı çocuklarda yaşam kalitesi ölçeği anket kayıtları değerlendirildi. Klinik ve laboratuvar olarak uzun dönem etkinlik değerlendirmesi her iki grup için tüm dönemleri kapsayan gruplar arası karşılaştırmalar ve grup içi karşılaştırmalar şeklinde yapıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher-Freeman-Halton Exact testi kullanıldı.

Bulgular: İmmünoterapi alan grupta endurasyon çapı ölçümlerindeki 1.yıl, 2.yıl ve 3.yıl 1.alerjen için (sırasıyla $p=0.010$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.05$), 2.alerjen için (sırasıyla $p=0.012$; $p=0.019$; $p=0.007$; $p<0.05$) düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İmmünoterapi alan grupta spesifik IgE ölçümlerindeki düşüş 1.yıl, 2.yıl ve 3.yıl 1.alerjen için (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.01$), 2.alerjen için (sırasıyla $p=0.041$; $p=0.001$; $p<0.05$), total IgE düzeyindeki düşüş (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.01$), eosinofil ölçümlerindeki düşüş (sırasıyla $p=0.006$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.01$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İmmünoterapi alan grupta 1.yıl, 2.yıl ve 3.yıl FEV1% ölçümlerindeki değişim ($p=0.022$; $p<0.05$), FVC% ölçümlerindeki artış (sırasıyla $p=0.0267$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.05$), 1.yıla göre tedavi sonrası 3.yıl FEV25-75% ölçümlerindeki artış da ($p=0.001$; $p<0.01$), tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 2.yıl PEF% ölçümlerindeki artış($p=0.017$; $p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcında

%5.8'i (n=5) düşük doz inhaler steroid, %46.5'i (n=40) orta doz inhaler steroid, %25.6'sı (n=22) yüksek doz inhaler steroid ve %22.1'i (n=19) montelukast kullanmaktaydı. Olguların tedavi sonrası 3.yılda %24.6'sı (n=17) ilaç kullanmazken, %21.7'si (n=15) düşük doz inhaler steroid, %30.4'ü (n=21) orta doz inhaler steroid ve %23.2'si (n=16) montelukast kullandığı bulunmuştur. İmmünoterapi alan olguların astım tedavi basamakları değerlendirilmiştir ve tedavi başlangıcında %25.6'sı (n=22) 2.basamak, %18.6'sı 3.basamak, %37.2'si 4.basamak ve %18.6'sı 5.basamak tedavi almaktayken olguların tedavi sonrası 3.yılda %24.6'sının 1.basamak, %27.5'inin 2.basamak, %8.7'sinin 3.basamak, %30.4'ünün 4.basamak ve %8.7' sinin 5.basamak tedavi almakta olduğu bulunmuştur. Klinik parametreler değerlendirilirken tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 1.yıl VAS ölçümlerindeki düşüş ($p=0.003$), tedavi sonrası 6. Ay ve 1. Yıl AKT ölçümlerindeki değişim ($p=0.001$; $p<0.01$), ACQ ölçümlerindeki değişim ($p=0.001$; $p<0.01$), astım semptom skoru parametrelerindeki değişim ($p<0.05$), astım yaşam kalitesi anket puanlama ölçümlerindeki düşüş ($p<0.01$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuç: Araştırmamızın sonucunda polisensitize hastalarda alerjen spesifik immünoterapi sonucunda klinik ve immünolojik açıdan yarar sağlanacağı gösterilmiştir. Klinik iyileşmeyle birlikte ilaç kullanımının azalmasından dolayı SCIT'in alerjik astımı ve/veya alerjik riniti olan çocuklarda hastalık doğal seyrini değiştirebilme potansiyeli bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Astım, alerjik rinit, çocuk, alerjen spesifik immünoterapi, subkutan immünoterapi.

IV. ABSTRACT

EVALUATION OF PATIENTS WITH ALLERGEN SPECIFIC IMMUNOTHERAPY AS CLINICAL AND LABORATORY

Dr. Melda MELİK KURT
Recidency Thesis, Pediatric
Thesis Advisor: Prof. Dr. Özlem KESKİN
July - 2020, 178 Pages

Aim and Background: In this research, it is aimed that the examination of the long term effects, clinical evaluation, and comparison of laboratory parameters on illness with application of pharmacotherapy and allergen specific immunotherapy and application of one proper pharmacotherapy exclusively.

Method: 86 asthma and/or allergic rhinitis diagnosed patients in between 5-17 age groups with sensivity to allergen who take pharmacotherapy with allergen specific immunotherapy (AIT) and 150 patients who were applied only proper pharmacotherapy as control group were included in this research. The operation of treatment were examined with data from 5 different periods. Patients were evaluated by laboratory parameters (skin prick tests, respiratory function tests, specific IgE measure, total IgE measure, eosinophilia measure on their 0th year, 6th month, 1st year, 2nd year and 3rd year visits. Besides, clinical evaluation parameters were used for 15 patients who take immunotherapy. The asthma symptom score of 0th year, 6th month and 1st year periods, asthma medicine score, visual analog measuring device, asthma control test, asthma control measuring device, life quality measuring device for children with asthma were evaluated as questionnaire records.

Clinical and laboratory long-term conversations were made for the two groups in the form of calls comparisons of all periods and comparisons within groups. Quantitative distribution suitability to normal distribution Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk test and in qualitative comparison, Pearson Chi-Square test and Fisher-Freeman-Halton Exact test.

Results: : In the group receiving immunotherapy, the induration measurements at the 1st year, 2nd year and 3rd year for the 1st allergen (primary $p = 0.010$; $p = 0.001$; $p = 0.001$; $p < 0.05$), for the 2nd allergen (below $p = 0.012$; $p = 0.019$; $p = 0.007$; $p < 0.05$)

when we see it in the past. Decrease in specific IgE measurements in the group receiving immunotherapy for the 1st year, 2nd year, and 3rd year for the 1st allergen (primary $p = 0.001$; $p = 0.001$; $p < 0.01$), for the 2nd allergen (major $p = 0.041$; $p = 0.001$; $p < 0.05$), decrease in total IgE level (previously $p = 0.001$; $p = 0.001$; $p < 0.01$), decrease in eosinophil measurements (previously $p = 0.006$; $p = 0.001$; $p = 0.001$; $p < 0.01$) really significant was found. Change in FEV1% measurements at 1 year, 2 years and 3 years ($p = 0.022$; $p < 0.05$), increase in FVC% measurements in the group receiving immunotherapy ($p = 0.0267$; $p = 0.001$; $p = 0.001$; $p < 0.05$) Similarly, the increase in FEV25-75% measurements at the 3rd year after treatment compared to the 1st year ($p = 0.001$; $p < 0.01$), the increase in the PEF% measurements at the 2nd year after the treatment compared to the start of treatment ($p = 0.017$; $p < 0.05$) significant. At the beginning of the treatment, 5.8% ($n = 5$) of the patients who received immunotherapy, low dose inhaler steroid, 46.5% ($n = 40$) medium dose inhaler steroid, 25.6% ($n = 22$) high dose inhaler steroid and 22.1% ($n = 19$) were using montelukast, 24.6% ($n = 17$) of the patients did not use medication, 21.7% ($n = 15$) of them were using low-dose inhaler steroid, 30.4% ($n = 21$) where they used dose inhaler steroid and 23.2% ($n = 16$) montelukast. Asthma treatment steps of the patients who received immunotherapy were 25.6% ($n = 22$) 2nd step, 18.6% 3rd step, 37.2% 4th step, and 18.6% 5th step, while the cases were treated in the 3rd year after treatment. Where 24.6% were receiving 1st step, 27.5% 2nd step, 8.7% 3rd step, 30.4% 4th step and 8.7% 5th step treatment. While evaluating the clinical parameters, the decrease in VAS measurements at the 1st year after treatment ($p = 0.003$), the change in the 6th month and 1st year AKT measurements after the treatment ($p = 0.001$; $p < 0.01$), the change in the ACQ measurements ($p = 0.001$; $p < 0.01$), change in asthma symptom score parameters ($p < 0.05$), decrease in asthma quality of life questionnaire scoring measures ($p < 0.01$) were similarly significant.

Conclusion: The result of our research ,allergen specific immunological therapy provide benefit to polisensitize patient in the terms of clinical and immunological. Due to the decrease in drug utilization with clinical improvement SCIT has the potential to alter the natural history of the disease in children with allergic asthma and / or allergic rhinitis.

Keywords: Asthma, allergic rhinitis, child, allergen specific immunotherapy, subcutaneous immunotherapy.

V. KISALTMALAR

ACE	: Angiotensin Converting Enzyme
AIPP	: Alerjen Spesifik İmmünoterapi Pratik Parametrelendirme
AİT	: Alerjen Spesifik İmmünoterapi
AKÖ	: Astım Kontrol Ölçeği
AKT	: Astım Kontrol Testi
APC	: Antijen Sunan Hücre
AQLQ	: Astımlı Çocuklarda Yaşam Kalitesi Anketi
BHR	: Bronş Hiperreaktivitesi
Breg	: B Regülatuar Hücrelerin
C-AKT	: Çocukluk Çağı Astım Kontrol Testi
DALY	: Disability Adjusted Life Years
DF	: Dermatophagoides Farinae
DP	: Dermatophagoides Pteronyssinus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECRHS	: European Community Respiratory Health Survey
EGF	: Epidermal Growth Faktör
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
FEF 25-75	: Ekspiriyumun %25-75'i Arasındaki Akım Hızı
FeNO	: Ekshale Nitrik Oksit
FEV1	: Forced Expiratory Volume / Zorlu Ekspiriyumun
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
FOXP3	: Forkhead Box/Winged-Helix
FVC	: Forced Vital Capacity/ Zorlu Ekspiriyumun
GATA 3	: GATA Binding Protein 3
GINA	: Global Initiative for Asthma

GM-CSF	: Granülosit Makrofaj Uyarıcı Faktör
IgE	: İmmünglobulin E
IgG	: İmmünglobulin G
İKS	: İn hale Kortikosteroid
IL-13	: İnterlökin-13
IL-25	: İnterlökin-25
IL-3	: İnterlökin-3
IL-31	: İnterlökin-31
IL-33	: İnterlökin-33
IL-4	: İnterlökin-4
IL-5	: İnterlökin-5
IL-6	: İnterlökin-6
IL-9	: İnterlökin-9
INF-δ	: Interferon Gama ve
ISAAC	: International Study for Asthma and Allergies in Childhood
KEBA	: Kısa Etkili Beta2 Agonist
KTİ	: Kuru Toz İnhaler
LABA	: Uzun Etkili Beta-2 Agonist
LNİT	: Lokal Nazal İmmunoterapi
LTRA	: Lökotrien Reseptör Antagonistleri
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
m-RNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
NAEPP	: National Asthma Education and Prevention Program
NF-KB	: Nükleer Faktör Kabba
NO	: Nitrik Oksit
ÖDİ	: Ölçülü Doz İnhaler İlaçların
OİT	: Oral İmmunoterapi
PDGF	: Platelet-Derived Growth Factor
PEF	: Peak Expiratory Flow/Ekspiriyum Tepe Akımı
RSV	: Respiratuar Sinsisyal Virüs
SCIT	: Subkutan İmmünoterapi

SFT	: Solunum Fonksiyon Testleri
SLIT	: Sublingual İmmünoterapi
STAT6	: Signal Transducer And Activator Of Transcription 6
TGF-β	: Transforming Growth Factor
TGF-β	: Transforming Growth Faktör- β
Th1	: T helper 1
Th2	: T helper 2
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktörü-Alfa
Treg	: T Regülatuar Hücreler
VAS	: Visual Analog Skalası



VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Astımın Ortaya Çıkış ve Gelişmesinde Etkili Risk Faktörleri	6
Tablo 2. İç ve Dış Ortamda Bulunan İnhalan Alerjenler	9
Tablo 3. Ev İç Aeroalerjenler.....	10
Tablo 4. Ev Tozu Akar Alerjeninden Korunma Önerileri	12
Tablo 5. Alerjik İnflamasyonda Görev Alan Hücreler ve Aktivasyon Mekanizmaları.....	25
Tablo 6. Modifiye Astım Prediktif İndeksi.....	30
Vizing Duyulan Çocukların Öyküsünde Astım Düşünülmeye Yönelten Özellikler (GINA)	32
Tablo 8. Spirometri Değerlendirilmesinde En Sık Kullanılan Değişkenler.....	35
Tablo 9. Astım Tanılı Yetişkinlerde, Adölesanlarda ve 6-11 Yaş Arası Çocuklarda Ayırıcı Tanı	38
Tablo 10. Tedavi Öncesinde Klinik Bulgulara Göre Astım Şiddetinin Belirlenmesi.....	39
Tablo 11. Astım Kontrol Düzeyleri (GINA 2011)	40
Tablo 12. Astımlı Hastalarda Yaşa Göre Kullanılacak İnhalasyon Yöntemi (GINA).....	41
Tablo 13. İKS Eş Değer Dozları (GINA)	42
Tablo 14. Astımda Basamak Tedavisi	44
Tablo 15. İmmünoterapi Uygulama Yollarının Karşılaştırılması	51
Tablo 16. Ticari Firmalara Göre Başlangıç ve İdame Dozları	58
Tablo 17. Astım Semptom Skoru.....	65
Tablo 18. Astım İlaç Skoru.....	65
Tablo 19. Gruplara Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi	72
Tablo 20. Gruplara Göre Deri Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	73
Tablo 21. Gruplara Göre 1. Alerjen İçin Spesifik IgE Derecelendirme Sonuçlarının Değerlendirilmesi	74

Tablo 22. Gruplara Göre 2. Alerjen İçin Spesifik IgE Derecelendirme Sonuçlarının Değerlendirilmesi	76
Tablo 23. Gruplara Göre 3. Alerjen İçin Spesifik IgE Derecelendirme Sonuçlarının Değerlendirilmesi	77
Tablo 24. Gruplara Göre Kullanılan İlaçların Değerlendirilmesi	78
Tablo 25. Gruplara Göre Astım Tedavi Basamağı Sonuçlarının Değerlendirilmesi	81
Tablo 26. Gruplara Göre Endurasyon Çapı Ölçümlerinin Dağılımı	83
Tablo 27. Gruplara Göre Spesifik IgE Kantitatif Ölçümlerinin Dağılımı	85
Tablo 28. Gruplara Göre Total IgE, WBC, EOS%, EOS Ölçümlerinin Dağılımı	87
Tablo 29. Gruplara Göre Sonum Fonksiyon Testi (FEV1%, FVC%, FEV1/FVC) Ölçümlerinin Dağılımı	89
Tablo 30. Gruplara Göre Sonum Fonksiyon Testi (FEV25-75%, PEF%) Ölçümlerinin Dağılımı	91
Tablo 31. Gruplara Göre 1. Alerjen İçin Endurasyon Çapı Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	92
Tablo 32. Gruplara Göre 2. Alerjen İçin Endurasyon Çapı Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	94
Tablo 33. Gruplara Göre 1. Alerjen İçin Spesifik IgE kantitatif Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	96
Tablo 34. Gruplara Göre 2. Alerjen İçin Spesifik IgE kantitatif Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	98
Tablo 35. Gruplara Göre Total IgE Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	100
Tablo 36. Gruplara Göre WBC Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	102
Tablo 37. Gruplara Göre EOS (%) Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	104
Tablo 38. Gruplara Göre EOS Sayısının Değerlendirilmesi	106
Tablo 39. Gruplara Göre FEV1% Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	108
Tablo 40. Gruplara Göre FVC% Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	110
Tablo 41. Gruplara Göre FEV1/FVC Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	112
Tablo 42. Gruplara Göre FEV25-75% Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	114
Tablo 43. Gruplara Göre PEF% Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	116

Tablo 44. Takiplerdeki VAS Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	118
Tablo 45. Takiplerdeki AİS, AKT, ACQ Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	120
Tablo 46. Takiplerdeki Öksürük, Hışıltı, Nefes Darlığı Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	124
Tablo 47. Takiplerdeki Astım Yaşam Kalite Ölçeği Alan Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	126



VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Astım Patogenezi.....	16
Şekil 2. CD4+ T Hücrelerin Farklılaşması ve CD4+ T Hücre Alt Grupları	22
Şekil 3. CD4+ T Hücrelerin Farklılaşması.....	24
Şekil 4. Tekrarlayan Hışıltısı Olan Çocuklarda Astım Gelişme Riskini Arttıran ve Azaltan Faktörler.....	29
Şekil 5. Akım Volüm Eğrisi.....	36
Şekil 6. Spirometri ile Elde Edilen Akım/Volüm Eğrileri	37
Şekil 7. 1- Desensitizasyon etkisi, 2- Treg hücrelerinin indüksiyonu, Th2 hücrelerin supresyonu, 3-Spesifik IgE erken dönemde artış ve geç dönemde azalma, 4-Spesifik IgG4, 5-Tip1 deri testi reaktivitesi, 6-Mast hücre degranülasyonu.....	48
Şekil 8. Görsel Analog Ölçeği.....	66
Şekil 9. 4-11 Yaş Arası Çocuklar İçin Astım Kontrol Testi	67
Şekil 10. 12 Yaşından Büyük Çocuklar İçin Astım Kontrol Testi	68
Şekil 11. Astım Kontrol Ölçeği	69
Şekil 12. İmmünoterapi Alma Durumlarına Göre Çocukların Yaş Dağılımı.....	73
Şekil 13. Takiplerdeki Kullanılan İlaçların Dağılımı	80
Şekil 14. Takiplerdeki Astım Tedavi Basamaklarının Dağılımı	83
Şekil 15. Takiplerdeki 1. Alerjen İçin Endurasyon Çapı Ölçümleri Dağılımı	93
Şekil 16. Takiplerdeki 2. Alerjen İçin Endurasyon Çapı Ölçümleri Dağılımı	95
Şekil 17. Takiplerdeki 1. Alerjen İçin Spesifik IgE Ölçümleri Dağılımı.....	97
Şekil 18. Takiplerdeki 2. Alerjen İçin Spesifik IgE Ölçümleri Dağılımı.....	99
Şekil 19. Takiplerdeki Total IgE Ölçümleri Dağılımı	101
Şekil 20. Takiplerdeki WBC Ölçümleri Dağılımı.....	103
Şekil 21. Takiplerdeki EOS% Ölçümleri Dağılımı	105
Şekil 22. Takiplerdeki EOS Ölçümleri Dağılımı.....	107
Şekil 23. Takiplerdeki FEV1% Ölçümleri Dağılımı	109
Şekil 24. Takiplerdeki FVC% Ölçümleri Dağılımı.....	111

Şekil 25. Takiplerdeki FEV1/ FVC Ölçümleri Dağılımı	113
Şekil 26. Takiplerdeki FEV25-75% Ölçümleri Dağılımı	115
Şekil 27. Takiplerdeki PEF% Ölçümleri Dağılımı	117
Şekil 28. Takiplerdeki VAS Ölçümleri Dağılımı	119
Şekil 29. Takiplerdeki AİS Ölçümleri Dağılımı	121
Şekil 30. Takiplerdeki AKT Ölçümleri Dağılımı	122
Şekil 31. Takiplerdeki ACQ Ölçümleri Dağılımı	123
Şekil 32. Takiplerdeki Öksürük, Hışıltı ve Nefes Darlığı Skorlarının Dağılımı	126
Şekil 33. Takiplerdeki Alan Ölçümlerinin Dağılımı	127



VIII. RESİM LİSTESİ

Resim 1. Astımda Hava Yollarındaki İnflamatuvar Cevap ve Hava Yolu Yeniden Yapılanması	17
Resim 2. IgE Üretiminin Moleküler Düzeyde Kontrolü	19



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Astım havayollarında geri dönüşümlü obstrüksiyona neden olan, hava yollarında aşırı duyarlılık ve kronik inflamasyonla karakterize kompleks bir akciğer hastalığıdır [1]. Kronik inflamasyon havayollarının uyarılara karşı aşırı duyarlı olmasına yol açar. Havayolu epitelinde astım için karakteristik olarak epitelyal hasar, subepitelyal kollojen birikimi sonucu bazal membranda kalınlaşma, mukus bezi ve düz kas hipertrofisi meydana gelir. Bu durum solunum yollarının çeşitli uyarılara karşı aşırı duyarlılığına, hışıltı, solunum zorluğu, göğüs sıkışıklığı, gece ve sabah erken saatlerde artan öksürük gibi klinik bulgularının ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Ülkemizde astım prevalansı çocuklarda %0.7 ile %14.8 arasında [2, 3], erişkinlerde ise %0.3 ile %7.6 arasında bildirilmiştir [4, 5]. Astım tedavisinde inhalasyonla ya da sistemik olarak uygulanan veya alerjik rinit tedavisinde intranazal ya da sistemik olarak uygulanan ilaç tedavileri hastalığın doğal seyrini değiştirememekte sadece semptomları kontrol altına almaktadır. Hastalığın seyrini değiştirecek tek tedavi alerjen spesifik immünoterapidir.

Alerjen spesifik immünoterapi (AİT); duyarlı olunan alerjenin belirli aralıklarla ve giderek artan dozlarda verilmesiyle bu alerjene karşı immüntolerans gelişmesi esasına dayanır. İlk immünoterapi girişimleri Jenner, Pasteur, Koch ve von Behring tarafından hastalıklardan koruyucu aşılar ve anti-serumların kullanılması ile başlar. 19. yüzyılın sonlarına doğru Curtis'in akküz polen ekstraktları ile hastaların immünize edilebileceğini göstermesi ile alerjenler ve alerjik yanıtın mekanizması hakkında bilgilerimiz artmaya başlamıştır. 1911 yılında Noon çayır polenine duyarlı alerjik rinitli hastalarda spesifik immünoterapi tekniğini tanımlamış ve daha sonra Noon'un arkadaşı Freeman bu çalışmayı daha da genişleterek sürdürmüştür. Bu çalışmalar

immünoterapinin temelini oluşturmuştur ve daha sonraki yıllarda standardize ekstreler ile yapılan çalışmalar devam etmiştir.

AİT; alerjik rinit, alerjik astım ve venoma bağlı anafilakside etkinliği kanıtlanmış 100 yılı aşkın süredir kullanılmakta olan, altta yatan patofizyolojik mekanizmayı etkileyerek hastalığın seyrini uzun süreler boyunca değiştirebilen bir tedavi şeklidir [6]. Alerjik hastalıkların tedavisinde kullanılan antihistaminikler, lökotrien reseptör antagonistleri, kortikosteroidler, beta 2 reseptör antagonistleri inflamatuvar mediatörlerin ve immün hücrelerin baskılanmasını geçici olarak sağlarken, AİT alerjene karşı normal immüniteyi sağlar ve bu durum uzun süre kalıcı olur [7]. Alerjen spesifik immunoterapi, etyolojiye yönelik olarak hastalığın seyrini değiştirebilecek tek spesifik tedavi yöntemidir. AİT ile immün tolerans oluşturulmaya çalışılmakta ve böylece etkilenen dokularda alerjik inflamasyon baskılanmaktadır.

Bu çalışmada Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmunoloji Bilim Dalı tarafından takip edilmekte olan alerjen spesifik immunoterapi alan alerjen duyarlı astım ve/veya alerjik rinit tanılı çocuklarda tedavinin etkinliği ve güvenilirliği sadece farmakoterapi alanlarla karşılaştırmalı olarak, deri testi, eosinofil sayısı ve yüzdesi, total IgE değeri, spesifik IgE değeri, solunum fonksiyon testi(SFT) parametreleri kullanılarak araştırılmıştır ve alerjen spesifik immünoterapinin bu parametrelere ve ilaç kullanımına etkisi değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Astım

2.1.1. Tanım

Astım havayollarında geri dönüşümlü obstrüksiyona neden olan, hava yollarında aşırı duyarlılık ve kronik inflamasyonla karakterize kompleks bir akciğer hastalığıdır [1]. Kronik inflamasyon havayollarının uyarılara karşı aşırı duyarlı olmasına yol açar. Havayolu epitelinde astım için karakteristik olarak epitelyal hasar, subepitelyal kollajen birikimi sonucu bazal membranda kalınlaşma, mukus bezi ve düz kas hipertrofisi meydana gelir [8]. Bu durum solunum yollarının çeşitli uyarılara karşı aşırı duyarlılığına, hışıltı, solunum zorluğu, göğüs sıkışıklığı, gece ve sabah erken saatlerde artan öksürük gibi klinik bulgularının ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

2.1.2. Türkiye’de ve Dünyada Astım Prevalansı

Astım, bulaşıcı olmayan hastalıklar içerisinde en sık görülen hastalıklardan birisidir. Astım prevalansı dünyada birçok ülkede, özellikle de çocukluk döneminde gittikçe artmaktadır. Dünyanın farklı bölgelerinde yapılan çok sayıda çalışmaya göre astım prevalansı büyük farklılıklar göstermektedir. Farklı ülkelerde astım prevalansının %1-18 arasında değiştiği görülmüştür [9]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, dünyada 235 milyon astımlı hasta olduğu tahmin edilmektedir. Çocukluk dönemi astım epidemiyolojisi araştırmaları, temelde üç farklı yöntem kullanılarak yapılmaktadır. Bu yöntemler sırasıyla ‘International Study for Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) anketi, Amerikan Toraks Derneği’nin uyarlanan anketi ve Aberg anket yöntemleridir.

Erişkenlerdeki anketlerin hemen hemen tamamı ise 'European Community Respiratory Health Survey' (ECRHS) anketi şeklindedir. Bu araştırma sonuçlarına göre astım prevalansının çocuklarda %2-15 ve erişkinlerde ise %2-5 olduğu izlenmektedir. Bazı çocukluk dönemi çalışmalarında elde edilen yüksek prevalans değerleri astım prevalansının yaşla azaldığını düşündürmektedir.

Astım prevelansı sanayileşmiş batı toplumlarında, gelişmekte olan ülkelere nazaran çok daha fazladır. Papua Yeni Gine'de astım vakası neredeyse hiç bildirilmezken, Batı Pasifik'te bulunan Karolin adalarında astım sıklığı % 50 oranındadır. Asya'da en düşük prevalans Çin'de (% 2.4), en yüksek ise Malezya'da (%8) bulunmuştur. İskandinav ülkelerinde astım prevalansı yaklaşık % 4-5 arasındadır. İngiltere'de bu oran % 10-15 arasındadır. En yüksek astım prevelansı Avustralya ve Yeni Zelanda'dan bildirilmektedir (%11-%30) [10, 11]. En düşük prevalanslar Endonezya, Yunanistan, Çin, Tayvan, Özbekistan, Hindistan ve Habeşistan'da saptanmaktadır. Avrupa ülkeleri içinde doğu-batı farkı belirgindir.

Astım prevalansı ülkemizde şehirler ve bölgeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Genelde kıyı kesimleri, büyük metropoller ve düşük sosyoekonomik yaşam koşullarında daha sıktır. Çocuklukta erkeklerde, erişkin dönemde kadınlarda biraz daha sıktır. Ülkemizde astım prevalansı çocuklarda %0.7 ile %14.8 arasında [2, 3], erişkinlerde ise %0.3 ile %7.6 arasında bildirilmiştir [4, 5].

Kalyoncu ve arkadaşlarının [12] Ankara'da, 1994 yılında 6-12 yaşlarında 1226 çocuğun ebeveynleri ile yaptıkları bir çalışmada, astım, hırıltılı solunum, rinokonjonktivit ve atopik dermatitin prevalansı sırasıyla %17,4, %23,3, %28,0 ve %6,1 olarak bildirilmiştir.

Selçuk ve arkadaşları [13] Edirne'nin kırsal ve kentsel bölgelerinde ilköğretim çağındaki çocuklarda astım ve alerjik hastalık prevalanslarını ve risk faktörlerini değerlendirmek için 1994 ve 2004 yıllarında çalışmalar yapmışlardır. Kırsal ve kentsel bölgelerdeki mevcut astım, 1994'te %5,2 ve %5,8 iken 2004'te sırasıyla %8,6 ve %12,1 olarak elde edilmiştir.

Ece ve arkadaşları [14] Diyarbakır ilinde, 6-15 yaşlarındaki çocuklara yönelik alerjik hastalıkların prevalanslarını saptamak için 3040 çocuğa ISAAC anketini uygulamışlardır. Astım, hırıltılı solunum, alerjik rinit ve atopik dermatitin yaşam boyu yaygınlık oranları sırasıyla %14,1, %22,4, %12,9 ve % 7,8 olarak saptanmıştır. Son 12 ayda hırıltılı solunum, rinit ve kronik döküntü sıklığı sırasıyla %14,7, %39,9 ve %11,8 olarak elde edilmiştir.

Bayram ve arkadaşları [15] Adana ilinde, ISAAC protokolünü 1997 Mart ayında 6-18 yaşları arasındaki 3164 okul çocuğunda gerçekleştirmişlerdir. 6-18 yaş grubundaki çocuklarda astım prevalansı, alerjik rinit ve egzama sırasıyla %12,6, %13,6 ve %8,3 olarak tespit edilmiştir. Astım prevalansı okul çocuklarında, en yüksek 6-10 yaşlarında (%14,7), en düşük 15-18 yaşlarında (%6,0) görülmüştür. Bir doktor tarafından teşhis edilen astım prevalansı %5,0 olarak elde edilmiştir.

Duksal ve arkadaşları [16] Denizli ilinde, ISAAC protokolünü kullanılarak 13-14 yaş grubunda doktor tarafından astım teşhisi konulan prevalansı 2002 yılında %2,1, 2008 yılında %12,9 olarak elde etmişlerdir.

Başçioğlu ve arkadaşları [17] Erzurum ilinde 11-12 yaş grubunda doktor tarafından teşhis edilen astım, alerjik rinit, konjonktivit, atopik dermatit ve gıda alerjisi prevalanslarını sırasıyla %11,9, %8,9, %27,3, %3,6 ve %6,5 olarak bulmuşlardır.

Yapılan çalışmalarda Türkiye’de astım görülme sıklığının bölge ve şehirlerarasında farklılık gösterdiği, genel olarak sahil bölgelerinde, büyük şehirlerde ve düşük sosyoekonomik düzeydeki aileler arasında daha sık görüldüğü bulunmuştur [18]. Çocukluk döneminde enfeksiyonlar, pasif sigara dumanına maruz kalım, ailede astım ya da atopi öyküsünün olması, prematüre doğum, düşük basınç ve yüksek atmosferik basınçta yaşamamanın astım riskini arttırabildiği yapılan çalışmalarda gözlenmiştir [18].

Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan “Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması”na göre 2011 yılında doktor tarafından tanı konmuş astım sıklığı %4,5 olarak açıklanmıştır. Batı Anadolu, Orta Anadolu, Akdeniz, Batı Karadeniz ve Batı Marmara bölgelerinde ve ileri yaşlarda düzenli ilaç kullanımının yüksek olduğu görülmüştür [19].

Astım tüm dünyada önemli bir okul ve iş gücü kaybı nedenidir. Hastalık yükü “Disability Adjusted Life Years” (DALY) ile hesaplanabilmektedir. Astımda DALY erkeklerde %1,3, kadınlarda %1,2’dir ve tüm hastalıklar içinde erkeklerde 17. kadınlarda 19. sıradadır [20]. Dünyada astım nedeniyle DALY sayısı yaklaşık olarak 15 milyon olarak tahmin edilmektedir ve dünya çapında DALY’lerin yaklaşık %1’ini astım oluşturmaktadır [21].

Astım hem doğrudan (hastaneye yatış ve ilaçlar) hem de dolaylı olarak (işe gidememe ve erken ölüm) ekonomik yükü artırır. Amerika Birleşik Devletleri’nde acil servislere yılda 1,8 milyondan fazla astımlı hastanın başvurduğu, bunların 500.000 kadarının hastaneye yatırıldığı ve yıllık 6 milyar dolarlık bir maddi yük getirdiği hesaplanmıştır. Avustralya’da 1991 yılında astımın toplumuna getirdiği yükün 585 ile 720 milyon dolar arasında olduğu tahmin edilmiştir [20].

2.1.3. Etiyoloji

Astım gelişiminde etkileri olan pek çok risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlar hasta ile ilgili (genetik) ve çevresel faktörler olmak üzere ikiye ayrılabilir (Tablo 1). Çocukluk çağı astımının nedeni tam olarak açıklanamasa da güncel araştırmalar çevresel maruziyet ile biyolojik ve genetik yatkınlığın karşılıklı etkileşimi sonucu oluştuğunu göstermektedir.

Tablo 1. Astımın Ortaya Çıkış ve Gelişmesinde Etkili Risk Faktörleri

Kişiyeye ait faktörler	Çevresel faktörler
- Genetik - Atopi - Bronşiperreaktivitesi - Cinsiyet - İrk	- Alerjenler - Hava kirliliği - Sigara dumanı - Obezite - Kalabalık aile - Meslek - Solunum sistemi enfeksiyonu - Sosyoekonomik düzey

2.1.3.1. Kişiyeye Ait Risk Faktörleri

a. Genetik

Astımın genetik bir hastalık olduğuna dair yeterince veri bulunmaktadır. Ülkemizde gerçekleştirilen standardize epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında, birinci derecede astım varlığının en önemli risk faktörü olduğu görülmektedir [22-24].

Astımlı bireylerin çocuklarında benzer fenotipten astım görülme sıklığı sağlıklı bireylerin çocuklarına göre daha sıktır [25, 26]. Astım duyarlılığına yol açmada 5, 6, 11, 12 ve 13'üncü kromozomların rolü olduğu öne sürülmektedir [27]. Anne ya da babadan birisinde astım varsa çocukta astım görülme riski %20-30 iken, her ikisininde astımlı olması durumunda bu risk %60- 70'e ulaşmaktadır.[28, 29]

Astımın patogeneğinde birçok gen rol oynamaktadır [30, 31]. Astım gelişiminde rol oynayan genetik değışiklikler dört temel alanda olmaktadır:

- I. Alerjene spesifik antikor üretimi (IgE yapısında),
- II. Havayolu aşırı cevaplılığında etkili olan genler,
- III. İnflamatuar mediatörlerin sentezini etkileyen genler (sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri),
- IV. Th1 ve Th2 immün cevap arasındaki dengenin belirlenmesi (hijyen hipotezi ile ilişkili olarak) [32].

Ayrıca astımda $\beta 2$ agonistlere, steroidlere ve lökotrien antagonistlerine cevabı düzenleyen genler de bildirilmiştir [25, 26, 33].

b. Atopi

Atopi, kişinin çevresel alerjene maruz kaldığında o alerjene karşı özgül IgE antikorları oluşturması olarak tanımlanmaktadır. Astım ve atopiyi genellikle

birlikte kullanma eğilimi olsa da çocukluk çağında yapılan araştırmalarda astımlı çocuklarda ortalama %60, astımlı olmayanlarda ise ortalama %30 oranında atopi saptanmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada doktor tanılı astım prevalansı %6,9, deri testleri ile atopi prevalansı %20,6 olarak tespit edilmiştir. Atopi tek başına astımdan sorumlu değildir, ancak astım için en önemli risk faktörlerinden biri olduğu kabul edilmektedir [24].

c. Bronş Hiperreaktivitesi (BHR)

Bronşların bronkokonstrüksiyon yapan bir takım uyaranlara karşı normale göre daha hızlı ve daha fazla yanıt vermesidir. BHR'nin nedeni tam olarak anlaşılamamış olsa da BHR görülme sıklığının ve şiddetinin havayollarındaki inflamatuvar hücrelerin sayısındaki artış ile paralellik gösterdiği bildirilmiştir. Astımlı çocuklarda ortalama %80-100 oranında BHR saptanmaktadır.

d. Cinsiyet

Çocukluk astımı erkeklerde daha fazla görülür. Büyük olasılıkla erkek çocukların daha dar hava yolları olması, daha yüksek IgE değerleri olması ile ilişkilidir. On yaşından itibaren her iki cinsin havayolu çapı/uzunluğu eşitlendiği için görülme sıklığı eşitlenir. Erkek çocukların puberte ile göğüs kafesinde görülen değişiklik, ileride daha az astım görülmesinde yapısal bir rol oynayabilir. Buna bağlı olarak erişkin yaşlarda kadınlarda astım daha sık görülebilir [33].

e. Irk ve etnik grup

Irksal prevalans farklılıkları görünüşte var gibi görülsede, bu farklılığın sosyoekonomik ve çevresel etkenlere bağlı olduğu görüşü hakimdir [28].

2.1.3.2. Çevresel Faktörler

a. Alerjenler

İç ve dış ortamdaki allerjenlerin (Tablo 2) astım alevlenmelerine yol açtıkları iyi bilinmektedir [33-35], ancak astım gelişimindeki rolleri tam aydınlatılamamıştır [33]. Yenidoğan döneminden başlayan kohort çalışmaları, ev tozu akar allerjenleri, kedi ve köpek tüyü ile aspergillusun 3 yaşına kadar astım benzeri semptomlar için risk faktörü olduklarını göstermektedir [33, 36]. Alerjen teması ve çocuklardaki duyarlanma arasındaki ilişkinin; alerjene, alerjenin dozuna, maruziyet dönemine, çocuğun yaşına ve genetik faktörlere bağlı olduğu bilinmektedir. Yine de bazı çalışmalarda, ev tozu akar allerjenleri astım gelişimi için bir risk faktörü iken [37-39], diğer çalışmalar bunu doğrulamamıştır [40]. Kırsal kesimde yetişen çocuklarda, astım prevalansının genel olarak düşük olduğu bulunmuştur [33, 41, 42]. Bu durum hijyen hipotezi ile açıklanmaktadır [43].

Tablo 2. İç ve Dış Ortamda Bulunan İnhalan Alerjenler

İç ortam alerjenleri • Akarlar • Hamaböceği • Mantarlar(aspergillus,penicilium) • Evcil hayvanlar(kedi,köpek)
Dış ortam alerjenleri • Polenler (çayır,yabani ot,ağaç) • Mantarlar (alterneria,cladosporium)

a.1. Ev İçi Alerjenler

Solunum yolu ile alınan bu alerjenler iç ortam ve dış ortam alerjenleri olmak üzere iki grupta incelenir (Tablo 3).

Tablo 3. Ev İçi Aeroalerjenler

AKARLAR
• Akarların kendileri • Dışkı ve diğer vücut parçaları
EVDE YAŞAYAN HAYVANLAR
<i>Evcil hayvanlar ;kedi,köpek,fare,sıçan,tavşan vb.</i> • Tüy ve deri döküntüleri • İdrar ve dışkı artıkları • Salya partikülleri • Ortama saçtıkları gıda artıkları <i>Kafeste veya açık yaşayan kanatlı hayvanlar</i> • Vücut veya atık parçaları • Dışkı partikülleri <i>İstenmeyen hayvanlar;fare,sıçan,hamamböceği ve diğer kabuklu böcekler ve sinekler</i>
MANTAR VE SPORLAR
Evde yaşayarak çoğalanlar;penisilium,aspergillus,cladosporium ve diğerleri
DIŞ KAYNAKLI ALERJENLER
Dışardan gelip ev tozuna karışan polen,mantar sporları

Ev tozu akarı: Ev içi alerjenler değişik boyutlarda ve belirli şekli olmayan partiküllerdir. Ev içi alerjenler genellikle büyük partiküller olup ev içi havasının da daha az hareketli olmasının da etkisi ile havada daha az kalma eğilimindedir. Ev içinde koşup oynama, temizlik yapma gibi hallerde havaya karışır. Ev tozu akarı ev içi alerjenler içinde en önemli grubu oluşturur. Kaçınılması ve korunması en zor olan alerjen grubudur.

1960 yılından beri ev tozu akarlarının alerji ile ilişkileri ve bunların solunum yolu ile ilgili hastalıklara neden olduğu bilinmektedir. Ev tozu akarları Arachnida sınıfının Acari alt sınıfında yer alan 0,3 mm büyüklükte canlılardır. Bugüne kadar 45.000 türünün olduğu tahmin edilen ev tozu akarları çok çeşitli olup tıbbi önemi ve morfolojik özellikleri itibarıyla en iyi bilinenleri Dermatophagoides pteronyssinus ve Dermatophagoides farinae'dir [44, 45]. Ev tozu akarı terimi ile

D. pteronyssinus, *D. farinae* kastedilmekte ancak son zamanlarda Pyroglyphidae, Glycyphagidae, Acaridae ve Cheyletidae ailesine mensup akarların da insan sağlığı için önemli olduğu ayrıca alerjik özellikleri ile ilgili de çalışmaların sürdürüldüğünden bahsedilmektedir [46].

Ev tozu içinde çok sayıda akar olmasına karşın *D. pteronyssinus* ve *D. farinae* alerjenitesi en yüksek olanlardır. Major akar alerjenleri gruplar halinde incelenir. Grup 1 alerjenler (Der p 1, Der f 1, Der m 1) akarların sindirim sistemindeki enzimlerden oluşur ve bu nedenle dışkıında bol miktarda bulunur. Grup 2 alerjenler (Der p 2, Der f 2) erkek akar üreme yolu sekresyonları ile ilişkilidir. Grup 3 alerjenlerin (Der p 3, Der f 3) fonksiyonel özellikleri bilinmemektedir fakat grup 2 ile %85'in üstünde yapısal olarak benzetilmektedir (ilk üç harf 'soy'u, sonraki tek harf 'tür'ü, sonraki rakamda 'alerjenin elde edilme sırası'nı göstermektedir) [47].

Dünyanın pek çok yerinde ev tozu akarı en önemli iç ortam alerjenlerindendir. Duyarlı kişilerin bu alerjene maruz kalması yıl boyu semptomlara neden olmaktadır. Ev tozu akarları esas olarak sıcak ve nemli ortamlarda (%75-80 bağıl nem ve 25-30 0C) yaşarlar. Akarlar çok kuru, çok soğuk ve çok yüksek rakımlı yerlerde yaşayamazlar. Ancak, nemlilik dolayısıyla akar sayısının arttığı mevsimlerde (nisan/mayıs ve eylül/ekim) şikayetlerde artış olabilir [48]. İç ortamdaki ev tozu akarı miktarını iç ortamdaki nemliliğin yanı sıra dış ortamdaki nem oranı da etkiler. Yaklaşık 1000 gram ev tozunda 100 akar içeren miktar eşik değeridir. Bundan daha yoğun akarlarla karşılaşan genetik yatkın insanlarda duyarlaşma riski belirgin derecede artar. Ev tozunda 500 akar/gr bulunduğu duyarlı hastalarda astım gelişme riski beş katıdır.

Akar vücut parçaları ve feçesi çoğu akar alerjeninin kaynağıdır. Akarların feçesleri ile ilgili alerjenler akarların sindirim sisteminden kaynaklanan enzimlerdir. Akarların hayatlarının bir evrelerinden diğerine geçerken kullandıkları ve vücut parçalarını eriten enzimler ve beslenmeleri sırasında çevrede bıraktıkları tükürük de alerjeniktir. Ölümden sonra, parçalanırken vücut sıvılarından açığa çıkan proteinlerin bir kısmı da alerjeniktir.

Uygun sıcaklık ve nemin sağlandığı laboratuvar ortamında yumurtadan ergin bireye dönüşümleri ortalama olarak 3-4 haftada tamamlanır. Yetişkin bireylerin ortalama yaşam süresi 4-6 haftadır.

İnsan ve hayvanlara ait deri döküntüleri beslenirken en çok tercih ettikleridir. Bunlar haricinde mantar, hububat ve ekmek artıkları gibi maddeler ile de beslenirler. Halı, çarşaf, yastık, yorgan, battaniye ve yatak kenarları gibi yerlerde bol bulunurlar.

Tablo 4. Ev Tozu Akar Alerjeninden Korunma Önerileri

YATAK ODASINDA
• Yatak, yastık, yorgan akar alerjeni geçirmeyen özel kılıfla kaplanmalı • Yıkabilen materyalleri 60 santigrat derecede düzenli yıkamalı • Halı, doldurulmuş oyuncak, kalabalık eşya çıkarılmalı • Haftada bir kez HEPA filtreli, çift torbalı veya suya çeken makine ile vakumla temizlenmeli
EVİN DİĞER KISIMLARINDA
• Yerde halı, kilim ve doldurulmuş mobilya minimumda tutulmalı • Nem %45 in altında tutulmalı • Halılar, benzil benzoat veya tannik asitle akarlardan arındırılmalı

a.2. Ev Dışı Alerjenler

Havadaki antijen partiküllerinin solunması yoluyla reaksiyona neden olan inhalen alerjenler, sıklıkla astım ve alerjik rinite neden olurlar. Genetik faktörler, hava kirliliği, sigara, viral enfeksiyonlar gibi birçok faktör bu alerjenlerin immün sistem tarafından tanınmasına katkıda bulunur [49]. Polenler ve küf mantarı sporları bu grubu oluşturmaktadır.

Polenler: Polen alerjisi tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur ve polenlerin neden olduğu alerjik hastalıklara giderek daha fazla rastlanmaktadır [50]. Ülkemizde alerjik solunum sistemi hastalığı olan olgularda %1-25-62,5 (çocuk ve yetişkin) polen duyarlılığı tespit edilmiştir [51].

Polenler ilk tanımlanan alerjenlerdir. Ot (grass), ağaç (tree) ve yabani ot (weed) polenleri solunum yolu alerjisi hastalıklarından başlıca sorumlu alerjenlerdir. Atmosferdeki polen miktarı, kuru ve sıcak günlerde fazla iken, yağmurlu havalarda azdır. Bu nedenle polen yayılımı ilkbaharın sonunda ve yaz boyunca en yüksek seviyeye ulaşır. Duyarlı kişilerde belirtilerin ortaya çıkması için gereken polen tanesi sayısı tam olarak bilinmemekle birlikte metreküpde 10-50 polen tanesi eşik değeri olarak kabul edilmektedir [52].

Polenler coğrafyanın bitki örtüsüne bağlı olarak bölgeden bölgeye farklılık gösterir. Dünya üzerinde 750.000-1.000.000 arasında bitki türünün olduğu kabul edilmektedir. Ülkemizde son verilere göre 9.000 civarında doğal bitki türünün olduğu ve bunlardan %20'sinin alerjen özelliklere sahip olduğu da göz önüne alındığında polenlerin önemi daha da artmaktadır. Türkiye florasını oluşturan alerjen polenlerin %76'sı ağaç polenlerinden, %13'si çayır polenlerinden, %11'i diğer otsu bitkilerden oluşmaktadır [53].

Bir polenin alerjik reaksiyona neden olabilmesi için:

- Çevrede yaygın olarak bulunmalı,
- Çapları 35 mikrondan küçük, kuru ve yuvarlak biçimde olmalı,
- Rüzgarla uzak mesafelere taşınabilmeli,
- Antijenik gücü olabilmelidir.

b. Hava Kirliliği

İç ve dış ortam hava kirliliği, astım gelişiminde, kliniğin ilerlemesinde ve astım semptomlarının tetiklenmesinde önemli etkenlerden biridir [54]. Hava kirliliğinin olduğu ortamda büyüyen çocuklarda akciğer gelişimi kısıtlı olmakla beraber, bunun astıma yol açıp açmadığı kesin değildir [55, 56].

c. Sigara

Sigara kullanımı ve/veya sigara dumanına maruziyet, astımlılarda akciğer fonksiyonlarını bozmakta, astım semptomlarının ortaya çıkmasına neden olmakta ve astım kliniğini ağırlaştırmakta ve tedaviyi güçleştirmektedir. Tütün

dumanı inflamasyonu uyarak non-spesifik hava yolu duyarlılığını artırıp, hava yolu çapının daraltmasına yol açmaktadır [57]. Sigara dumanı, hava yolu düz kasında hiperplaziye yol açarak ve ekstrasellüler matriks üretimini artırarak hava yolu hastalıklarını arttırmaktadır [58]. Çocuklarda prenatal ve postnatal dönemde sigara dumanına maruziyet astım görülme sıklığında artışa neden olmaktadır [54].

d. Enfeksiyonlar

Hijyen hipotezine göre hayatın erken dönemlerinde enfeksiyonlara maruz kalmak immün sistemde yardımcı T hücrelerinin T helper 1 (Th1) yönünde farklılaşmasını sağlar ve böylece normalde T helper (Th2) yönüne eğilim gösteren immün sistemde, alerjik hastalık gelişimine neden olan Th2 yolu baskılanır [59]. Özellikle ilkbahar, sonbahar ve kış mevsimlerinde viral enfeksiyonlar astım atağını en sık tetikleyen faktörlerdir [60, 61]. Bunlar içinde respiratuar sinsiyal virüs (RSV), parainfluenza virüs ve rhino virüs en önemlileridir [62-64].

e. Obezite

Yapılan bir çalışmada obezlerde atopik duyarlılığın daha fazla olduğu belirtilmiştir [65, 66]. Ama obezlerde astımın neden daha fazla görüldüğü hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Mekanizmalardan biri obezitenin havayolu mekaniği üzerine etki ettiği şeklindedir. Fazla yağ dokusuna bağlı göğüs kafesine bası, göğüs duvarına yağ infiltrasyonu solunum yolu kompliyansını azaltır, azalan pulmoner kompliyans ise solunum sırasında oksijen tüketimi artar ve bunun sonucunda dispne kliniği ortaya çıkar. Obezite ile hem zorlu ekspiryumda birinci saniye volümünde (FEV1) hem de zorlu vital kapasitede (FVC) düşme görülür. Obezlerin zayıflara göre tidal hacimleri daha azdır ve dolayısıyla daha hızlı soluk alıp verirler. Bu da bronkodilatör mekanizmanın bozulmasına neden olur ve hava yolu duyarlılığını artırır. Potansiyel

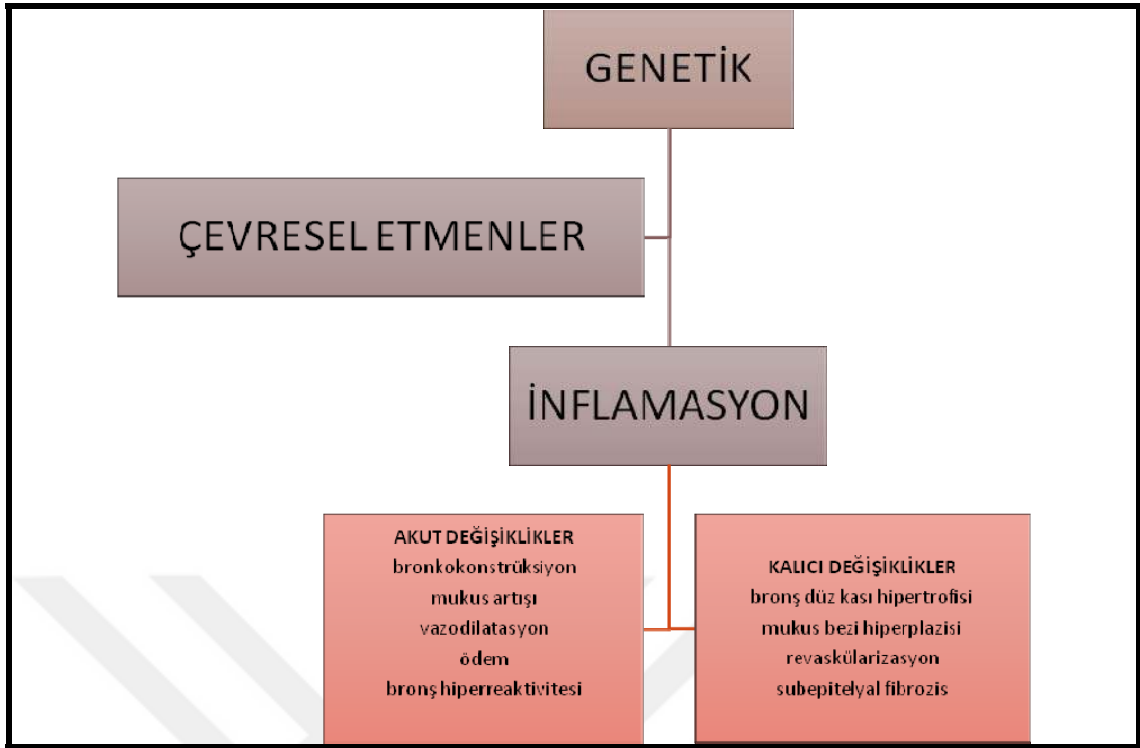
faktörlerden diğeri de obezitenin proinflamatuvar bir durum olması ile açıklanabilir.

2.1.4. Astım Patogenezi

Astım bazen kalıcı olabilen değişken havayolu obstrüksiyonu, havayolu aşırı duyarlılığı ve hücrel inflamasyonla karakterize kompleks klinik bir sendromdur. Astım gelişiminde çeşitli çevresel havayolu maruziyetleri ve genetik predispozisyonun etkileşim içinde olduğu anlaşılmıştır (Şekil 1). Pek çok önemli maruziyet respiratuvar ve immün sistemin gelişmekte olduğu fetal gelişim ve erken postnatal dönemde meydana gelir. Bu yüzden astım gelişimsel bir hastalıktır [67].

Astımdaki patolojik değişimler heterojenlik gösterir ve spesifik değildir. Ancak klinik olarak astım tanısı konulan çoğu hastada karakteristik anormallikler genellikle havayollarında görülür. Semptomlar astımda ataklar şeklinde olmasına rağmen hava yolu inflamasyonu sürekli. Ancak astım şiddeti ile inflamasyonun yoğunluğu arasındaki ilişki henüz netleştirilememiştir [68, 69].

Morfolojik değişiklikler tipik olarak havayolları ile sınırlı olup başlıca ana bronşları ilgilendirir, fakat astım şiddetini arttıran daha küçük bronşları ve bronşiyoller de kapsayabilir. Birçok hastada astımın genel olarak alerjik bir hastalık olduğunu gösteren havayollarında kronik alerjik inflamasyon vardır. Havayolu duvarındaki yapısal değişikliklere paralel olan inflamatuvar değişiklikler remodelling olarak ifade edilmektedir [70]. Bireysel farklılıklar olsa da astım patogenezinde hava yolu inflamasyonu ve remodelling önemli rol oynamaktadır.

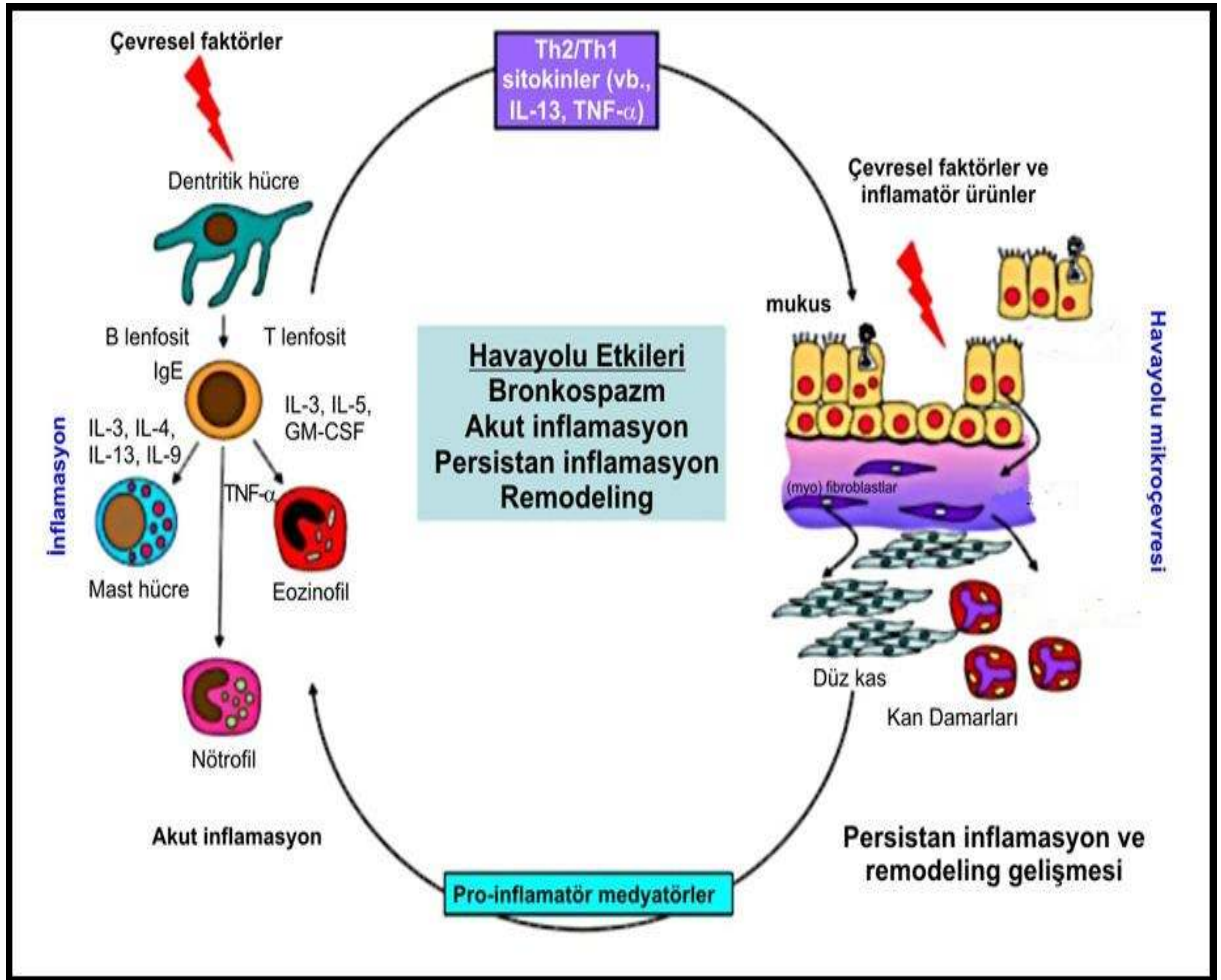


Şekil 1. Astım Patogenezi

2.1.4.1. Remodelling (Havayolundaki Yapısal Değişiklikler)

Astımlı hastalarda kalıcı yapısal değişiklikler oluştuğunda akciğer fonksiyonlarında kalıcı kayıp meydana gelir ve bu durum güncel tedavi seçenekleriyle önlenememekte ve tam olarak geri döndürülememektedir. Havayolu remodellinginde birçok yapısal hücre aktive olur (Resim 1), bunu izleyerek oluşan kalıcı değişiklikler neticesinde havayolunun daralması, aşırı duyarlılığı artar, bu durumda hastalar tedaviye yeterli yanıt vermez [71, 72]. Bu yapısal değişiklikler:

- Subepitelyal bazal membranda kalınlaşma,
- Havayolu düz kas hücre hipertrofisi ve hiperplazisi,
- Vazodilatasyon ve revaskülarizasyon,
- Mukus bezi hiperplazisi ve hipersekresyonu.



Resim 1. Astımda Hava Yollarındaki İnflamatuar Cevap ve Hava Yolu Yeniden Yapılanması

2.1.4.2. İmmünpatogenez

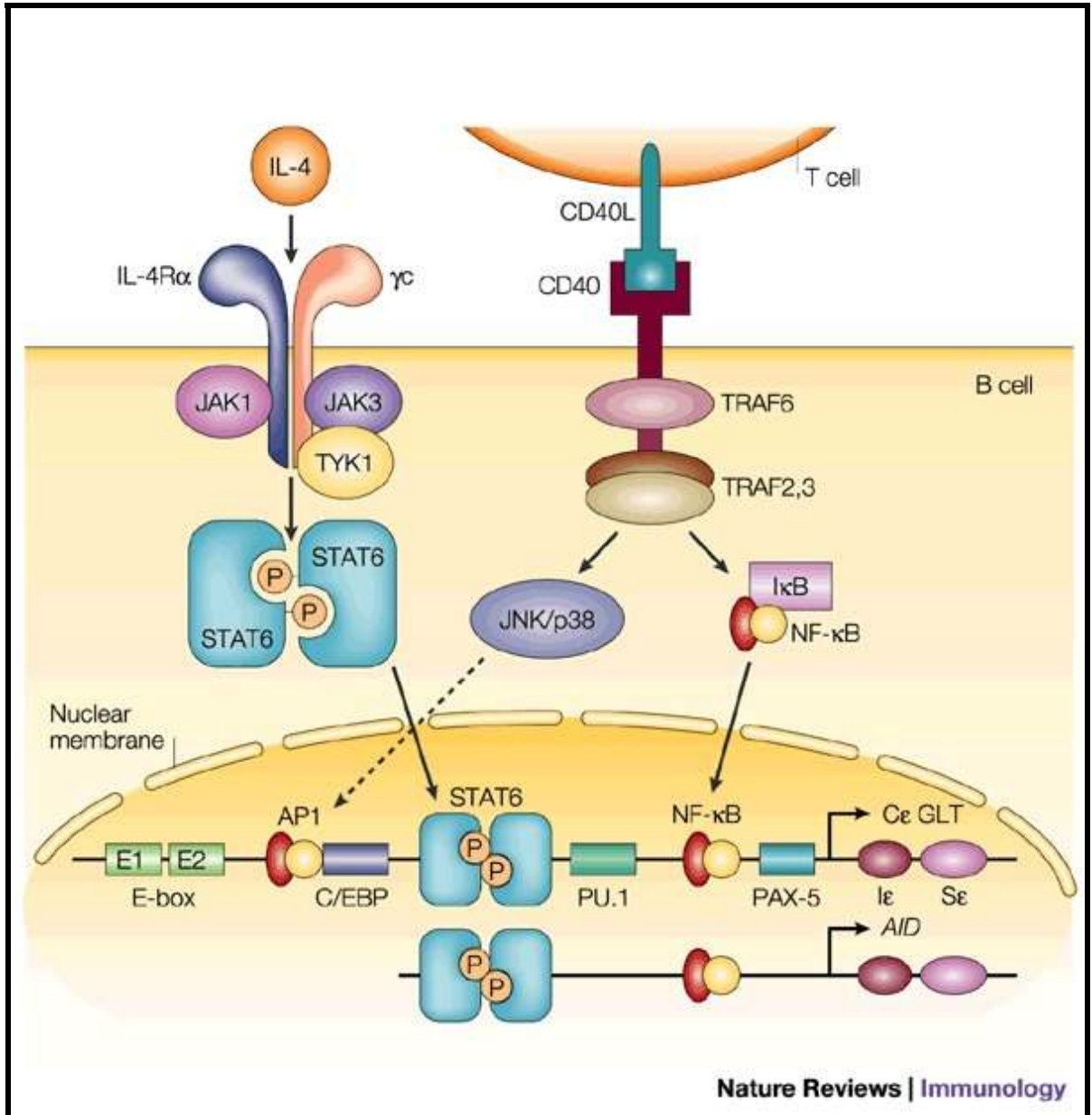
Alerjik hastalıklar IgE aracılıklı mekanizmalarla ortaya çıkan ve devam eden bir inflamasyonla karakterizedir. Alerjik inflamasyon; dentritik gücreler, mast hücreleri, eozinofiller, bazofiller, T ve B lenfositler gibi inflamatuvar hücreler ile epitelyal hücreler, fibroblastlar ve havoyolu düz kas hücreleri gibi yapısal hücrelerin etkileşimi sonucu ortaya çıkmakta; oluşan inflamatuvar mediyatörler sürecin hem oluşumunda hem de devam etmesinde rol oynamaktadır [73]. Bu mediyatörler arasında çeşitli sitokinler, kemokinler, lipidler, pürinler ve rekatif oksijen radikalleri sayılabilir.

IgE ve reseptörleri

IgE alerjik inflamasyonda merkezi bir rol oynar. IgE sentezinin başlaması için, havayollarına yerleşmiş olan dendritik hücrelerin inhalan alerjenle karşılaşması gerekmektedir. Daha sonra dendritik hücreler bölgesel lenf nodlarına göçer ve burada işlemiş oldukları antijenleri T ve B hücrelerine sunarlar [74]. Özgül bir IgE üretimi için gerekli olan izotip değişiminin sağlanması 2 sinyal ile gerçekleşmektedir (Resim 2).

İlk sinyal IL-4 veya IL-13'ün B hücrelerindeki reseptöre bağlanması ile ortaya çıkar. Bu iki sitokine ait reseptörler ortak bir alfa zinciri taşır ve aynı sinyal iletim yolağını (STAT6) kullanırlar [75].

İkinci sinyal, B hücre yüzeyinde bulunan CD40, T hücre yüzeyinde bulunan CD40 ligand (CD154) ile bağlanınca gerçekleşir [76]. CD40'ın tek başına çapraz bağlantı yapması poliklonal IgE cevabı oluşması için yeterlidir ama antijen özgül IgE cevabı için B hücre antijen reseptöründen sinyal alımı gereklidir [77]. NF-KB, CD40 bağımlı epsilon zincir transkripsiyonunu başlatır ve STAT6 ile sinerjistik etki göstererek maksimum IgE üretimini sağlar. Antijenle karşılaşma sonrası B hücre yüzeyinde başka moleküller de ortaya çıkar. Bunlar CD80 ve CD86'dır. Bu uyarıcı ligandlar T hücre yüzeyindeki CD28 reseptörlerine bağlanır ve T hücre yaşamı ve sitokin üretimi için ilave aktivasyon sinyali üretirler.



Resim 2. IgE Üretiminin Moleküler Düzeyde Kontrolü

2.1.4.2.1. Alerjik İnflamasyonda Rol Alan Hücreler

a. Dentritik Hücreler

Dendritik hücreler antijen sunucu hücrelerdir. Doğal ve kazanılmış immünitede görev alır. Dendritik hücreler hava yollarındaki alerjenleri fagosite edip bölgesel lenf nodlarına taşırlar. Lenf nodlarında regülatuar T hücreleri ile etkileşip naif T hücrelerinin Th2 lenfositlere dönüşmelerini sağlar [78].

b. Mast hücreleri

Mast hücreleri IgE ilişkili alerjik inflamasyonda veya paraziter enfestasyonlara karşı immün cevapta rol alan doku hücreleridir. Antijenlerin yüksek afiniteli IgE reseptörlerine (FcεRI) bağlanması sonucu veya osmotik uyarılar sonucu mast hücreleri aktive olur ve aktivasyonu takiben üç tip biyolojik olarak aktif mediyatör ortama salınır [79].

- Önceden hazırlanmış ve salınıma hazır sitoplazmik sekretuar granüller (histamin ve mast hücre spesifik proteaz),
- Lipid kökenli yeni sentezlenen lökotrienler ve prostaglandinler,
- Yeni sentezlene sitokin, kemokin ve büyüme faktörleri.

Salınan mediyatörler bronkokonstrüksiyona, vazodilatasyona ve plazma eksudasyonuna yol açarak vizing ve dispne gibi astım semptomlarına neden olabileceği gibi, nazal tıkanıklık ve mukus sekresyonu gibi alerjik rinit semptomlarına da neden olabilirler. Mast hücrelerin salgıladıkları mediyatörler sonucunda da dokuya eozinofil göçü olur [57, 80]. Mast hücreleri IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinler salgılayarak da kronik havayolu inflamasyonuna yol açar ve TNF-α, transforming growth faktör-β (TGF-β), fibroblast büyüme faktörü (FGF), triptaz ve kimaz ile remodelinge neden olur [69]. Sonuçta, mast hücresi sayısının artması uzun dönemde kronik değişikliklere neden olur [81].

c. Eozinofiller

Eozinofiller alerjik inflamasyonun gerçekleştiği bölgelerde sıklıkla bulunan ve Th2 hücreler tarafından üretilen IL-5 ile aktif olarak kontrol edilen hücrelerdir. Eozinofillerden salgılanan eozinofilik katyonik protein, profibrptik özelliklere sahiptir. Astım hastalarında bronşiyal epitel hücre dökülmesine neden olur. TGF-beta astımlı hastalardaki doku remodelinginde rol alan ana sitokinlerden biridir. Makrofajlar, epitel hücreleri ve fibroblastlar yanında eozinofillerden de salınmaktadır. Bu nedenle eozinofillerin astımda subepitelyal fibrozis gelişiminde etkisi olduğu bilinmektedir [82].

d. Bazofiller

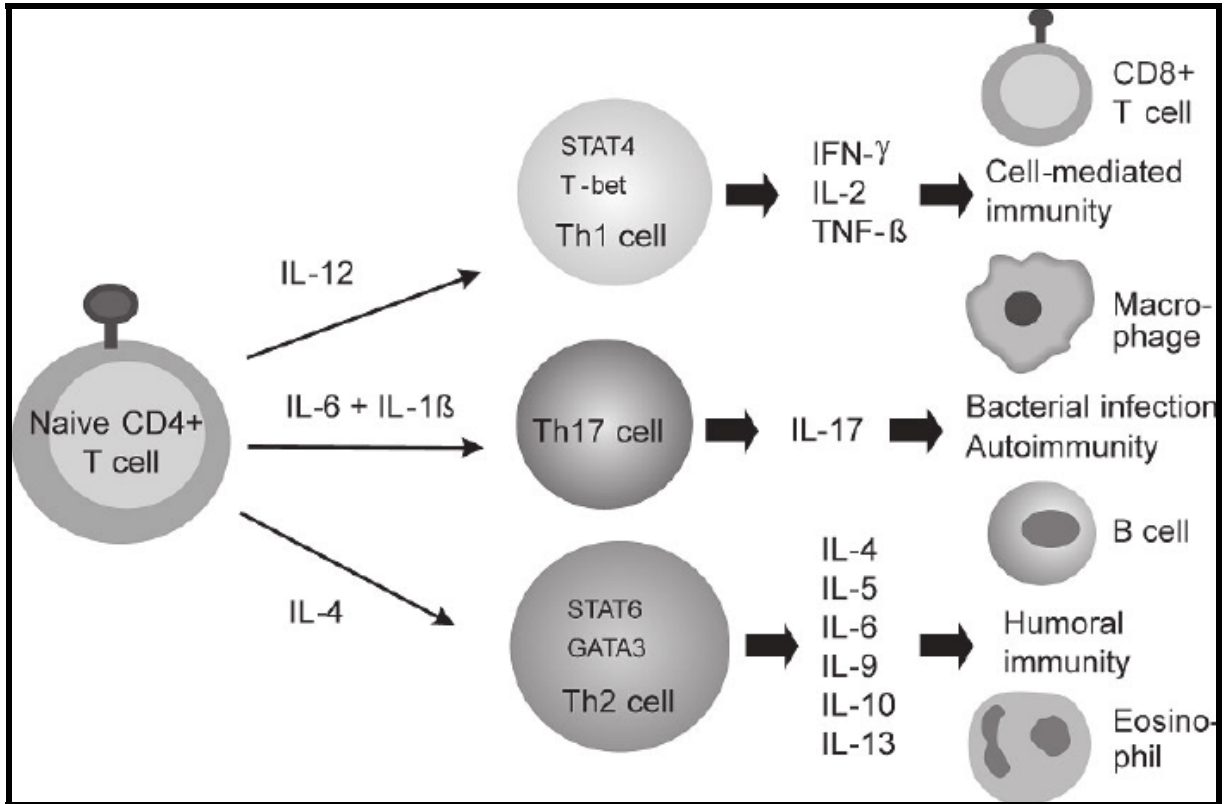
Mast hücreleri gibi bazofillerde alerjenle karşılaşma sonrası degranüle olan hücrelerdir. Bazofiller eozinofillere göre çok daha az sayıda bulunurlar ve alerjik inflamasyondaki rolleri ortaya tam olarak konmamıştır.

e. Nötrofiller

Nötrofiller alerjik hastalıklarda primer görev almasalar da bazı çalışmalarda nötrofillerin alerjik inflamasyonun patogenezinde rol oynadığını görülmüştür. Astım atağının ilk 1 saatinde kaybedilen hastaların hava yollarında nötrofilik inflamasyon saptanmıştır ve bu durum nötrofillerin bazı klinik durumlarda görev aldığını akla getirmektedir [83]. Nötrofilik astımlı hastalarda klinik daha ağır seyretmektedir ve steroid cevabı daha az olmaktadır [84]. Astım ve alerjik inflamasyonda nötrofillerin rolünün tam olarak ortaya konması için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

f. B Lenfositler

B hücreleri, T hücre uyarısı ve IL-4 ve IL-13 aracılığı ile IgE sentezlemektedir. IgE sentezi için aynı zamanda T lenfosit yüzeyindeki CD40 molekülü ile B lenfositler üzerindeki CD40 ligandı arasında etkileşime ve kostimülatör uyarılara gerek duyulmaktadır. B hücrelerinin IgE izotipini oluşturmak üzere değişimi, iki sinyale bağlıdır. İlk sinyal IL-4 veya IL-13 moleküllerinin B hücreleri üzerindeki reseptörlerine bağlanması ile başlatılır. IL-4 ve IL-13 reseptörleri ortak alfa zincirini ve aynı sinyal transdüksiyon yolunu (STAT-6) paylaşırlar [75]. İkinci sinyal ise, B hücreleri üzerinde yer alan CD40'ın T hücreleri üzerinde yer alan CD40 ligandına bağlanması ile başlar. Diğer ligand-reseptör çiftlerinin etkileşimleri (CD28 ve B7, CD80 ve CD86 arasındaki etkileşimler) B hücrelerinin T hücre tarafından aktivasyonunu arttırmaktadır [85].



Şekil 2. CD4+ T Hücrelerin Farklılaşması ve CD4+ T Hücre Alt Grupları

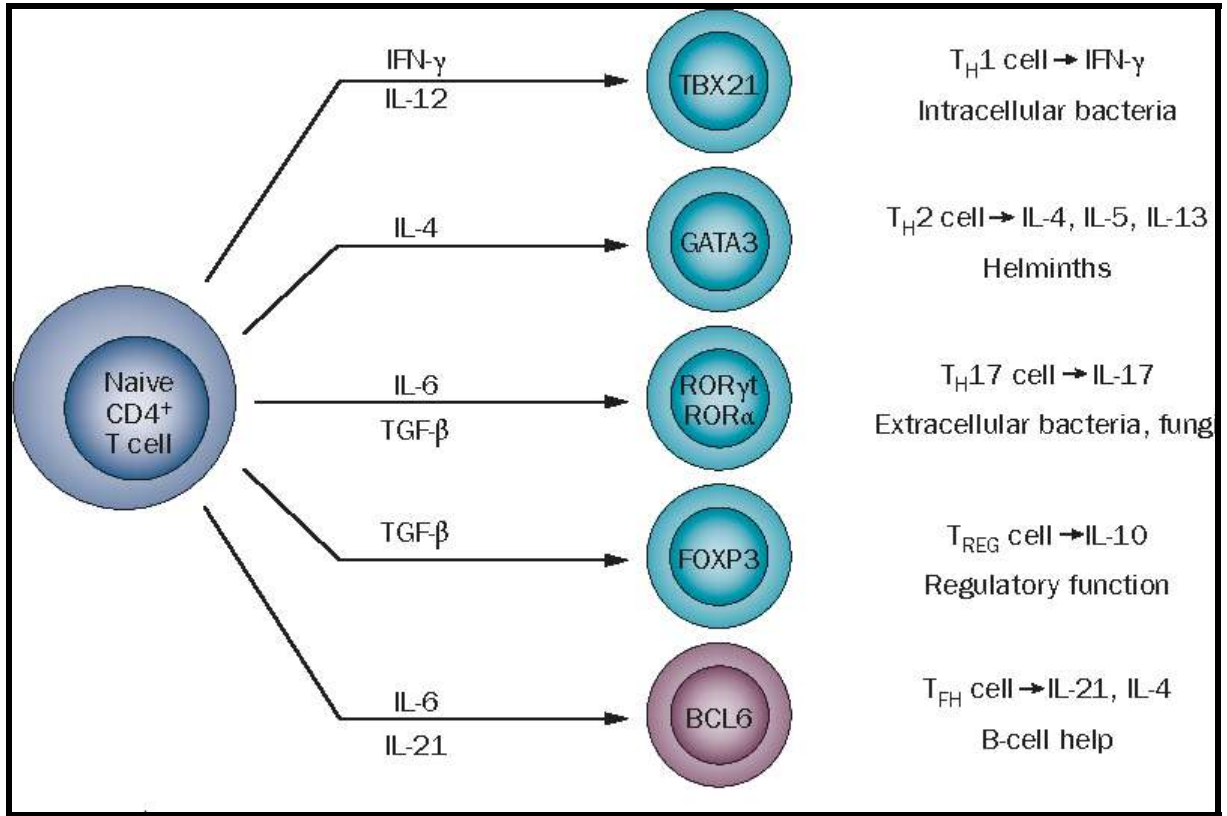
g. T Lenfositler

T lenfositler salgıladıkları çok çeşitli sitokinler aracılığı ile reaksiyon bölgesine eozinofil infiltrasyonuna ve mast hücrelerinden mediyatörlerin salgılanmasına yol açarak, enflamasyonun koordinasyonunu gerçekleştirmektedirler. Yardımcı T hücreleri (CD4+) başlangıçta iki ana gruba ayrılmıştır. Basitçe Th1 (T helper 1) hücreleri, hücresel savunma mekanizmaları için gerekli olan IL-2 ve interferon-gama (INF- δ) üretirler. Bunun aksine Th2 (T helper 2) hücreleri allerjik enflamasyona neden olan sitokinleri (IL-4, 5, 6, 9 ve 13) üretirler. Ayrıca iki tip hücre arasında çapraz inhibisyon söz konusudur. Th1 tip sitokinler Th2 tip sitokinlerin üretimini inhibe ederler. Bunun tersi de geçerlidir [86-88].

Çeşitli gözlemler allerjik enflamasyonun Th2 hücreler tarafından oluşturulduğu hipotezini desteklemektedir. Th2 tip sitokinlerden IL-4, Th2 tip hücrelerin ömrünü uzatır; IL-4 ve IL-13 B hücrelerde IgE sentezi için izotip

kaymasına IL-3, IL-9 ve IL-13 mast hücre farklılaşması ve olgunlaşmasına neden olur. IL-3, IL-5 ve granülosit makrofaj uyarıcı faktör (GM-CSF) eozinofillerin olgunlaşmasını uyarırken ömürlerini de uzatır; IL-3 ve GM-CSF bazofilleri enflamasyon yerine çeker [89].

Th2 Hücreler: Alerjik enflamasyonda merkezi rol üstlenen hücre grubu Th2 lenfositlerdir. Doğal T lenfositlerin Th2'ye farklılaşmasında ve Th2 sitokinlerin sentezlenmesinde GATA3 (GATA binding protein 3) transkripsiyon faktörü ve IL-4 varlığı belirleyicidir. Th2 hücrelerden salınan IL-4 ve IL-13 B hücrelerinden IgE yapımını, IL-5 kemik iliğinde eozinofil farklılaşmasını, IL-4 ve IL-3 ile birlikte mast hücrelerini uyararak alerjik enflamasyonu yönetir [89]. Th2 sitokinler astım ve diğer alerjik hastalıkların patogeneğinde yer alan efektör mediatörlerdir; akut alerjik reaksiyonlar Th2 sitokinlerin dokuya infiltrasyonu ile karakterizedir. Astımlı hastaların bronkoalveolar lavaj sıvılarında IL-3, IL-4, IL-5 ve GM-CSF mRNA'sı içeren hücrelerin sayısı, normal bireylerden alınan bronkoalveolar lavaj sıvılarındaki hücre sayısından daha fazladır [90]. Semptomatik alerjik astımlı ve alerjik olmayan astımlı hastalardan sağlanan bronkoalveolar biyopsi örneklerinde IL-4 ve IL-5 mRNA oranlarında artış söz konusudur [91].



Şekil 3. CD4⁺ T Hücrelerin Farklılaşması

T Regulator Hücreler: T regülatör (Treg) hücreler hem allerjik hastalıkların hem de otoimmün hastalıkların ortaya çıkışında kritik rolü olan hücrelerdir. Regulator T hücrelerin hem Th1 hem de Th2 enflamasyonu sınırlandıran etkileri vardır. Treg hücreleri CD4⁺CD25⁺ yüzey moleküllerini ve IL10 ve TGF- β gibi baskılayıcı özelliği olan sitokinleri eksprese etmektedirler [92]. FOXP3 (forkhead box/winged-helix) CD4⁺CD25⁺ Treg hücreleri için transkripsiyon faktörüdür ve bu hücrelerin gelişimini ve fonksiyonlarını düzenlemektedir. Treg hücrelerindeki eksiklik Th2 hücrelerin kontrolsüz gelişimine yani allerjik enflamasyonun ortaya çıkmasına neden olur. Başarılı bir immünoterapi ile Treg hücrelerin sayısı artmakta ve sentezledikleri IL10 ve TGF-b ile allerjik enflamasyon kontrol altına alınmakta ve uzun dönemde antijene özgü bir tolerans gelişmektedir [93].

Tablo 5. Alerjik İnflamasyonda Görev Alan Hücreler ve Aktivasyon Mekanizmaları

Hücre adı	Epitel hücreleri	Dendritik hücreler	Mast hücre, bazofiller	Eozinofiller	Th1	Th2	Th9	Th17	Th22	Treg	B Hücre
Matürasyon ve farklılaşma sinyalleri		GM-CSF TSLP, IFN- γ IL-10, IL-12	IL-4, IL-5 IL-9	IL-3, IL-5 GM-CSF	IL-12 IFN- γ	IL-4	IL-4 TGF- β	TGF- β , IL-6 IL-21, IL-23	TNF- α IL-6	TGF- β IL-10	IL-4 IL-9 IL-13
											
Salgılanan mediatörler	IL-8 TGF- β GM-CSF RANTES PDGF IL-33	IL-4 IL-10 IL-12 IL-1 β TNF- α IFN- α , β , γ	Histamin, Triptaz Kimaz Prostaglandinler Lökotrienler PAF TNF- α , IFN- γ , IL-3, IL-4, IL-5, IL-13,	LTC $_4$, PAF, IL-4, IL-5, GM-CSF Eotaksin-1 EPO, ECP MBP	IFN- γ TNF- α TNF- β	IL-4 IL-5 IL-13	IL-9	IL-17 IL-17F IL-21 IL-22 IL-8	IL-22	IL-10 TGF- β	IgE IgG IgA
Fonksiyonu	-Alerjen ve mikropların dokuya geçişinin engellenmesi -Dendritik hücrelerin aktivasyonu -Doğal bağışıklık hücrelerinin uyarılması	-Antijenlerin T hücrelere sunumu -T hücre farklılaşması -Toleransın indüklenmesi	-Alerjik inflamasyonun başlatılması -Lipid mediatörlerin salınımı -Doku zedelenmesi -Remodelling	-Alerjik inflamasyon -Eozinofilik inflamasyon -Lipid mediatörlerin salınımı -Doku hasarı -Remodelling	-Hücre içi patojenlerin eliminasyonu -Hücrelerin apoptozu -Epitelin dökülmesi	-Alerjik inflamasyon -Eozinofilik inflamasyon -IgE yapımının uyarılması	-Mukus üretimi -Doku inflamasyonu	-Hücre dışı patojenlerin eliminasyonu -Kronik nötrofilik inflamasyon	-Doku inflamasyonu	-Efektör hücrelerin baskılanması -IgE üretiminin baskılanması -IgG ve IgA üretiminin artırılması -Mukus üretiminin baskılanması	-Antikor yapımı

2.1.4.3. Astımlı Hasta Hava Yolunun Yapısal Elemanları

Yapısal hücreler de inflamatuvar mediyatörler üretirler.

a. Havayolu Epitel Hücreleri

Normalde havayolu epiteli son derece düzenli ve geçirgen olmayan bir bariyerdir. Ancak astım hastalarında epitelin bariyer fonksiyonunun bozulmasıyla epitel frajil hale gelir. Bu nedenle permeabilite artar ve çok daha fazla iritanın penetrasyonuna neden olur [94].

Hava yolu epiteli inflamasyonda en önemli yapı olarak yerini almaktadır. Bronş epitel hücrelerinin antijen sunumunda çok önemli olan MHC sınıf II antijenlerini eksprese ettiği gösterilmiştir [95]. Bu nedenle bu hücreler antijen sunan hücre (APC) özelliği taşırlar.

Astımda hava yolu epiteli kronik bir yara sürecine girmekte, yarayı iyileştirme çabası ile pek çok sitokin ve büyüme faktörü salgılamaktadır. Epitel tamirinde temel büyüme faktörü olan epidermal growth faktör (EGF) stimülasyonu, mukus salgılayan bir fenotipe ve nötrofilleri içeren bir inflamatuvar yanıt değişikliğine neden olabilir, bu da daha kronik ve ağır astımın özellikleridir. Epitelden ayrıca nötrofilleri ortama çeken diğer kemokinler, platelet-derived growth factor (PDGF), fibroblast growth factor (FGF), transforming growth factor (TGF- β) gibi fibroblast ve düz kas üzerinde aktif olan pek çok büyüme faktörü salgılanır. TGF- β 'nın salınımı, hava yolu yeniden yapılanmasına gidecek süreçte temeldir[96].

b. Havayolu Düz Kas Hücreleri

Bronş epitel hücrelerine benzer inflamatuvar maddeler salgılayarak patogeneizde rol alırlar [97].

c. Endotel Hücreleri

Bronş epitel hasarı sonrası subepitelyal tabakada anjiyogenez artar. Bronşiyal dolaşımdaki endotel hücreleri, dolaşımdan havayoluna inflamatuvar hücreleri taşıyarak burda birikmesine yol açar [98].

d. Fibroblastlar ve Miyofibroblastlar

Proteoglikan ve kollojen gibi bağ dokusu elemanlarını üretir. Hava yolunun yeniden şekillenmesinde (remodelling) görev alırlar.

e. Hava Yolu Sinirleri

Hava yollarında bulunan tetikleyiciler tarafından kolinerjik sinirler uyarılır, bunun sonucunda mukus sekresyonunda artış ve hava yollarında daralma meydana gelir.

2.1.4.4. Astımlı Hasta Hava Yolu İnflamatuar Mediyatörler

Alerjik inflamasyonda birçok farklı mediyatör rol almaktadır ve bunların her birinin birden fazla etkisi vardır. İnflamatuar mediyatörler arasında sitokinler ve kemokinlerin alerjik inflamasyonda belirleyici ve önemli rolleri vardır.

a. Kemokinler

Kemokinler, kemoatraktif sitokinler olarak da bilinirler. Birçok kemokin alerjik inflamasyonun ortaya çıkmasında ve devamında farklı roller üstlenmektedir. Bu roller arasında; hücrelerin inflamasyon bölgesine toplanmalarının sağlanması, inflamatuvar hücre aktivasyonu, hematopoez, dentritik hücrelerin regülasyonu, T hücre immün cevaplarının düzenlenmesi sayılabilir.

b. Sisteinil Lökotrienler

Bronkokonstrüktör mediyatördür ve inflamatuvar yanıtın başlamasında görev alırlar (proinflamatuvar). Mast hücreleri ve eozinofillerden salgılanırlar. Baskılandıkları zaman astım semptomlarında iyileşmenin izlendiği tek mediyatördür [99].

c. Histamin

Havayolları üzerine en önemli etkisi bronkokonstrüksiyondur [100]. Ayrıca kapiller geçirgenlikte artışa neden olur ve mukus sekresyonunu uyarır. Eozinofillerin kemotaksisi ile inflamasyonda görev alır [101].

d. Nitrik Oksit (NO)

Güçlü bir vazodilatatördür. Akciğerlerde nitrik oksit düşük konsantrasyonlarda düz kas gevşetici etkiye neden olur ve non-adrenerjik, non-kolinerjik sinir sistemi için nörotransmitter fonksiyonu görür. Yüksek konsantrasyonlarda ise inflamatuvar bir mediyatör olarak etki eder. Astımlılarda ekshale NO (FeNO), eozinofilik hava yolu inflamasyonunun noninvaziv bir biyobelirteci olarak kullanılmaktadır [102]. FeNO ölçümü astım tanısında ve tedavinin etkililiğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır [103].

e. Prostaglandin D2

Başlıca mast hücrelerinde salınır ve bronkokonstrüksiyona neden olan bir mediyatördür.

2.1.5. Astım Kliniği

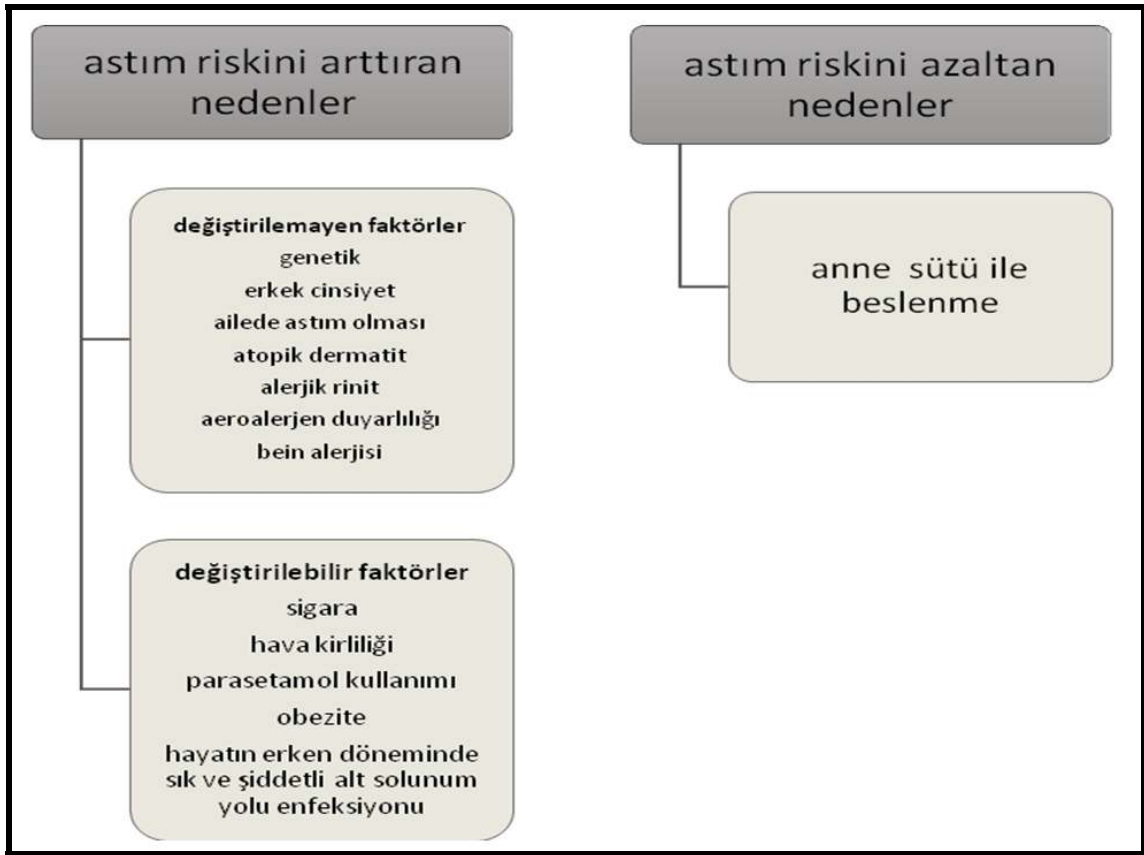
Astımın klinik bulguları hava yollarında daralma olup olmamasına göre değişkenlik gösterir. Havayollarında daralma olduğunda genellikle kuru öksürük, nefes darlığı, hırıltı, hışıltı yani vizing ve göğüste baskı hissi olabilir. Ancak bu belirtiler astım dışında başka hastalıklarda da olabilir. Astımı destekleyen özellikler; belirtilerin tekrarlayıcı olması, nöbetler halinde gelmesi, sıklıkla gece semptomlarının olması veya sabaha karşı ortaya çıkması, mevsimsel değişkenlik göstermesi ve semptomların kendiliğinden veya ilaçla düzelmesidir.

Respiratuvar belirtiler solunum yolu enfeksiyonları, inhalen alerjen maruziyeti, egzersiz ve hiperventilasyon, hava yolu iritanları ve soğuk/kuru hava ile tetiklenebilir.

Çocukluk çağı astımı, tekrarlayan solunum yolu obstrüksiyonu atakları ve tetikleyici faktörlere karşı hava yollarında aşırı duyarlılık ile karakterize bir hastalıktır. Astımın en önemli özelliği hava yollarında geri dönüşlü obstrüksiyona neden olmasıdır. Obstrüksiyon sonucu büyük hava yollarında

türbülant akım meydana gelir ve türbülant akım osilasyona neden olarak ‘vizing’ olarak isimlendirilen yüksek perdeli, tiz, polifonik, ısıklık benzeri bir ses oluşturur.

Vizing çocukluk çağında sık karşılaşılan bir yakınma ve astımın en yaygın bulgusu olmasına rağmen astıma özgü bir ses değildir. Özellikle süt çocukluğu döneminde vizing duyulan her çocuğa astım tanısı koymak doğru bir yaklaşım değildir (Tablo 6). Vizing prevelansının yaşla birlikte azalması ve astım tanısının yaşla birlikte artması da bunu doğrulamaktadır.



Şekil 4. Tekrarlayan Hışıltısı Olan Çocuklarda Astım Gelişme Riskini Arttıran ve Azaltan Faktörler

Tablo 6. Modifiye Astım Prediktif İndeksi

MAJOR KRİTERLER	MİNÖR KRİTERLER
☐ 	☐ 
☐ Anne veya babada doktor tanıli astım	☐ Besin alerjisi
☐ Doktor tanıli atopik dermatit	☐ Soğuk algınlığı olmadan hışıltılı olması
☐ En az bir aeroalerjen duyarlılığı	☐ Periferik kanda eozinofili (>%4)

3 veya daha fazla hışıltılı atağı ile birlikte 1 majör veya 2 minör kriter olması pozitif kabul edilir.

2.1.6. Tanı

Astım tanısı genellikle öykü, fizik muayene ve spirometrik testler ile konulmaktadır. Ama astım atak olmadığı dönemde tamamen semptomsuz olabileceği için astım tanısı gözden kaçabilir.

2.1.6.1. Öykü

Tanı için klinik öykü ve iyi alınmış anamnez oldukça yararlıdır. Bununla birlikte, semptomların tipik olmadığı hastalarda sadece anamnez ile tanı koymak güçtür ve tanısal testlere ihtiyaç duyulabilir. Tanısal testlerin pozitif olması tanıyı destekler ancak negatif olması tanıyı dışlamaz.

Tanı, nöbetler halinde gelen nefes darlığı, hışıltılı solunum, öksürük ve göğüste sıkışma hissi gibi semptomların varlığı ile konur [104]. Semptomların gün içinde veya mevsimsel değişkenlik göstermesi, sis, duman, çeşitli kokular veya egzersiz gibi nedenlerle tetiklenmesi, geceleri artış olması ve uygun astım tedavilerine yanıt vermesi astım tanısını destekler [105].

Hastanın çocukluk çağında egzema, besin allerjisi veya rinit/astım hikayesinin olması erişkin dönemde astım gelişimi ile ilişkili olması nedeniyle tanıyı destekler [106]. Ailede astım öyküsünün bulunması ve atopik hastalıkların varlığı tanıyı koymaya yardımcı olan diğer özelliklerdir [57].

2.1.6.2. Fizik Muayene

Hasta semptomatik değilse solunum sistemi muayenesi normal bulunabilir fakat fizik muayenenin normal olması astım tanısını dışlamaz. Derin inspirasyondan sonra öksürük gelişmesi, hava yolu duyarlılığının indirekt göstergesidir ve astımı düşündürür. Ataklar sırasında ekspiryumda uzama, ronküs ve vizing duyulabilir, solunum sesleri azalmış olabilir. Sekresyonlara bağlı ral duyulabilir. Ağır ataklarda solunum sıkıntısının süresine ve ağırlığına göre burun kanadı solunumu, subkostal, interkostal, suprasternal çekilmeler olabilir, vizing hem inspiryumda hem ekspiryumda duyulabilir. Eğer çok ağır bir ataksa solunum sesleri duyulmayabilir, sessiz akciğer olabilir. Ciddi astım ataklarında atağın ciddiyetini gösteren siyanoz, uykuya meyil, konuşma güçlüğü, taşikardi, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve gibi diğer fizik muayene bulguları gözlenir [105, 107].

Tablo 7. Vizing Duyulan Çocukların Öyküsünde Astım Düşünülmesine Yönelten Özellikler (GINA)

• Sık vizing atağı geçirilmesi (ayda birden fazla)
• Semptomların ataklar halinde ve tekrarlayıcı olması
• Öksürük semptomunun özellikle geceleri ya da sabaha karşı olması veya artması
• Egzersiz veya oyundan sonra öksürük ya da vizing olması
• Viral enfeksiyonlar dışındaki dönemde de gece öksürüğünün olması
• Vizing epizodlarında mevsimsel değişkenlik olması
• Alerjenle veya iritan maddelerle karşılaştıktan sonra öksürük veya vizing olması
• Üst solunum yolu ile ilgili semptomların 10 günden uzun sürmesi ve üst solunum yollarından alt solunum yollarına inmesi
• Semptomların 3 yaşından sonra da devam etmesi
• Astım tedavisinden sonra semptomlarda düzelme görülmesi

2.1.6.3. Laboratuvar Testleri

Astım tanısı için yapılan radyolojik görüntüleme, tam kan sayımı, serum total veya spesifik IgE ölçümleri, alerji deri testleri, bronş provokasyon testleri, solunum fonksiyon testleri (SFT) gibi tanısal testler astıma özgü olmayıp genel olarak tanı ve ayırıcı tanı için kullanılır.

a. Radyolojik Görüntüleme

Astımlı çocuklarda çekilen akciğer grafisi genellikle normaldir. Hastalığın şiddeti arttıkça akciğerde havalanma artışı sonucu oluşan diyafragmalarda ve kostalarda düzleşme, göğüs ön-arka çapında artma, mukus tıkaçlarına bağlı segmental atelektaziler ve inflamasyona bağlı peribronşiyal kalınlaşma gibi non-spesifik bulgular görülebilir. Akciğer grafisi genellikle astım tanısı koymak için değil daha çok yabancı cisim aspirasyonu, pnömoni ve tüberküloz gibi diğer akciğer hastalıklarını ekarte etmek için kullanılır. Ataklar sırasında atelektazi,

pnömotoraks, pnömomediastinum gibi komplikasyonları belirlemek için de görüntülemekten faydalanılabilmektedir [108].

b. Tam Kan Sayımı

Astım şüphesi olan çocuklarda yapılan tam kan sayımında eozinofil sayısının yüksek olması her zaman alerjik hastalığa işaret etmez, alerjik hastalık varlığında da her zaman eozinofili gözlenmeyebilir. Bu yüzden eozinofilinin tanısal değeri yüksek değildir. Ancak infeksiyon ve immün yetmezlik ayırıcı tanısında da tam kan sayımı önemlidir.

c. Alerji Deri Testleri

Astım tedavisinde duyarlı olunan alerjiden korunma tedavinin en önemli basamağıdır. Bu yüzden astım şüphesi olan her çocuğa mutlaka alerji deri testi yapılmalıdır. Ancak deri testleri mutlaka klinik öykü ile birlikte değerlendirilmelidir [108]. Deri prik testi; spesifik IgE antikorlarını tespit eden en duyarlı, kolay uygulanan, çabuk sonuçlanan yöntemdir. Süt çocukları ve küçük çocuklarda histamin ve alerjenlerle deri yanıtı düşük olduğu için test negatif sonuçlanabilir [109]. Ancak aeroalerjen duyarlılığının doğumda olmadığı ve yaşla birlikte geliştiği gerçeği göz önüne alındığında ilk 2 yaşta aeroalerjenler ile deri testinin rutin olarak gerekmediği hatırlanmalıdır [110].

d. Total ve Spesifik IgE

Serum total IgE yüksekliği alerjik hastalıklarda yüksek olabileceği gibi, paraziter hastalıklar gibi alerji dışı hastalıklarda da yüksek olabilir. Spesifik IgE ölçümleri pahalı testler olduğu için deri testinin yapılamadığı durumlarda tercih edilmelidir [108]. Deri prik testi spesifik IgE ölçümünden daha değerlidir.

e. Bronş Provokasyon Testleri

Bronş hiperreaktivitesi (BHR), astım tanısının tam konulamadığı zamanlarda veya akademik çalışmalarda bronş provokasyon testleriyle ölçülür. Bu testler histamin, adenozin, metakolin, protoglandin gibi farmakolojik ajanlarla ya da soğuk hava, egzersiz, hipertonic ya da hipotonik salin inhalasyonu gibi fiziksel uyaranlar kullanılarak yapılabilir. Test sırasında başlangıca göre FEV1'de %15-%20 lik düşüşü sağlayan nokta saptanırsa BHR tansı konulur [111]. Bu testinin negatif olması astım tanısını ekarte etmede yardımcıdır ancak pozitif olması her zaman astım tanısı koydurmaz, hasta klinik ile birlikte değerlendirilmelidir.

f. Solunum Fonksiyon Testi (SFT)

Astım tanı ve takibinde en sık kullanılan SFT zorlu akım hızlarının ölçülmesidir. Zorlu akım hızları spirometri adı veren cihazlarla ölçülür. Ölçüm için derin bir inspiriyum ve sonrasında zorlu bir ekspiriyum yapılması gerektiğinden genellikle 5 yaş üzeri çocuklarda yapılabilir.

Solunum fonksiyon testleri yapılmadan önce hastaların boy ve kiloları ölçülmeli, yaş, cinsiyet ve ırkları kaydedilmelidir. Bu değişkenlere göre sağlıklı kişilerden elde edilen normal spirometrik sonuçların bulunduğu referans tablolar oluşturulmuştur. Spirometri testi sırasında en sık 5 parametre kullanılır (Tablo 8).

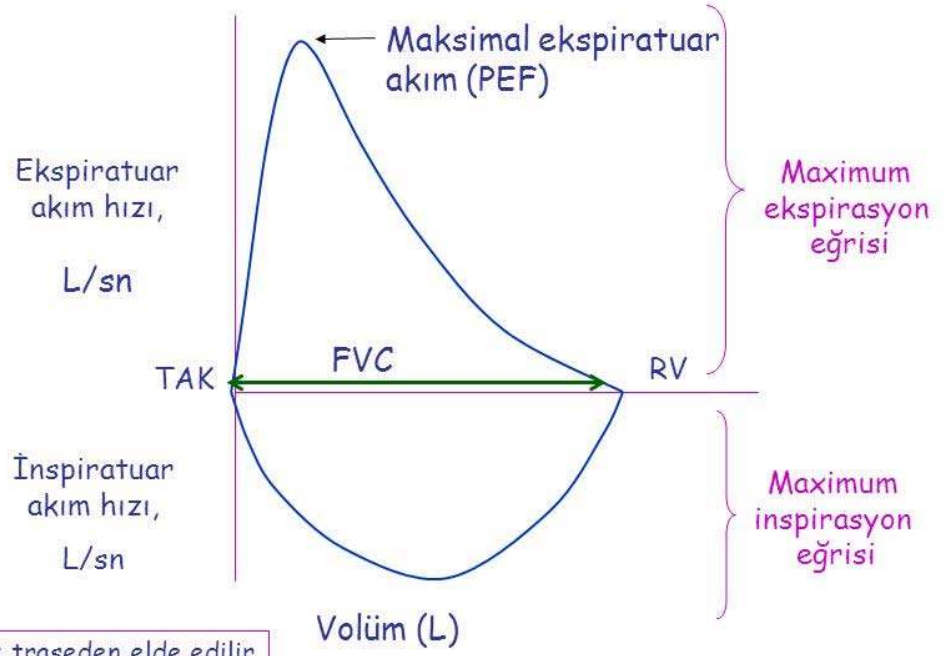
Tablo 8. Spirometri Değerlendirilmesinde En Sık Kullanılan Değişkenler

Değişken	Açıklama	Normal değer
PEF (litre/saniye)	Peak Expiretory Flow/Ekspiriyum tepe akımı Büyük hava yollarını gösterir.	≥%80
FEV1 (litre)	Forced Expiretory Volume / zorlu ekspiriyumun 1.saniyesinde çıkarılan hava hacmi. Büyük ve orta hava yollarını gösterir.	≥%80
FVC (litre)	Forced Vital Capacity/ Zorlu ekspiriyumun tamamında çıkarılan hava hacmi Büyük ve orta hava yollarını gösterir.	≥%80
FEV1/FVC (%)	FEV1'in FVC'ye oranı. Obstrüksiyon varlığının en önemli göstergesidir.	0,8
FEF 25-75 (litre/saniye)	Ekspiriyumun %25-75'i arasındaki akım hızı Orta ve küçük hava yollarını gösterir.	≥%70

Hastaya bir ölçüm için en fazla 8 kez manevra yaptırılmalıdır. Sekizden fazla manevra bronkospazma neden olabilir. Testin kabul edilebilmesi için birbirleriyle uyumlu en az üç ölçüm olmalıdır. Bu üç ölçümde FEV ve FVC farkları %5 den az olmalıdır. İnspiriyum sonrası hemen ekspiriyum başlamalıdır ve ekspiriyum en az altı saniye sürmelidir. Kabul edilebilir üç testi olan hastalarda en yüksek PEF değeri olan test veya FEV1 ve FVC toplamı en yüksek olan test seçilir.

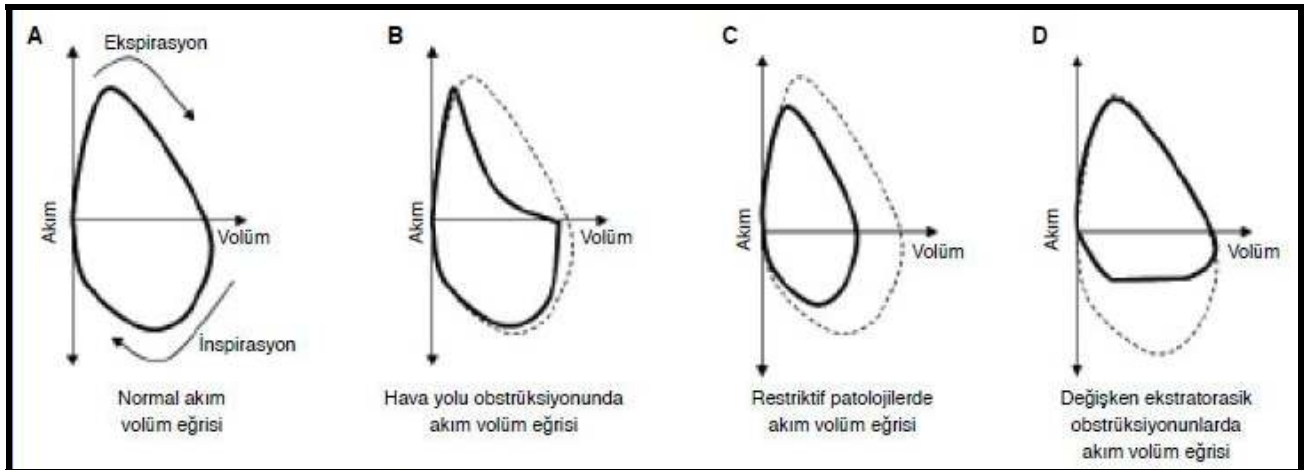
Genellikle değişkenlerin değerlendirilmesinde akım/volüm eğrileri tercih edilmektedir (Şekil 5,6).

Maksimal akım- volüm halkası



*(TAK: total akciğer kapasitesi, RV: rezidüel volüm)

Şekil 5. Akım Volüm Eğrisi



Şekil 6. Spirometri ile Elde Edilen Akım/Volüm Eğrileri

Astımdaki obstrüksiyonun en önemli özelliklerinden biri geri dönüşümlü (reversibl) olmasıdır. Reversibl bir obstrüksiyon olup olmadığı sipirometri ile değerlendirilebilir. Bunun için hastaya ilk ölçümden sonra 200-400 mikrogram salbutamol veya 500 mikrogram terbutalin inhalasyonu yaptırılır ve 15 dakika sonra FEV1 veya FVC tekrar ölçülür. FEV1 değerinde başlangıca göre %12 veya 200 ml artış veya PEF değerinde %20 artış tespit edilirse reversibl obstrüksiyon olarak değerlendirilir. Bu test erken reversibilite testi olarak isimlendirilir. İlk testten sonra hasta 5 veya 7 gün 1-2 mg/kg/gün (maksimum 60 mg/gün) metilprednisolon kullandığında FEV1' de başlangıca göre değişim olup olmadığına bakılır ve bu test geç reversibilite testi olarak isimlendirilir [112].

2.1.7. Ayırıcı Tanı

Viral veya bakteriyel etkenlerin neden olduğu akut bronşitler alt hava yollarını tutarak öksürük ve hışıltılı solunuma yol açabilir. Semptomlar akut evreden sonra hafiflemekle beraber 3 aya kadar devam edebilir. Yakınmaların tekrarlayıcı karakter göstermemesi ve uzun sürmemesi ile astımdan ayrılır.

Üst solunum yolu infeksiyonlarından sonra görülen hava yolu aşırı duyarlılığı öksürüğe neden olabilir. Öncesinde infeksiyon öyküsünün olması ve genellikle 3 aydan uzun sürmemesi ile astımdan ayrılır.

Kronik sinüzit, postnazal akıntı, gastroözofageal reflü, ACE (angiotensin converting enzyme) inhibitörü kullanımı gibi astım ile beraber veya ayrı olarak bulunabilen patolojiler tekrarlayıcı öksürük semptomu nedeniyle, öksürükle seyreden astım türü ile karışabilirler. Ayrıntılı bir anamnez, spirometre, PEF takibi, erken ve geç reverzibilite testleri ile ayırıcı tanı yapılır [105].

Vokal kord disfonksiyonu, vokal kord paralizi, larenks, trakea ve ana karinada bronş tümörleri, lenfoma, yabancı cisimler, larenks disfonksiyonu, bronkopulmoner displazi, bronş tüberkülozu astıma benzer semptomlara yol açar. Yakınmaların kalıcı ve ilerleyici oluşu ve tedaviyle reverzibilite göstermemesi nedeniyle astımdan ayrılır. Bu hastalıklardan şüphelenildiğinde bilgisayarlı tomografi ve bronkoskopi endikasyonu doğar [105].

Sol kalp yetersizliği sırasında gelişen hışıltı, nefes darlığı ve öksürük kardiyak astım olarak yanlış adlandırılmaktadır. Eforla dispne ve gece semptomlarının her iki hastalıkta da görülüyor olması teşhisi güçleştirmektedir [33]. Ayrıntılı anamnez, fizik inceleme, spirometri, akciğer grafisi, EKG (elektrokardiyografi) ve EKO (ekokardiyografi) incelemeleri ile ayırıcı tanı yapılır.

Tablo 9. Astım Tanılı Yetişkinlerde, Adölesanlarda ve 6-11 Yaş Arası Çocuklarda Ayırıcı Tanı

Yaş	Hastalık	Semptom
6-11 yaş	Kronik havayolu öksürük sendromu	Hapşırma, kaşıntı, burun tıkanıklığı
	Yabancı cisim aspirasyonu	Ani başlangıçlı semptomlar, tek taraflı hışıltı
	Bronşiektazi	Rekürren enfeksiyon, produktif öksürük
	Primer siliyer diskinezi	Rekürren enfeksiyon, produktif öksürük, sinüzit
	Konjenital kalp hastalığı	Kardiyak üfürüm
	Bronkopulmoner displazi	Preterm doğum öyküsü
	Kistik fibrozis	Aşırı öksürük, mukus tıkaçı, GIS semptomları
12-39 yaş	Kronik havayolu öksürük sendromu	Hapşırma, kaşıntı, burun tıkanıklığı
	Vokal kord disfonksiyonu	Dispne, inspiratuar hışıltı
	Hiperventilasyon, disfonksiyonel nefes alma	Baş dönmesi, parestezi
	Bronşiektazi	Rekürren enfeksiyon, produktif öksürük
	Kistik fibrozis	Aşırı öksürük, mukus tıkaçı
	Konjenital kalp hastalığı	Kardiyak üfürüm
	Alfa 1-antitripsin eksikliği	Nefes darlığı, erken amfizem, aile öyküsü
	Yabancı cisim aspirasyonu	Ani başlangıçlı semptomlar

2.1.8. Sınıflandırılma

Astım sınıflandırılması daha önce hastalığın şiddeti temel alınarak yapılmış, semptomların sıklığı, bronkospazmın derecesi ve solunum fonksiyon testlerine göre intermittan, hafif, orta ve ağır persistan olmak üzere sınıflara ayrılmıştır (Tablo 10) [113].

Artık günümüzde uluslararası rehberlerin ışığında tedavi altındaki astımlı hastalarda, şiddet sınıflaması yerine kontrol sınıflaması (Tablo 11) kullanılması

ve halen ilaç kullanmakta olan hastalarda tedavinin bu kontrol basamaklarına göre belirlenmesi önerilmektedir.

Tablo 10. Tedavi Öncesinde Klinik Bulgulara Göre Astım Şiddetinin Belirlenmesi

<i>Astım şiddeti</i>	<i>Tedavi Öncesi Klinik Bulguları</i>	<i>Akciğer Fonksiyonları</i>
İntermittan	• Semptomlar haftada en çok 1-2 kez • Nokturnal semptomlar ayda 2 'den seyrek • Alevlenmeler arası semptomsuz	• PEF >%80 • PEF değişkenliği <%20
Hafif Persistent	• Semptomlar, haftada 2'den fazla, hergün değil • Nokturnal semptomlar, ayda 2'den sık • Semptomlar aktivite ve uykuyu etkileyebilir	• PEF %80 • PEF değişkenliği, %20-30
Orta Persistent	• Hergün semptomlu • Semptomlar günlük aktiviteyi etkiler • Nokturnal semptomlar, haftada 2'den sık • Hergün β_2-agonist kullanmayı gerektiren semptomlar	• PEF %60-80 • PEF değişkenliği, >%30
Şiddetli	• Alevlenmeler sık • Semptomlar devamlı • Nokturnal ataklar sık • Fiziksel aktivite kısıtlı	• PEF %60'ın altında • PEF değişkenliği, >%30

Tablo 11. Astım Kontrol Düzeyleri (GINA 2011)

Astım kontrol düzeyleri			
	Kontrol altında (Aşağıdakilerin tümünün karşılanması)	Kısmen kontrol altında (Herhangi birinin bulunması)	Kontrol altında değil
Gündüz Semptomları	Haftada ≤ 2 kez yada yok	Haftada 2 kezden fazla	Bir haftada kısmen kontrol altında olan astım özelliklerinden 3 yada daha fazlasının bulunması
Aktivitelerin kısıtlanması	Yok	Varsa	
Gece semptomları/uyanmaları	Yok	Varsa	
Rahatlatıcı ilaç gereksinimi	Haftada ≤ 2 kez ya da yok	Haftada 2 kezden fazla	
Solunum fonksiyonları (PEF ya da FEV1)	Normal	Beklenen yada biliniyorsa en iyi kişisel değerin ($< \%80$ 'i)	
Alevlenmeler	Yok	Yılda bir kez yada daha fazla	Haftada 1 kez

2.1.9. Tedavi

Astım tedavisinin en etkili şekilde yapılabilmesi için tüm dünyada tedavi rehberleri geliştirilmiştir. En yaygın kullanılanı GINA (Global Initiative for Asthma) ve NAEPP (National Asthma Education and Prevention Program). Ülkemizde Toraks Derneği öncülüğü ve Sağlık Bakanlığı ile ulusal astım rehberimiz hazırlanmıştır.

Tedavinin klinik kontrol düzeyine göre belirlenmesi önerilmektedir. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar kontrol edici yani koruyucu ve semptom gideren yani rahatlatıcı ilaçlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Koruyucu ilaçlar günlük ve düzenli olarak kullanılır, esas olarak antiinflamatuvar etkileri yoluyla astımı kontrol altında tutarlar. Bu grupta inhale veya sistemik kortikosteroid, inhale kortikosteroid (İKS) ve uzun etkili beta-2 agonist (LABA) kombinasyonları,

lökotrien modifiye edici ilaçlar, teofilin ve anti-IgE bulunmaktadır. Rahatlatıcı ilaçlar ise ihtiyaç halinde kullanılırlar, hızla etki ederek bronkokonstriksiyonu düzeltirler ve semptom gidericidirler. Bu grupta hızlı etkili beta-2 agonist, inhale antikolinerjikler, kısa etkili teofilin ve sistemik kortikosteroidler yer almaktadır.

İnhalasyon yöntemi için hastanın yaşı, ilacın etkinliği yöntemin uygunluğu ve maliyeti göz önünde bulundurulmalıdır. Ölçülü doz inhale ilaçların (ÖDİ) aracı tüp ile kullanılması nebulizasyon yöntemine tercih edilmelir (Tablo 12). Nebulizerler inhale cihazları kullanmayan çocuklar için uygundur. Ağır akut astım atağında ise nebulizer yöntem tercih edilmelidir [114].

Tablo 12. Astımlı Hastalarda Yaşa Göre Kullanılacak İnhalasyon Yöntemi (GINA)

Yaş	1.Tercih	2.Tercih
0-3	ÖDİ-yüz maskeli aracı tüp	Nebülizer
4-6	ÖDİ-aracı tüp	Nebülizer
6-12	ÖDİ-aracı tüp veya KTİ	Nebülizer
>12	KTİ veya ÖDİ	ÖDİ-aracı tüp

*ÖDİ: Ölçülü doz inhale , KTİ: Kuru toz inhale

2.1.9.1. Kontrol Edici İlaçlar

a. İnhal kortikosteroid (İKS): Astım tedavisinde kullanılan en etkili kontrol edici ilaçtır (Tablo 13). İKS tedavisi kesilirse yaklaşık %25 hastanın altı ay içinde atak geçirme riski vardır [115-117]. İKS kullanmayan hastalar remodelling ve solunum fonksiyon kaybı açısından risk altındadır [118, 119]. İKS ile düşük dozda klinik yanıt alınmaktadır. Daha yüksek dozların kullanılması yan etkiler artırır ancak klinik yanıt açısından çok az etki sağlar [120, 121].

Tablo 13. İKS Eş Değer Dozları (GINA)

	Düşük doz (mikrogram)	Orta doz (mikrogram)	Yüksek doz (mikrogram)
Budesonid	200-400	400-800	>800
Flutikazon propionat	100-200	200-400	>400
Beklametazon dipropionat	100-200	200-400	>400
Siklesonid	80-160	160-320	>320

b. İnhaled kortikosteroid ve uzun etkili beta2-agonist kombinasyonları:

Sadece İKS ile astım kontrol altına alınamıyor ise, tedaviye İKS ve uzun etkili beta2-agonist kombinasyonları ile devam edilebilir. Ayrıca astım daha hızlı kontrol altına alınır ve tek başına İKS kullanımına göre daha düşük bir İKS dozu yeterli olur [122].

c. Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA): Sistenil lökotrien güçlü bir bronkonstrüktördür. LTRA bronkodilatör ve hafif antiinflamatuvar etkisi vardır, solunum fonksiyonlarında düzelme sağlar. Kontrol edici ilaç olarak tek başlarına kullanıldıklarında düşük doz İKS'den daha etkilidir.

d. Teofilin: Etkisi düşük doz İKS'den daha azdır. Düşük doz teofilinin hafif antiinflamatuvar etkisi vardır ve diğerlerine kıyasla daha zayıf bir bronkodilatördür [75, 83-85].

e. Omalizumab: Anti-IgE etkili insan monoklonal antikorudur. Çalışmalarda 5-18 yaş arası etkinliği gösterilmiştir ancak FDA onayı 12 yaş ve üzeri çocuklar içindir [123].

2.1.9.2. Rahatlatıcı ilaçlar

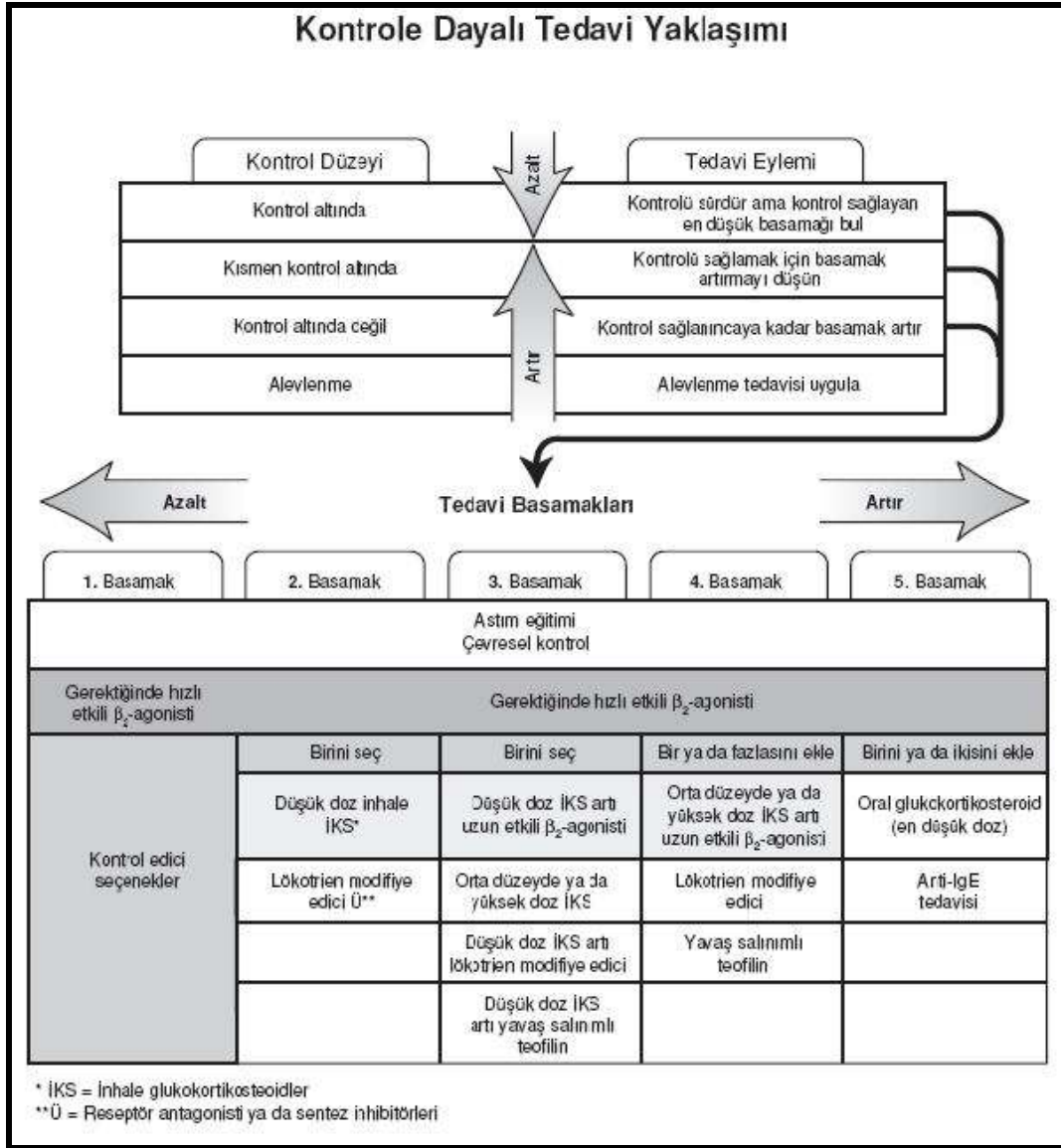
a. Hızlı etkili inhale beta2-agonistler: Beta2-agonistler, hava yolları düz kasları üzerinde bulunan beta2-adrenerjik reseptörleri uyarmaları sonrasında

bronkodilatasyon sağlarlar. Hızlı etkili inhale beta2-agonistler yalnızca gerektiğinde ve gereken en düşük doz ve sıklıkta kullanılmalıdır.

b. Kısa etkili antikolinerjikler: Astımlı hastada tek başına semptom giderici etkisi inhale beta2-agonistler kadar güçlü değildir.

c. Sistemik steroidler: Astım atakları için kullanımı acil başvurularını, hastaneye yatışları, morbiditeyi azaltmakta, acil tedavi sonrası nüksleri engellemektedir. Akut astımda sistemik steroidlerin etkisi 4-6 saat sonra görülmektedir. Semptomlar azaldığında ve akciğer fonksiyonları düzeldiğinde oral kortikosteroid aniden kesilebilir, iki haftadan uzun kullanımda ise azaltılarak kesilir [124, 125].

Tablo 14. Astımda Basamak Tedavisi



2.2. Alerjen Spesifik İmmünoterapi

2.2.1. Tanım

Alerjene karşı cevapsız olan bazı bireylerde immün toleransın sağlanması karmaşık bazı mekanizmalar yoluyla olur. Bu immün toleran durum bireyin genetik yatkınlığı, alerjenin yapısal özellikleri, dozu, bireyin alerjenle karşılaşma süresi ve yolu, bireyin enfeksiyona neden olan veya normal florayı oluşturan, doğal immüniteyi uyarabilen antijenik özelliğe sahip diğer bazı mikroorganizmalarla aynı anda karşılaşması gibi faktörler tarafından etkilenir [126]. Alerjen spesifik immünoterapi (AİT) bu immün toleran durumu alerjik hastalığı olan bireylerde sağlamak amacıyla kullanılmaktadır.

AİT; alerjik rinit, alerjik astım ve venoma bağlı anafilakside etkinliği kanıtlanmış 100 yılı aşkın süredir kullanılmakta olan, altta yatan patofizyolojik mekanizmayı etkileyerek hastalığın seyrini uzun süreler boyunca değiştirebilen bir tedavi şeklidir [6]. Alerjik hastalıkların tedavisinde kullanılan antihistaminikler, lökotrien reseptör antagonistleri, kortikosteroidler, beta 2 reseptör antagonistleri inflamatuvar mediatörlerin ve immün hücrelerin baskılanmasını geçici olarak sağlarken, AİT alerjene karşı normal immüniteyi sağlar ve bu durum uzun süre alıcı olur [7]. Alerjen spesifik immunoterapi (AİT), etyolojiye yönelik olarak hastalığın seyrini değiştirebilecek tek spesifik tedavi yöntemidir. AİT ile immun tolerans oluşturulmaya çalışılmakta ve böylece etkilenen dokularda alerjik inflamasyon baskılanmaktadır.

Günümüzde alerjik rinit ve astıma neden olan aeroalerjenler için deri altına (subkutan immünoterapi-SCIT) ve dil altına (sublingual-SLIT) olmak üzere iki çeşit ve venom alerjenleri için deri altına kullanılmak üzere kullanımı onaylanmış tek çeşit immünoterapi uygulama şekli vardır [127]. Ancak süt, yumurta, yer fıstığı, gibi besinler için ya da polen ev tozu akarı gibi aeroalerjenler için farklı yollarla uygulanan yeni immünoterapi yaklaşımları kullanıldığı ve gelecek vaat eden birçok çalışma yapılmaktadır [126, 128, 129]. AİT duyarlı olunan alerjenin belirli aralıklarla ve giderek artan dozlarda verilmesiyle bu alerjene karşı immüntolerans gelişmesi esasına dayanır.

2.2.2. AİT Endikasyon

Alerjen spesifik immünoterapi pratik parametrelendirmelerine göre (allergen immunotherapy practice parameter)(AIPP) AİT için en önemli koşul, semptomların başlamasından sorumlu alerjene özgü IgE antikorunun serum ölçümü ve /veya deri testi ile varlığının kanıtlanmasıdır[130]. Bu koşula ek olarak AİT başlama kararı, alerjiden kaçınma ve ilaç tedavisinin kombinasyonu ile semptomların yeterince kontrol altına alınamamasına veya ilaçların yan etkilerinin çıkma derecesine bağlıdır. AIPP, kanıtlanmış alerjen spesifik IgE aracılı astım tanısına ek olarak aşağıda belirtilen durumlardan bir veya birkaçının olmasının AİT için endikasyon olarak kabul edilmesini önermektedir [131].

- Farmakoterapi ve çevre eliminasyon önlemlerine zayıf yanıt,
- Farmakoterapinin kabul edilebilir olmayan yan etkileri,
- Uzun dönemde ilaç kullanımından veya ilaç maliyetinden kurtulma isteği,
- Alerjik astımla beraber alerjik rinit olması.

Alerjen spesifik immünoterapi kişiye özel bir tedavidir. Hasta tercihleri göz önünde tutulmalı ve hasta onayı alınmalıdır. AİT başlamadan önce hastalar bir süre farmakoterapi ve eliminasyon önlemlerine uyum açısından izlenmeli, daha sonra AİT düşünülmelidir.

2.2.3. AİT Kontrendikasyon

AİT için rölatif kontrendikasyonlar, hastanın sistemik alerjik reaksiyonun kendisini ve/veya tedavisinde kullanılan ilaçları tolere etmesine engel bir sağlık sorununun olması şeklinde belirtilmektedir. Yine AIPP, astımlı hastalarda, hastanın semptomunun olması durumunda hasta stabil olana kadar AİT başlanmasını önermemektedir [132, 133].

AİT sırasında ciddi reaksiyon için diğer risk faktörleri; doz hataları, beta bloker kullanımı, aşırı duyarlılık, yeni şişe açılması, semptomların alevlendiği durumlarda injeksiyon yapılması şeklinde sıralanabilir [133]. Kontrol altına

alınmamış astım AİT sırasında ciddi reaksiyon gelişmesi yönünden en önemli risk faktörüdür. Bu nedenle AİPP, AİT sırasında gelişen anafilaktik reaksiyonları azaltmak için aşağıda sıralanan önlemlerin alınmasını önermektedir [131].

- Hastanın injeksiyon öncesi sağlık durumunun, özellikle de astımının değerlendirilmesi,
- İnjesiyon öncesi solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi (FEV1 < %70 veya pefmetre ile ölçülen PEF değerinin hastanın bilinen bazal değerinin altında olması) ve düşükse injeksiyonun ertelenmesi.

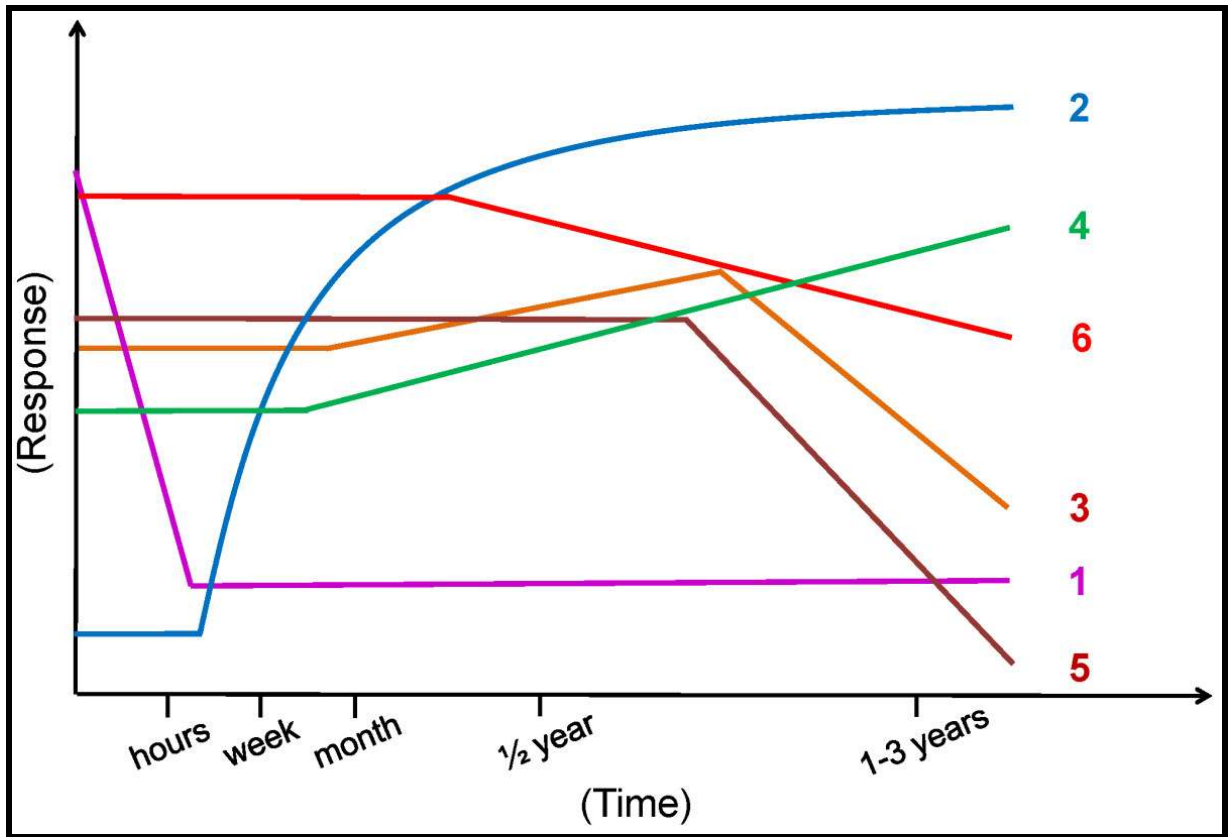
2.2.4. AİT Etki Mekanizması

Alerjik hastalıklarda temel olarak iki immünolojik mekanizma vardır. Erken faz; duyarlanma ile hafıza T ve B hücrelerinin geliştiği faz, geç faz; doku inflamasyonu ve hasarının ön planda olduğu fazdır [134]. Duyarlanma fazı sırasında alerjene özgü interlökin-4 (IL-4) ve IL-13 üreten efektör CD4+ Th2 hücrelerin farklılaşması ve klonal ekspansiyonu gerçekleşir. Bu hücreler B hücreler tarafından alerjene özgü IgE tipinde antikor üretimini uyarır. IgE tipindeki antikorların mast hücre ve bazofil üzerindeki FCεRI'e bağlanması ile duyarlanma tamamlanmış olur [135]. Duyarlanma sonrasında alerjenle tekrar karşılaşma olursa IgE-FCεRI kompleksi ile alerjen arasında çapraz bağlanma olur ve bazofil ve mast hücrelerinden salınan mediatörler nedeniyle klasik erken tip (Tip-1 aracılı) reaksiyonlar görülür. Alerjik hastalıkların gelişimi sırasında efektör Th2 hücreler IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 üretir. Ayrıca IL-25, IL-31, IL-33 gibi sitokinler de Th2 cevabına katkıda bulunur [136]. Bu sitokinler alerjen spesifik IgE üretimi, eozinofil gelişimi, endotel geçirgenliğinin artması, mukus üretimi ve düz kas kasılmasında rol oynar [137]. Bu reaksiyonlar da geç faz immün cevabı oluşturur.

Daha önceki yıllarda alerjik inflamasyonun Th2 hücrelerin Th1 hücrelere üstünlüğünden kaynaklandığı, toleransın da tam tersi mekanizmayla oluştuğu düşünülmekteydi. Fakat günümüzde bu durumdan farklı olarak AİT ile immün tolerans oluşturulması sırasında meydana gelen durumun normal bireylerde alerjen spesifik efektör Th2 ve regülatuar T hücreler (Treg) arasındaki

dengeinin oluşturulması ile olduğu bilinmektedir [138]. Bu dengeinin sağlanması alerjene karşı efektör T ve B hücre cevabında azalma, spesifik antiinflamatuvar antikor izotiplerinin (IgG4) oluşumunda artış, bazofil, eozinofil mast hücreler gibi erken ve geç fazda görev alan hücrelerin fonksiyonlarında azalma yolu ile olur (şekil 8) [139].

Ayrıca son yıllarda venom immunoterapisinde Treg hücrelerin yanısıra interlökin-10 (IL-10) üreten regülatuar B hücrelerin (Breg) de alerjen spesifik immün tolerans gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir [140].



şekil 7. 1- Desensitizasyon etkisi, 2- Treg hücrelerinin indüksiyonu, Th2 hücrelerin supresyonu, 3-Spesifik IgE erken dönemde artış ve geç dönemde azalma, 4-Spesifik IgG4, 5-Tip1 deri testi reaktivitesi, 6-Mast hücre degranülasyonu

Tedavinin başlangıcından sonraki erken dönemdeki etkinliktten mast hücresi ve bazofil desensitizasyonu sorumlu iken, daha sonraki süreçte T ve B hücre yanıtlarının modülasyonu, periferik Treg hücrelerin indüklenmesi ile IL-10

ve TGF- β düzeylerinde artış, allerjen spesifik antikor yanıtlarında değişme (IgE'de azalma, koruyucu tipte blokan IgG4 antikorlarda artış gibi) ve mast hücresi, bazofil ve eozinofil gibi efektör hücrelerin sayısal ve fonksiyonel olarak baskılanması devreye girer. Başarılı bir allerjen-spesifik immünoterapinin esas amacı, allerjik enflamasyonun üstesinden gelebilmek için allerjenle karşılaşıldığında sağlıklı kişidekine benzer T hücre toleransının oluşturulmasıdır [141].

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 koruyucu tipte 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 (Şekil 8) [141].

2.2.5. İmmünoterapi Uygulama Yolları

a. Lokal nazal allerjen spesifik immünoterapi: Lokal nazal immünoterapi (LNİT), ilk defa 1970'lerde tanımlananmış. Alerjen ekstraktlarının nazal kaviteye uygulanma yöntemidir. Lokal istenmeyen etkilere yol açması nedeni ile sublingual immünoterapinin (SLİT) uygulamaya başlanmasıyla terk edilmiştir [142].

b. Oral spesifik immünoterapi: Oral immünoterapi (OİT) uygulama çalışmaları yıllardır solunumsal alerjilerde yapılmasına rağmen sıklıkla besin alerjisi ile ilişkilendirilmektedir. Yavaşça artan dozlarda aköz(modifiye edilmemiş) veya kapsül formunda uygulanır.

c. Subkütan spesifik immünoterapi

c.1. SCIT Klinik Etkinlik: AİT'nin astım üzerindeki etkinliğini değerlendiren ilk meta analiz 1995'de Abramson ve ark. [143] tarafından yapılmıştır. 2007'de

yayınlanan cochrane meta-analizinde 2871 kişinin olduğu toplam 51 araştırma incelenmiştir [144]. Polen alerjenlerinin kullanıldığı bu çalışmanın sadece dokuzu 18 yaş altı hastaları içermektedir. Çalışmaların 15'inde semptom skorlarında belirgin azalma olduğu, 13'ünde ise ilaç ihtiyacında azalma olduğu görüldü. Pasalaqua ve arkadaşları [145] 2000-2006 yılları arasında yapılmış olan 15 yeni çalışmayı tekrar ele aldı ve değerlendirdi. SCIT ile semptom skorlarında ve/veya ilaç skorlarında belirgin azalma olduğu, hastaların yaşam kalitelerinde ise belirgin iyileşme olduğu saptandı [146, 147]. Bu meta-analize dahil edilen çalışmalarda SCIT'de kullanılan alerjen ekstreleri ev tozu akarı, polen, hayvan tüyleri, cladosporium, latex ve başka birçok alerjen idi. Abramson ve ark. [148] 'nın son olarak yayınladıkları cochrane meta-analizde 88 çalışma değerlendirilmiş ve astım semptom ve ilaç kullanım skorlarında anlamlı azalma olduğu görülmüştür. 3 hastanın birinde AİT ile astım semptomlarının kötüleşmesinin önlendiği, 4 hastadan birinde ise ilaç arttırma gereksiniminin azaldığı ya da ortadan kaldırıldığı saptanmıştır[148].

c.2. SCIT Klinik Güvenlik: SCIT'in en önemli yan etkisi ciddi anafilaksidir. Anafilaksi riski tedavinin her aşamasında, başladıktan yıllar sonra dahi olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. SCIT'de lokal reaksiyonlar da sıklıkla görülebilmektedir. Hatta bu reaksiyonların yokluğunda allerjinin doğruluğu ve tedavinin uygunluğu sorgulanmalıdır. Lokal reaksiyonlar ya da sistemik reaksiyonlar gözlemlendiğinde ise verilen doz azaltılmalı ve doz arttırma yavaş yapılmalıdır[149]. SCIT ile ortaya çıkan astım semptomları ciddi olabilir ve özellikle astım hastalarında görülebilir. Hastanın astımı ne kadar şiddetli ise SCIT ile görülebilecek astım atakları açısından daha riskli olduğu kanıtlanmıştır [150].

SCIT 'te yan etkilerin ortaya çıkması pek çok faktöre bağlıdır; astımın şiddeti, alerjenin dozu, özel olarak doz arttırılan şemalar, yeni flakonlar, polen mevsiminde verilen AIT, kullanılan alerjene karşı aşırı duyarlılığın olması, eşlik eden beta-bloker kullanımı vb.[151]. Otuz sekiz SCIT çalışmasını inceleyen bir derlemede konvansiyonel SCIT'te gözlenen yan etkilerin sıklıkla doz arttırma döneminde olduğu sıklığının %0,5-2 arasında değişmekte olduğu

saptanmıştır[152]. Amerikan Pediatri Akademisi'nin alerjen standardizasyon üzerinde çalışan komitesi SCIT ile ölümcül reaksiyonların görülme sıklığını 2-2,5 milyon dozda bir olarak öngörmektedir[153].

d. Sublingual Spesifik İmmünoterapi

e. Epikutanöz spesifik immünoterapi: İntralenfatik immünoterapiye benzer olumlu sonuçlar bildirilmektedir. Bu yöntemle alerjen ekstraktları deriye yama şeklinde yapıştırılarak epikütan olarak uygulanmaktadır. En sık rastlanan yan etki immünoterapi uygulanan alanda gelişen lokal ekzematöz reaksiyondur. Bu immünoterapi şekliyle ilgili araştırmalar halen devam etmektedir [154].

f. İntralenfatik spesifik immünoterapi: Lenf bezleri damar ve sinir dokusu içermezler ve dendritik hücrelerden zengindirler. Bu yöntem ile lenf nodu içine direkt enjeksiyon ile alerjenler uygulanır [154]. İnguinal lenf bezine ultrason eşliğinde üç enjeksiyon halinde alerjen enjekte edilir. İntralenfatik immünoterapide, diğer yöntemlere göre daha düşük alerjen dozu ile daha güçlü immün cevap geliştirilir [155].

Tablo 15. İmmünoterapi Uygulama Yollarının Karşılaştırılması

Model	Uygulama rejimi	Etkinlik	Güvenilirlik	Diğer
SKİT	Haftalık doz artışını takiben 3-5 yıl arası aylık idame doz uygulaması	Medikasyon skorunda plaseboya göre kanıtlanmış etkinlik	%0.1 sistemik reaksiyon riski	%6-84 oranında immünoterapiye uyumsuzluk
SLİT	Doz artışı olmadan günlük sabit dozda 3-5 yıl uygulama	Medikasyon skorunda plaseboya göre kanıtlanmış etkinlik	Oral mukozal reaksiyonlar yaygın, %0.05 sistemik reaksiyon riski	%21-93 oranında immünoterapiye uyumsuzluk
İLİT	1 ay ara ile 3 enjeksiyon	Nazal provakasyon testinde belirgin düzelme	Sistemik reaksiyonlar bildirilmemiş, lokal reaksiyonlar sık	3 yıllık SKİT uygulaması ile eşdeğer etkinlik
	14 gün ara ile 3-6 enjeksiyon	Plaseboya göre etkinliği gösterilememiş	Yan etkiler nedeni ile tedaviye uyumsuzluk	
EPİT	6 hafta boyunca haftalık 8 saatlik uygulama	Vizuel Analog skorunda plaseboya göre %30 düzelme	Egzema ve sistemik yan etkiler nedeni ile tedaviye uyumsuzluk	

2.2.6. AİT Kimlere Önerilmeli

Allergen spesifik immünoterapi, hastanın klinik olarak semptomları ile ilişkili olduğu düşünülen allergene karşı spesifik IgE varlığının deri testi ve/veya in vitro yöntemler ile gösterildiği durumlarda uygulanabilir. AİT'ye başlama kararı hastalığın şiddeti, hastanın duyarlı olduğu allergenden korunma önlemleri ve uygun 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 ilaç veya AİT kullanımına yaklaşımı, AİT'ye uyumu, maliyet/yarar oranı da göz önüne alınmalıdır [130]. Hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde gündüz ve gece semptomları, iş gücü kaybı, okula devamsızlık durumu, acil başvuruları, akciğer fonksiyonlarının izlenmesi ve yaşam kalite ölçekleri kullanılabilir.

2.2.7. AİT Alerjen Ekstreleri

Günümüzde sıklıkla kullanılan alerjen ekstreleri standardize olmuştur ve güvenle kullanılabilir. Ev tozu, bazı ot polenleri, kedi tüyü ve arılardan Hymenoptera venomu standadize edilmiş alerjenlerdir. Alternaria ve cladosporium alerjenleri standardize olmamasına karşın etkin olarak kabul edilmektedir.

2.2.8. AİT Doz Uygulama Yöntemi ve Süresi

İmmünoterapinin klinik etki sağlayabilmesi için uygulanan allergen dozunun iyi ayarlanması gerekmektedir. Düşük dozda allergenle yapılan AİT etkisiz olup hatta hastayı duyarlandırabilir, yüksek dozlarda ise sistemik reaksiyonun meydana gelme riski yüksektir. Hastalarda sistemik reaksiyon gelişmeden etkili olabilecek uygun doz uygulanmalıdır. Buna optimal idame doz adı verilir. İdame doz; klinik olarak etkin, semptomları azaltan ve ilaç kullanma ihtiyacını azaltan, sistemik reaksiyona neden olmayan dozdur. İmmünoterapinin herhangi bir

aşamasında ve farklı şiddette lokal ve sistemik yan etkiler ortaya çıkabilir. Alerjen immünoterapisinin uygulamasında 2 dönem mevcuttur:

- a. Başlangıç (doz artışı dönemi)
- b. İdame dönemi

a. Başlangıç Dönemi

Allergen 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, idame doz: Ciddi lokal ve sistemik yan etkiye neden olmaksızın klinik olarak tedavi etkinliği sağlayan dozdur.

b. İdame Dönemi

Etkin tedavi dozuna erişildiği dönemdir. Bir kez idame doza ulaşıncı immünoterapisinin uygulanma zaman aralıkları açılır. Bu dönemde doz genellikle aynı olup, yeni şişeye geçilmesi, yan etki görülmesi, araya enfeksiyonun girmesi, hastalık şiddetinin ağırlaşması gibi çeşitli nedenlerle dozda değişiklik yapılabilir ya da tedavi sonlandırılabilir.

2.2.8.1. Cluster (Hızlandırılmış) İmmünoterapi

Ardışık olmayan günlerde, tek bir gün içinde artan dozlarda immünoterapinin uygulandığı bir başlangıç fazı şemasıdır. Her vizitte 2-3 uygulama yapılmakta ve başlangıç dönemi süresi kısaltılmaktadır. 6 haftada idame doza geçilebilir.

2.2.8.2. Rush (Hızlı) İmmünoterapi

İdame doza ulaşana kadar 1-3 gün boyunca, 15-60 dakika aralar ile giderek artan dozda allerjen uygulanır. Aköz (sulu) allerjen ekstresi kullanılır.

2.2.8.3. Geleneksel (Konvansiyonel) İmmünoterapi

Alerjen 8-16 hafta süreyle haftada bir kez subkutan yolla uygulanır ve sonrasında idame doza ulaşınca 3-5 yıl idame doz ile devam edilir. Mevsim öncesi kısa süreli immünoterapi geleneksel immünoterapi protokollerinden farklı bir immünoterapi programıdır. Bu yöntemde enjekte edilen allerjen dozu hızlı (genellikle 7 hafta içinde) artırılır, devamında idame faz yoktur. 1. yıl sonunda değerlendirilir, tedaviden fayda görüyorsa tedavi süresi 3-5 yıla tamamlanır. Aylık idame dozun uygulandığı immünoterapi süresince en az 6-12 ayda bir hasta değerlendirilmelidir [156].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü

Retrospektif karşılaştırmalı iki kollu gözlem çalışması

3.2. Çalışma Grubu

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Alerji ve İmmünoloji polikliniğinde klinik izlem ve laboratuvar sonuçları ile alerjen duyarlılığı olan 5-17 yaş grubundaki astım tanılı 236 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünün tanısı GINA (Global Initiative for Asthma) rehberine göre konulmuştu [107].

3.2.1. AİT Grubu

Yapılan arşiv taramasında 2010-2020 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Alerji ve İmmünoloji polikliniğimizde astım tanısıyla AİT uygulanmış olan tüm hastaların dosyaları incelenmiştir.

Dosyalarına ulaşılabilen toplam 156 hasta içinden; incelenen dosyalarda yeterli bilgi bulunan, standart depo preparatları ile, konvansiyonel yöntemle subkutan olarak en az 3 yıl süre ile AİT tedavisi uygulanan 69 hasta, henüz immunoterpisi devam etmekte olan 17 hasta olmak üzere toplam 86 hasta çalışmaya alınmıştır.

AİT Grubu için araştırmaya dahil olma ölçütleri:

1. Astım tanısı alan hastalar,

2. Prick test alerjen duyarlılığının saptanan hastalar,
3. Korunma ve medikal tedavi ile yeterli cevap alınamayan hastalar,
4. Daha önce immünoterapi almamış olan hastalar,
5. 5-17 yaş arasında olan hastalar,
6. Şiddetli astımının olmayan hastalar,
7. Herhangi bir kronik hastalığı (hipertansiyon, otoimmünite, malignite vb.) bulunmayan hastalar,
8. AİT kararı kliniğimiz tarafından verilmiş ve tedavisi de tarafımızca uygulanmış olan hastalar,
9. En az 3 yıl süre ile düzenli olarak standardize alerjen ekstraktları ile subkutan olarak AİT uygulanan hastalar,
10. Alerjen spesifik immünoterapi tedavisi süresince dosya kayıtlarına ulaşılabilen hastalar araştırmanın “AİT Grubu”nu oluşturmuşlardır.

AİT Grubu için araştırmaya dahil olmama ölçütleri:

1. Astım dışında sistemik hastalığı olan hastalar,
2. Dosya bilgilerinin eksik olan hastalar.

3.2.2. Kontrol Grubu

2010-2020 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Alerji ve İmmünoloji polikliniğimizde astım tanısı alan ve SİT için uygun bulunmamış ya da bu tedavi şeklini kabul etmemiş olan hasta grubudur. Bu grubun içerisinde en az 3 yıl boyunca kliniğimiz tarafından takip edilen, medikal tedavi uygulanan ve incelenen dosyalarında yeterli bilgi kaydı olan 150 hasta “Kontrol Grubu” olarak araştırmaya alınmıştır.

Kontrol Grubu İçin Araştırmaya Dahil Olmama Ölçütleri:

AİT Grubu için geçerli olan araştırmaya dahil olmama ölçütleri Kontrol Grubu içinde geçerlidir.

3.3. Tanı Kriterleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünün astım tanısı GINA (Global Initiative for Asthma) rehberine göre konulmuştu [107].

3.4. AİT İçin Hasta Seçimi

Alerjen spesifik immünoterapi pratik parametrelendirmelerine göre (AIPP) AİT için en önemli koşul, semptomların başlamasından sorumlu alerjene özgü IgE antikorunun serum ölçümü ve /veya deri testi ile varlığının kanıtlanmasıdır [157]. AIPP, kanıtlanmış alerjen spesifik IgE aracılı astım tanısına ek olarak aşağıda belirtilen durumlardan bir veya birkaçının olmasının AİT için endikasyon olarak kabul edilmesini önermektedir [131].

- Farmakoterapi ve çevre eliminasyon önlemlerine zayıf yanıt,
- Farmakoterapinin kabul edilebilir olmayan yan etkileri,
- Uzun dönemde ilaç kullanımından veya ilaç maliyetinden kurtulma isteği,
- Alerjik astımla beraber alerjik rinit olması.

Bizim AİT grubu hastalarımıza AİT bu kriterlere uygun olarak başlanmıştır.

3.4.1. AİT Uygulama Protokolü

AİT oldukça özel bir tedavi yöntemidir. Kliniğimizde deneyimli sağlık personelleri tarafından uygulanmaktadır. Günümüzde alerjik rinit ve astıma neden olan aeroalerjenler için deri altına (subkutan immünoterapi, SCIT) ve dil altına (sublingual, SLIT) olmak üzere iki çeşit ve venom alerjenleri için deri altına kullanılmak üzere kullanımı onaylanmış tek çeşit immünoterapi uygulama şekli vardır [127]. Bizim çalışmamızda AİT subkutan olarak ve konvansiyonel yöntem esas alınarak uygulanmıştır. Doz şemasına göre gerekli doz ayarlamaları ile hastaların tümünde ortalama 3.5 ayda idame dozuna çıkılmıştır.

Kullanılan alerjen ekstraktlarının ait oldukları ticari firmalara göre başlangıç ve idame dozları şöyledir (Tablo 18):

Tablo 16. Ticari Firmalara Göre Başlangıç ve İdame Dozları

	Başlangıç dozu	İdame dozu
ALK (ALK-Abellò) (Madrid, İspanya)	100 SQ-Ü 0,1 ml	100.000 SQ-Ü 1 ml
Allergopharma (Reinbeck, Germany)	5 TU 0,2 ml	5000 TU 1 ml

Alerjen spesifik immünoterapi alan hastalara tedavi süresince aynı ticari firmanın aynı antijen kaynağı subkutan uygulanmıştır. Başlıca 2 farklı laboratuvardan ALKAbellò (Madrid, İspanya) ve Allergopharma (Reinbeck, Almanya) elde edilmişti. Ekstreler çayır poleni, alternaria ve ev tozu akarı karışımından oluşuyordu, tedavi subkutan olarak uygulanmıştır. Subkutan AİT süresince pratik uygulamada dikkat edilen bazı önemli noktalar şunlardır:

- Allergen ekstreleri buzdolabında dolap kapağında +2 ile +8 derece ısıda muhafaza edildi. Uygulamadan yaklaşık 5 dakika önce buzdolabından çıkarıldı. Şişe hafifçe sallanarak içeriği homojen hale getirildi.
- Subkutan enjeksiyonlar her vizitte hastanın farklı koluna yapıldı. Enjeksiyonlar kolun üst dış kısmına, deltoid kasın alt ucuna yüzeye 45° lik açı ile subkutan olarak uygulandı. Bir ml (100 dizyem) lik, 24 gauge luk iğneye sahip PPD enjektörleri kullanıldı. Enjeksiyon sırasında piston 2-3 kez geri çekilerek damar içi enjeksiyon yapılmadığı teyit edildi.
- İmmunoterapi gününde hastaların genel sağlık durumları, yakınmaları ve bir önceki enjeksiyona ait istenmeyen reaksiyonlar açısından detaylı anamnezi alındı. Enjeksiyon gününde aktif enfeksiyon, ateş vb. benzeri sağlık problemi olan hastaların doz uygulaması iyileşme sonrasına ertelendi.
- Bir önceki dozla ilgili erken sistemik reaksiyon, 5 santimetreyi geçen erken lokal ya da geç lokal reaksiyonu olan ve iki enjeksiyon arasında belirlenen süreyi geciktiren hastalarda uygun doz, tedavi modifikasyonları yapıldı.

- e. Enjeksiyon günlerinde düzenli premedikasyon yapılmadı.
- f. Enjeksiyon sonrası hastalar en az 30 dk süre ile kliniğimizde gözlem altında tutuldular. Bu süre AİT'nin başlangıç dönemi olan doz artımı sırasında 1 saat gibi daha uzun süreye uzatıldı.
- g. AİT uygulandığı süre boyunca acil müdahale ekip ve ekipmanı hazır halde bulunduruldu.

3.5. Uzun Dönem Etkinlik Değerlendirme Parametreleri

Bu çalışmada farmakoterapi ve alerjen spesifik immünoterapinin birlikte kullanılması ile tek başına uygun farmakoterapinin uygulanmasının hastalık üzerinde uzun dönem etkinliklerinin incelenmesi, klinik değerlendirme ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması amaçlanmıştır.

Tedavi etkinliği 5 ayrı döneme ait veriler ile incelenmiştir:

1. Tedavi öncesi dönemi (T0 dönemi) (0. Ay)

İmmünoterapi alan grup için AİT'in başlandığı, kontrol grubu için astım tanısı konulduktan sonra medikal tedavinin başlandığı dönemdir.

2. Tedavi sonrası dönemi (T1 dönemi) (+6. ay)

İmmünoterapi alan grup için AİT'in başlangıcından sonraki 6. ay, kontrol grubu için astım tanısı konulduktan sonra medikal tedavinin başlangıcından sonraki 6. aydır.

3. Tedavi sonrası dönemi (T2 dönemi) (+1. yıl)

İmmünoterapi alan grup için AİT'in başlangıcından sonraki 1.yıl, kontrol grubu için astım tanısı konulduktan sonra medikal tedavinin başlangıcından sonraki 1. yıldır.

4. Tedavi sonrası dönemi (T3 dönemi) (+2. yıl)

İmmunoterapi alan grup için AİT'in başlangıcından sonraki 2.yıl, kontrol grubu için astım tanısı konulduktan sonra medikal tedavinin başlangıcından sonraki 2. yıldır.

5. Tedavi sonrası dönemi (T4 dönemi) (+3. yıl)

İmmunoterapi alan grup için AİT'in başlangıcından sonraki 3.yıl, kontrol grubu için astım tanısı konulduktan sonra medikal tedavinin başlangıcından sonraki 3.yıldır.

Klinik ve laboratuvar olarak uzun dönem etkinlik değerlendirmesi her iki grup için tüm dönemleri kapsayan gruplar arası karşılaştırmalar ve grup içi karşılaştırmalar şeklinde yapılmıştır.

3.5.1. Laboratuvar Etkinlik Değerlendirme Parametreleri

Her iki grup için tedavi etkinliği laboratuvar parametreleri ile değerlendirilmiştir:

1. Deri prik testleri
2. Solunum fonksiyon testleri
3. Spesifik IgE ölçümü
4. Total IgE ölçümü
5. Eozinofil ölçümü

Laboratuvar parametrelerindeki AİT ya da ilaç tedavisi ile ilişkili olarak meydana gelen değişiklikler grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarla incelendi.

3.5.1.1. Deri Prik Testi Değerlendirmesi

Atopi, kişinin çevresel alerjene maruz kaldığında o alerjene karşı özgül IgE antikorları oluşturması olarak tanımlanmaktadır. Atopi tek başına astımdan sorumlu değildir, ancak astım için en önemli risk faktörlerinden biri olduğu kabul

edilmektedir [24]. Atopinin değerlendirilmesinde deri testli klinikte en sık başvurulan yöntemdir. Deri prik testi; spesifik IgE antikorlarını tespit eden en duyarlı, kolay uygulanan, çabuk sonuçlanan yöntemdir. Ancak deri testleri mutlaka klinik öykü ile birlikte değerlendirilmelidir. Kliniğimizde deneyimli sağlık ekibi tarafından deri prik testi Multipl Skin Test System aplikatörü (Hollister Stier Laboratories LLC, 8920ZA, England) ile ön kol volar yüzüne uygulanmaktadır. Test panelinin içerdiği başlıca antijenler çayır polenleri, yabancı ot polenleri, ağaç polenleri, ev tozu akarları, küf mantarları, kedi, köpek, hayvan tüyü karışımı ve hamamböceğidir. Antijen gruplarının ayrıntılı içerikleri şu şekildedir:

- *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*,
- Alternaria, Aspergillus karışımı (*A.fumigatus*, *A. nidulans*, *A. niger*),
- Penicillium karışımı (*P. digitatum*, *P. expansum*, *P. notatum*), *Candida albicans*,
- Betulaceae (kestane ağacı, huş ağacı, fındık ağacı, gürgen ağacı),
- *Olea Europea* (zeytin ağacı),
- 5'li çimen karışımı (parmak otu, delice otu, çayır kelp kuyruğu, çayır salkım otu, tatlı ilkbahar otu),
- *Artemisia vulgaris* (pelin otu), *Parietaria officinalis* (yapışkan otu),
- *Triticum vulgare* (buğday),
- Kümes hayvan tüy karışımı (tavuk, kaz, ördek),
- Köpek tüyü, kedi tüyü, hamam böceğidir (Stallergens S.A., France).

Ekstrelerin içerdiği allerjen miktarı 100 IR/mL idi. Deri testlerinde aşağıdaki allerjen grupları ile beraber, pozitif kontrol olarak histamin, negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanıldı. Her allerjen ekstresinden birer damlanın önkolun iç yüzüne multipl skin test system aplikatörü kullanılarak cilde nüfuz etmesi sağlanmıştır. Uygulamadan 15 dakika sonra çevresinde kırmızı bir hale olan açık sarımsı bir kabartının (ödem) birbirini dik kesen en uzun iki çapı milimetrik cetvelle ölçülmektedir. Ciltteki ödem çapının ≥ 3 mm ve üzerinde ise testin pozitif olduğu kabul edilmektedir. Antihistaminik ve testi etkileyebilecek diğer ilaçların testten en az 7-10 gün önce bırakılması istenmiştir.

Prick test uygulama prensipleri kısaca şu şekildedir;

- a. Test yapıldığı dönemde alerjik semptomları yoğun olmamasına dikkat edildi.
- b. Gelişebilecek ani sistemik reaksiyonlara müdahale edecek bir hekim bulunduruldu.
- c. Acil müdahale seti (epinefrin içeren) hazır bulunduruldu.
- d. Hastanın kullanmakta olduğu veya yakın zamanda kullandığı ilaçlar gözden geçirildi. Deri testi sonuçlarını etkilediği için uzun etkili antihistaminiklerin en az 2 hafta, kısa etkili antihistaminiklerin en az 2 gün, hidroksizin ve trisiklik antidepresanların en az 2 hafta önce kesilmiş olmasına dikkat edildi.
- e. Prik testler için ön kolun volar bölgesi tercih edildi.
- f. Dermografizm varlığı değerlendirildi.
- g. Hastalara önce negatif kontrol için fenollü, gliserollü serum fizyolojik uygulandı. Negatif cilt yanıtı gözlemlendikten sonra ise pozitif kontrol olarak 10mg/ml'de histamin dihidroklorid uygulandı.
- h. Histamin ile beklenen pozitif yanıt en az 5x5 mm'lik eritemli ödem alanıdır. Pozitif kontrolün uygun çalışması halinde antijenler arasında en az 2 cm olacak şekilde alerjenler kola damlatıldı ve ucu aplikatör yardımıyla 45° lik açı ile antijenlerin epidermise geçmesi sağlandı.
- i. İşlem tamamlandıktan 15 dakika sonra hasta değerlendirildi. Uygulanan alerjenlere karşı en az 3x3 milimetrelilik eritemli ödem yanıtı oluşması durumunda test pozitif kabul edildi.

Her iki grup için duyarlı olunan alerjene karşı oluşan ödem çapını hesaplama formülü aşağıdaki gibidir:

$$\text{Ödem çapı} = \frac{\text{Ödem çapının uzun eksenini} + \text{Ödem çapının kısa eksenini}}{2}$$

3.5.1.2. SFT Uygulanması

Başlangıçta ve izlem süresince aylık standart bir spirometre Sensormedics Marka Vmax 22 tip (Yorba Linda, California) solunum fonksiyon testi cihazı ile yapıldı. Her ölçüm üç kez tekrarlanarak en iyi değerler seçildi. Laboratuvarda hastanın önce kimlik bilgileri, doğum tarihi, yaşı ve boyu spirometrenin bağlı olduğu bilgisayar programına girildi. FVC, FEV1, FEV1/FVC, PEF 25-75 parametreleri değerlendirildi. Her iki grup için tedavi başlangıç dönemi, 6.ay, 1.yıl, 2.yıl ve 3.yıl kaydedilen değerler gruplar arasında ve grup içinde karşılaştırıldı.

3.5.1.3. Total IgE, Spesifik IgE ve Ölçümleri

Tüm çalışma grubunda hasta serumunda total IgE ve duyarlı oldukları alterneria, ev tozu, çayır poleni, antijenlerine karşı oluşan serum spesifik IgE düzeylerine Pharmacia CAP System Fluoro enzyme immunoassay (ImmunoCAP, Phadia AB, Uppsala, Sweden) yöntemi ile bakıldı. Total IgE düzeyi için kantitatif değerlendirme yapıldı. Allerjen spesifik IgE düzeyleri ise hem kantitatif olarak, hem de test standartları gözetilerek derecelendirme yöntemi ile değerlendirildi.

Allerjene spesifik IgE serum düzeylerinin sınıflandırılması:

Derece Yorum Serum düzeyi

- 0** Test negatif < 0,35 kU/l
- 1+** Düşük pozitiflik 0,35–0,70 kU/l
- 2+** Hafif pozitiflik 0,70–3,5 kU/l
- 3+** Pozitif test 3,5–17,5 kU/l
- 4+** Güçlü pozitiflik 17,5–50 kU/l
- 5+** Güçlü pozitiflik 50–100 kU/l
- 6+** Güçlü pozitiflik > 100 kU/l

3.5.1.4. Eosinofil Ölçümü

Hastalardan standart olarak hazırlanmış EDTA'lı tüpe 2 cc kan alınarak, merkez laboratuvarında tam kan sayım cihazında çalışıldı. Tüm çalışma grubu hastalarında, tam kan sayımında eosinofil sayısının 400/mm³ üzerinde olması veya eosinofil oranının %4 üzerinde olması eosinofili olarak kabul edildi.

3.5.2. Klinik Etkinlik Değerlendirme Parametreleri

Klinik değerlendirme parametreleri immunoterapi alan 15 hasta için kullanıldı. T0, T1 ve T2 dönemlerine ait astım semptom skoru, astım ilaç skoru, görsel analog ölçeği, astım kontrol testi, astım kontrol ölçeği, astımlı çocuklarda yaşam kalitesi ölçeği gibi tıbbi kayıtlara ulaşıldı. 71 immunoterapi hastası ve kontrol grubu hastalarının tıbbi kayıtlarında böyle bir veri olmadığı için klinik etkinlik değerlendirme parametreleri bu hastalarda kullanılamadı.

Klinik etkinlik değerlendirme parametreleri şunlardır:

1. Astım semptom skoru
2. İlaç kullanım skoru
3. Visual analog skalası -VAS
4. Astım kontrol testi – AKT
5. Astım kontrol ölçeği -ACQ
6. Astımlı çocuklarda yaşam kalitesi anketi

3.5.2.1. Astım Semptom Skoru

AİT grubundaki 15 hastanın T0, T1 ve T2 dönemlerine ait astım semptom skorlamasında esas alınan özellikler Tablo 19'da verilmiştir. Çalışmamızda hastaların T0, T1 ve T2 dönemlerinde vizite gelmeden 1 ay önce skorlama yapması istendi ve 1 aylık skorlamanın toplam puan ortalaması alındı.

Tablo 17. Astım Semptom Skoru

Skor	<i>Astımla ilgili yakınmalar (nefes darlığı, hırıltılı solunum, öksürük)</i>
0	Yok
1	Hafif ve az sıklıkta (günün kısa bir bölümünde öksürük ve/veya nefes darlığı)
2	Orta şiddette, zaman zaman (günün büyük bir bölümünde, gece dahil)
3	Ağır ve sık sık (bütün gün ve gece nefes darlığı)

3.5.2.2. Astım İlaç Skoru

AİT grubundaki 15 hastanın T0, T1 ve T2 dönemlerine ait ilaç kullanım skorlamasında esas alınan özellikler Tablo 20’de verilmiştir. Çalışmamızda hastaların T0,T1 ve T2 dönemlerinde vizite gelmeden 1 ay önce skorlama yapması istendi, 1 aylık skorlamanın toplam puan ortalaması alındı.

Tablo 18. Astım İlaç Skoru

Skor	Kullanılan ilaç jenerik/grup ismi
0	İlaç kullanım gereksinimi yok
1	Kısa etkili beta-2 agonist
2	İnhaler steroid
3	Sistemik steroid

3.5.2.3. Görsel Analog Skalası (Visual Analog Skalası-VAS)

AİT grubundaki 15 hastanın T0, T1 ve T2 dönemlerinde vizite gelmeden 1 ay önce “Son bir ay içerisinde astım semptomlarının şiddeti nasıldı ?” sorusunu cetveli skalada (Şekil 9) 0 – 10 şeklinde puanlanması istendi (Skala: 0= semptom yok, 5= orta şiddetli semptom ve 10= ağır semptom). Puanlamaların 1 aylık ortalaması alındı.

VISUAL ANALOGUE SKORU (VAS)																															
HASTANIN ADI SOYADI:										PROTOKOL NO:										TARİH:											
1. SON 1 AYDA HERGÜN Kİ SEMPTOMLARIN ŞİDDETİNİ BELİRTİNİZ?																															
GÜN	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.	
PUAN																															
0 PUAN SEMPTOM YOK		1 PUAN		2 PUAN		3 PUAN		4 PUAN		5 PUAN		6.PUAN		7 PUAN		8 PUAN		9 PUAN		10 PUAN ÇOK KÖTÜ											

Şekil 8. Görsel Analog Ölçeği

3.5.2.4. Astım Kontrol Testi (AKT) ve Çocukluk Çağı Astım Kontrol Testi (C-AKT)

AİT grubunda yer alan 15 hastadan 12 yaşından büyük olanlara astım kontrol testi uygulanırken, 4-11 yaş arası hastalara çocukluk çağı astım kontrol testi uygulandı (Şekil 10,11).

12 yaşından büyük çocuklarda uygulanan testte minimum puan 5, maksimum puan 25 olarak tanımlanmıştır. Puanlar toplanarak hastanın kliniği değerlendirildi. AKT puanı ≥ 20 değerleri iyi kontrol, AKT puanı ≤ 19 değerleri iyi kontrolde olmayan, AKT puanı ≤ 15 değerleri kötü kontrol olarak kabul edildi.

12 yaşından küçük olan hastalara C-AKT anketi uygulandı. Bu testte çocuklar 4 soruya cevap verirken çocukların ebeveynleri 3 soruyu cevaplamaktadır. Minimum puan 0, maksimum puan 27 olarak kabul edildi. Puanlar toplanarak hastanın kliniği değerlendirildi. C-AKT puanı ≥ 20 değerleri iyi kontrol, C-AKT puanı ≤ 19 değerleri iyi kontrolde olmayan, C-AKT puanı ≤ 15 değerleri kötü kontrol olarak kabul edildi.

Çocuğunuzun bu soruları yanıtlamasını sağlayın.

1. Astımın bugün nasıl?

SKOR:

 0 Çok kötü	 1 Kötü	 2 İyi	 3 Çok iyi	
--	--	--	---	----------------------

2. Koştüğün, egzersiz yaptığın veya spor yaptığın zaman astım senin için ne kadar problem oluyor?

 0 Çok büyük problem yapmak istediklerini yapamıyorum	 1 Bir problem ve ondan hoşlanmıyorum	 2 Biraz problem oluyor ama zararsız	 3 Problem değil	
--	--	--	---	----------------------

3. Astım yüzünden öksürüyor musun?

 0 Evet Her zaman	 1 Evet Çoğu zaman	 2 Evet Bazen	 3 Hayır, Hiçbir zaman	
--	---	---	---	----------------------

4. Astım yüzünden gece uyanıyor musun?

 0 Evet Her zaman	 1 Evet Çoğu zaman	 2 Evet Bazen	 3 Hayır, Hiçbir zaman	
--	---	---	---	----------------------

Lütfen bu soruları kendiniz yanıtlayın.

5. Son 4 haftadır çocuğunuz ortalama olarak kaç gününde güncüz astım semptomları gösterdi?

 5 Her gün	 4 3-10 gün/ay	 3 4-10 gün/ay	 2 11-18 gün/ay	 1 19-24 gün/ay	 0 Her gün	
---	---	---	--	--	---	----------------------

6. Son 4 haftadır ortalama olarak ayın kaç gününde çocuğunuzda gündüz astım yüzünden hırılba oldu?

 5 Her gün	 4 3-10 gün/ay	 3 4-10 gün/ay	 2 11-18 gün/ay	 1 19-24 gün/ay	 0 Her gün	
---	---	---	--	--	---	----------------------

7. Son 4 haftadır ortalama olarak ayın kaç gününde çocuğunuz gece astımdan dolayı uyandı?

 5 Her gün	 4 3-10 gün/ay	 3 4-10 gün/ay	 2 11-18 gün/ay	 1 19-24 gün/ay	 0 Her gün	
---	---	---	--	--	---	----------------------

TOPLAM SKOR:

TOPLAM:

Şekil 9. 4-11 Yaş Arası Çocuklar İçin Astım Kontrol Testi

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

Her zaman 1	Çoğu zaman 2	Bazen 3	Çok az 4	Hiçbir zaman 5	Puanlar
☐	☐	☐	☐	☐	☐

2 Son 4 hafta içerisinde ne kadar sıklıkta nefes darlığı hissettiniz?

Günde binden fazla 1	Günde bir kez 2	Haftada 3-6 kez 3	Haftada bir veya iki kez 4	Hiçbir zaman 5	Puanlar
☐	☐	☐	☐	☐	☐

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

Haftada 4 veya daha fazla gece 1	Haftada 2 veya 3 gece 2	Haftada bir kez 3	Bir veya iki kez 4	Hiçbir zaman 5	Puanlar
☐	☐	☐	☐	☐	☐

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

Günde 3 kez veya daha fazla 1	Günde 1 veya 2 kez 2	Haftada 2 veya 3 kez 3	Haftada bir kez veya daha az 4	Hiçbir zaman 5	Puanlar
☐	☐	☐	☐	☐	☐

5 Son 4 haftadaki astım kontrolünüzü nasıl değerlendirirsiniz?

Kontrol dışı 1	Çok az kontrol altında 2	Biraz kontrol altında 3	Epey kontrol altında 4	Tamamen kontrol altında 5	Puanlar
☐	☐	☐	☐	☐	☐

İsim _____ Tarih _____ Toplam ☐

Şekil 10. 12 Yaşından Büyük Çocuklar İçin Astım Kontrol Testi

3.5.2.5. Astım Kontrol Ölçeği (ACQ)

Astım kontrol ölçeği (ACQ), uluslararası kılavuzların tanımlandığı gibi astım kontrolünü ve tedavisinin ana hedefleri ölçmek için geliştirilmiştir (Şekil 12). 7 sorudan oluşan bu testte toplam puanlamanın ortalaması alınır. Ortalama puan 0.75 ve altındaki değerler; tam kontrol, 0.75 ile 1.5 arasındaki değerler; kısmi kontrol, 1.5 ve üzerindeki değerler; kontrol altında değil olarak yorumlanır [158, 159].

ASTIM KONTROL ÖLÇEĞİ (ACQ)© (TURKISH VERSION)	HASTANIN KİMLİĞİ: _____ TARİH: _____
2 sayfanın 1'inci	
Lütfen 1'inciden 6'nçıya kadar sonuçları cevaplandırınız. Geçtiğimiz 7 gün boyunca nasıl olduğunuzu en iyi anlatan cevabın numarasını daire içine alınız.	
1. Geçtiğimiz 7 gün boyunca, gece süresince ortalama olarak kaç defa astımınız tarafından uyandırıldınız?	0 Hiç 1 Hemen Hemen Hiç 2 Bir-iki kez 3 Birkaç kez 4 Çok kez 5 Pek çok kez 6 Astım yüzünden hiç uyuyamadım
2. Geçtiğimiz 7 gün boyunca, sabahları uyandığınızda, astım belirtileriniz ortalama olarak, ne kadar ciddiydi?	0 Belirti yok 1 Çok hafif belirtiler 2 Hafif belirtiler 3 Orta düzeyde belirtiler 4 Oldukça ciddi belirtiler 5 Ciddi belirtiler 6 Çok ciddi belirtiler
3. Genel olarak, geçtiğimiz 7 gün boyunca astımınız yüzünden günlük faaliyetleriniz ne kadar kısıtlandı?	0 Hiç kısıtlanmadı 1 Çok hafif kısıtlandı 2 Hafifçe kısıtlandı 3 Orta derecede kısıtlandı 4 Aşırı derecede kısıtlandı 5 Çok fazla kısıtlandı 6 Tamamen kısıtlandı
4. Genel olarak, geçtiğimiz 7 gün boyunca astımınız yüzünden ne kadar nefes darlığı yaşadınız?	0 Hiç 1 Çok az 2 Az 3 Orta düzeyde 4 Oldukça 5 Büyük Ölçüde 6 Çok büyük ölçüde

Şekil 11. Astım Kontrol Ölçeği

ASTIM KONTROL ÖLÇEĞİ (ACQ)© (TURKISH VERSION)	HASTANIN KİMLİĞİ: _____ TARİHİ: _____																																										
2 sayfanın 2'ncisi																																											
5. Genel olarak, geçtiğimiz 7 gün boyunca, ne kadar süre ile hışiltılı soludunuz? <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 5%;">0</td><td>Hiç</td></tr> <tr><td>1</td><td>Hemen Hemen Hiç</td></tr> <tr><td>2</td><td>Kısa bir zaman</td></tr> <tr><td>3</td><td>Orta uzunlukta zaman</td></tr> <tr><td>4</td><td>Zamanın çoğunda</td></tr> <tr><td>5</td><td>Zamanın büyük kısmında</td></tr> <tr><td>6</td><td>Sürekli</td></tr> </table> 6. Geçtiğimiz 7 gün boyunca, her gün ortalama kaç puf nefes açıcı fıfıs (örn. Ventolin/ Bricanyl) kullandınız <i>(Eğer bu soruya nasıl cevap verileceğinden emin değilseniz lütfen yardım isteyin.)</i> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 5%;">0</td><td>Hiç bir zaman kullanmadım</td></tr> <tr><td>1</td><td>Günde ortalama 1 - 2 puf</td></tr> <tr><td>2</td><td>Günde ortalama 3 - 4 puf</td></tr> <tr><td>3</td><td>Günde ortalama 5 - 8 puf</td></tr> <tr><td>4</td><td>Günde ortalama 9 - 12 puf</td></tr> <tr><td>5</td><td>Günde ortalama 13 - 16 puf</td></tr> <tr><td>6</td><td>Günde ortalama 16 puftan fazla</td></tr> </table> Klinik ekibin elemanlarından birisi tarafından doldurulacaktır 7. Bronkodilatör Öncesi FEV₁:..... Öngörülen FEV₁:..... Öngörülen FEV₁%'si:..... (Noktalı çizgilere gerçek değerleri kaydediniz ve yandaki sütunda FEV₁'in öngörülen % değerini işaretleyiniz) <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 5%;">0</td><td>>95%</td></tr> <tr><td>1</td><td>95-90%</td></tr> <tr><td>2</td><td>89-80%</td></tr> <tr><td>3</td><td>79-70%</td></tr> <tr><td>4</td><td>69-60%</td></tr> <tr><td>5</td><td>59-50%</td></tr> <tr><td>6</td><td><50%</td></tr> </table>		0	Hiç	1	Hemen Hemen Hiç	2	Kısa bir zaman	3	Orta uzunlukta zaman	4	Zamanın çoğunda	5	Zamanın büyük kısmında	6	Sürekli	0	Hiç bir zaman kullanmadım	1	Günde ortalama 1 - 2 puf	2	Günde ortalama 3 - 4 puf	3	Günde ortalama 5 - 8 puf	4	Günde ortalama 9 - 12 puf	5	Günde ortalama 13 - 16 puf	6	Günde ortalama 16 puftan fazla	0	>95%	1	95-90%	2	89-80%	3	79-70%	4	69-60%	5	59-50%	6	<50%
0	Hiç																																										
1	Hemen Hemen Hiç																																										
2	Kısa bir zaman																																										
3	Orta uzunlukta zaman																																										
4	Zamanın çoğunda																																										
5	Zamanın büyük kısmında																																										
6	Sürekli																																										
0	Hiç bir zaman kullanmadım																																										
1	Günde ortalama 1 - 2 puf																																										
2	Günde ortalama 3 - 4 puf																																										
3	Günde ortalama 5 - 8 puf																																										
4	Günde ortalama 9 - 12 puf																																										
5	Günde ortalama 13 - 16 puf																																										
6	Günde ortalama 16 puftan fazla																																										
0	>95%																																										
1	95-90%																																										
2	89-80%																																										
3	79-70%																																										
4	69-60%																																										
5	59-50%																																										
6	<50%																																										
Değerlendirme: Her sorunun cevabıyla ilişkili puanlar yazılır. Yedi puanın toplamının ortalaması hesaplanır. [Ortalama puanı ≤0.75: tam kontrol, 0.75-1.5: kısmi kontrol, ≥1.5 kontrol altında değil]																																											

Şekil 11. Astım Kontrol Ölçeği (devamı)

3.5.2.6. Astım Yaşam Kalitesi Ölçeği (Asthma Quality of Life Questionnaire –AQLQ)

Astım Yaşam Kalitesi Ölçeği (AQLQ), astımlı çocukların (7- 17 yaşa uygun) yaşadığı fiziksel, ruhsal ve sosyal bozuklukları ölçmek için geliştirilmiş, hastalığa

ve yaşa özgü bir yaşam kalite ölçeğidir. Juniper ve arkadaşları [160] tarafından geliştirilen bu form ile astım hastalığına özel olarak yaşam kalitesinin ölçülmesi amaçlanmıştır. Hastalığın hem fiziksel hem de emosyonel boyutlarını ele almaktadır. Bu ölçek, çok sayıda ve farklı özelliklerde astımlı çocuğun kendileri için önemli olduğunu söyledikleri başlıkları içermektedir. Ölçek 23 soru ve 3 domainden (alan) oluşmuştur. Bu alanlar;

1. Alan: Belirtiler Skoru (1-3, 19. ve 22. sorular);
2. Alan: Faaliyet Kısıtlamaları Skoru (4,6,8,10,12,14,16,18,20,23. sorular)
3. Alan: Duygusal İşlev Skoru (5,7,9,11,13,15,17,21. sorular)

Her bir soru 1 - 7 arası puanlar ile değerlendirilmiş olup, 1 en düşük 7 ise en büyük dereceyi ifade etmektedir. Soruların puan ağırlıkları eşittir. Genel yaşam kalitesi tüm soruların ortalaması alınarak hesaplanırken, alt kategorileri ise ilgili alan puanı toplanıp ortalamaları alınarak hesaplanır. Puan yükseldikçe yaşam kalitesinde iyileşmenin olduğunu ifade etmektedir [161]. AİT grubunda bulunan 15 hastanın T0 ve T2 dönemleri gözetilerek yapıldı ve sonuçlar değerlendirildi.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınanmıştır. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher-Freeman-Halton Exact testi kullanıldı.

Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin takiplerinin değerlendirilmesinde Friedman test ve ikili karşılaştırmaların değerlendirilmesinde Bonferroni Dunn test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Anlamlılık en az $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma 2010-2020 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Uygulama ve Araştırma Hastanesi (Tıp Fakültesi) Çocuk Alerji ve İmmunoloji Kliniği'nde %30.1'i (n=71) kız, %69.9'u (=165) erkek olmak üzere toplam 236 çocuk ile yapılmıştır. Çocukların yaşları 5 ile 16 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 8.99 ± 2.28 yıldır.

Tablo 19. Gruplara Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

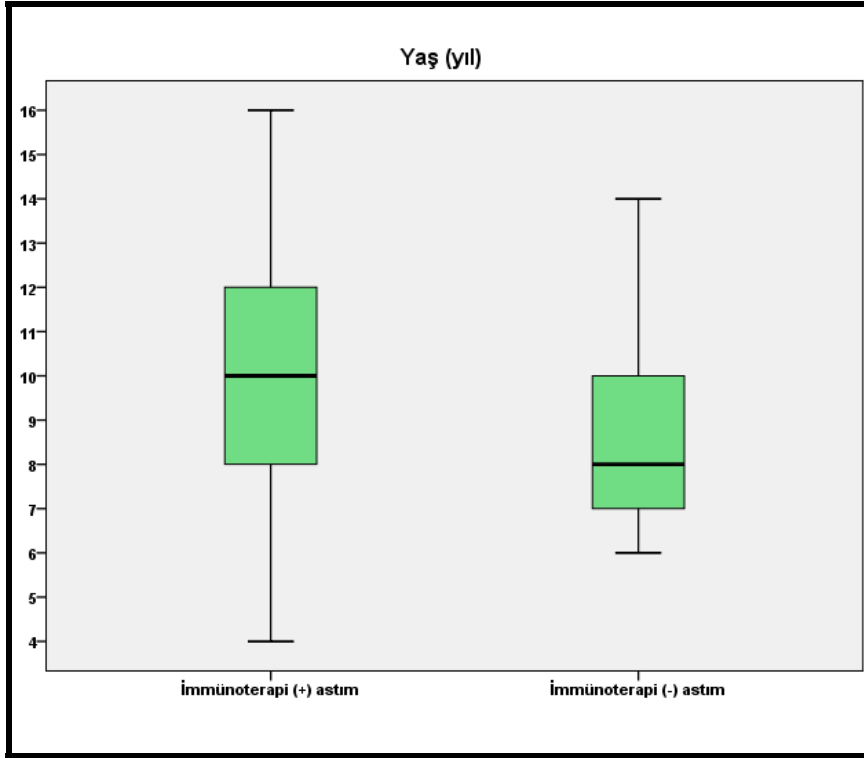
		Toplam (n=236)	İmmünoterapi (+) astım (n=86)	İmmünoterapi (-) astım (n=150)	p
Yaş (yıl)	Min-Mak (Medyan)	5-16 (8,5)	5-16 (10)	6-14 (8)	^a 0,001**
	Ort±Ss	8,99±2,28	9,83±2,75	8,51±1,81	
Cinsiyet; n (%)	Kız	71 (30,1)	26 (30,2)	45 (30,0)	^b 0,970
	Erkek	165 (69,9)	60 (69,8)	105 (70,0)	

^aMann Whitney U Test

^bPearson Ki-kare Test

****p<0.01**

İmmünoterapi alma durumlarına göre çocukların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.001); immünoterapi alanların yaşları, immünoterapi almayanlardan daha yüksektir.



Şekil 12. İmmünoterapi Alma Durumlarına Göre Çocukların Yaş Dağılımı

İmmünoterapi alma durumlarına göre çocukların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 20. Gruplara Göre Deri Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Deri testi	Toplam (n=236)	İmmünoterapi (+) astım (n=86)	İmmünoterapi (-) astım (n=150)
	n (%)	n (%)	n (%)
DP+DF	17 (7,2)	6 (7)	11 (7,3)
Çayır	101 (42,8)	42 (48,8)	59 (39,3)
Alterneria	68 (28,8)	11 (12,8)	57 (38)
Tedavi başlangıcı			
DP+DF+Çayır	7 (3)	7 (8,1)	0 (0)
DP+DF+Alterneria	7 (3)	6 (7)	1 (0,7)
Çayır+Alterneria	35 (14,8)	13 (15,1)	22 (14,7)
Arı alerjisi (venom)	1 (0,4)	1 (1,2)	0 (0)

Gruplara göre deri testi sonuçları Tablo 20’de görülmektedir.

Tablo 21. Gruplara Göre 1. Alerjen İçin Spesifik IgE Derecelendirme Sonuçlarının Değerlendirilmesi

1.alerjen için Spesifik IgE derecelendirme		Toplam (n=236)	İmmünoterapi (+) astım (n=86)	İmmünoterapi (-) astım (n=150)
		n (%)	n (%)	n (%)
Tedavi başlangıcı	Test negatif	17 (7,3)	4 (4,7)	13 (8,8)
	Düşük pozitif (+1)	13 (5,6)	5 (5,9)	8 (5,4)
	Hafif pozitif (+2)	42 (18)	9 (10,6)	33 (22,3)
	Pozitif test (+3)	61 (26,2)	25 (29,4)	36 (24,3)
	Güçlü pozitiflik (+4)	48 (20,6)	14 (16,5)	34 (23)
	Güçlü pozitiflik (+5)	22 (9,4)	12 (14,1)	10 (6,8)
	Güçlü pozitiflik (+6)	30 (12,9)	16 (18,8)	14 (9,5)
Tedavi sonrası 1.yıl	Test negatif	11 (5,6)	4 (5)	7 (5,9)
	Düşük pozitif (+1)	7 (3,5)	3 (3,8)	4 (3,4)
	Hafif pozitif (+2)	28 (14,1)	10 (12,5)	18 (15,3)
	Pozitif test (+3)	70 (35,4)	30 (37,5)	40 (33,9)
	Güçlü pozitiflik (+4)	35 (17,7)	12 (15)	23 (19,5)
	Güçlü pozitiflik (+5)	15 (7,6)	7 (8,8)	8 (6,8)
	Güçlü pozitiflik (+6)	32 (16,2)	14 (17,5)	18 (15,3)
Tedavi sonrası 2.yıl	Test negatif	9 (5,6)	6 (8,5)	3 (3,3)
	Düşük pozitif (+1)	6 (3,7)	2 (2,8)	4 (4,4)
	Hafif pozitif (+2)	23 (14,2)	14 (19,7)	9 (9,9)
	Pozitif test (+3)	56 (34,6)	27 (38)	29 (31,9)
	Güçlü pozitiflik (+4)	30 (18,5)	8 (11,3)	22 (24,2)
	Güçlü pozitiflik (+5)	15 (9,3)	8 (11,3)	7 (7,7)
	Güçlü pozitiflik (+6)	23 (14,2)	6 (8,5)	17 (18,7)
Tedavi	Test negatif	8 (6,2)	6 (9,5)	2 (3)

sonrası 3.yıl	Düşük pozitif (+1)	7 (5,4)	4 (6,3)	3 (4,5)
	Hafif pozitif (+2)	22 (17,1)	16 (25,4)	6 (9,1)
	Pozitif test (+3)	41 (31,8)	20 (31,7)	21 (31,8)
	Güçlü pozitiflik (+4)	27 (20,9)	11 (17,5)	16 (24,2)
	Güçlü pozitiflik (+5)	10 (7,8)	3 (4,8)	7 (10,6)
	Güçlü pozitiflik (+6)	14 (10,9)	3 (4,8)	11 (16,7)

1.alerjen için spesifik IgE derecelendirme sonuçları Tablo 21’de görülmektedir.

Tablo 22. Gruplara Göre 2. Alerjen İçin Spesifik IgE Derecelendirme Sonuçlarının Değerlendirilmesi

2.alerjen için Spesifik IgE derecelendirme		Toplam (n=236)	İmmünoterapi (+) astım (n=86)	İmmünoterapi (-) astım (n=150)
		n (%)	n (%)	n (%)
Tedavi başlangıcı	Test negatif	7 (11,3)	3 (10)	4 (12,5)
	Düşük pozitif (+1)	8 (12,9)	6 (20)	2 (6,3)
	Hafif pozitif (+2)	17 (27,4)	6 (20)	11 (34,4)
	Pozitif test (+3)	16 (25,8)	9 (30)	7 (21,9)
	Güçlü pozitiflik (+4)	10 (16,1)	6 (20)	4 (12,5)
	Güçlü pozitiflik (+5)	4 (6,5)	0 (0)	4 (12,5)
Tedavi sonrası 1.yıl	Test negatif	5 (10,2)	4 (13,3)	1 (5,3)
	Düşük pozitif (+1)	4 (8,2)	3 (10)	1 (5,3)
	Hafif pozitif (+2)	13 (26,5)	7 (23,3)	6 (31,6)
	Pozitif test (+3)	13 (26,5)	10 (33,3)	3 (15,8)
	Güçlü pozitiflik (+4)	10 (20,4)	5 (16,7)	5 (26,3)
	Güçlü pozitiflik (+5)	3 (6,1)	1 (3,3)	2 (10,5)
Tedavi sonrası 2.yıl	Güçlü pozitiflik (+6)	1 (2)	0 (0)	1 (5,3)
	Test negatif	7 (16,3)	6 (24)	1 (5,6)
	Düşük pozitif (+1)	2 (4,7)	1 (4)	1 (5,6)
	Hafif pozitif (+2)	10 (23,3)	6 (24)	4 (22,2)
	Pozitif test (+3)	14 (32,6)	9 (36)	5 (27,8)
	Güçlü pozitiflik (+4)	8 (18,6)	2 (8)	6 (33,3)
Tedavi sonrası 3.yıl	Güçlü pozitiflik (+5)	2 (4,7)	1 (4)	1 (5,6)
	Test negatif	5 (17,2)	4 (21,1)	1 (10)
	Düşük pozitif (+1)	2 (6,9)	2 (10,5)	0 (0)
	Hafif pozitif (+2)	6 (20,7)	4 (21,1)	2 (20)
	Pozitif test (+3)	10 (34,5)	6 (31,6)	4 (40)
	Güçlü pozitiflik (+4)	5 (17,2)	3 (15,8)	2 (20)
Tedavi sonrası 3.yıl	Güçlü pozitiflik (+6)	1 (3,4)	0 (0)	1 (10)

2. alerjen için spesifik IgE derecelendirme sonuçları Tablo 22'de görülmektedir.

Tablo 23. Gruplara Göre 3. Alerjen İçin Spesifik IgE Derecelendirme Sonuçlarının Değerlendirilmesi

3.alerjen için Spesifik IgE derecelendirme		Toplam (n=236)	İmmünoterapi (+) astım (n=86)	İmmünoterapi (-) astım (n=150)
		n (%)	n (%)	n (%)
Tedavi başlangıcı	Test negatif	2 (14,3)	2 (15,4)	0 (0)
	Düşük pozitif (+1)	2 (14,3)	1 (7,7)	1 (100)
	Hafif pozitif (+2)	1 (7,1)	1 (7,7)	0 (0)
	Pozitif test (+3)	3 (21,4)	3 (23,1)	0 (0)
	Güçlü pozitiflik (+4)	2 (14,3)	2 (15,4)	0 (0)
	Güçlü pozitiflik (+5)	1 (7,1)	1 (7,7)	0 (0)
Tedavi sonrası 1.yıl	Test negatif	1 (8,3)	1 (9,1)	0 (0)
	Düşük pozitif (+1)	1 (8,3)	1 (9,1)	0 (0)
	Hafif pozitif (+2)	3 (25)	2 (18,2)	1 (100)
	Pozitif test (+3)	2 (16,7)	2 (18,2)	0 (0)
	Güçlü pozitiflik (+4)	1 (8,3)	1 (9,1)	0 (0)
	Güçlü pozitiflik (+5)	1 (8,3)	1 (9,1)	0 (0)
Tedavi sonrası 2.yıl	Test negatif	1 (9,1)	1 (11,1)	0 (0)
	Hafif pozitif (+2)	3 (27,3)	2 (22,2)	1 (50)
	Pozitif test (+3)	2 (18,2)	2 (22,2)	0 (0)
	Güçlü pozitiflik (+4)	4 (36,4)	3 (33,3)	1 (50)
	Güçlü pozitiflik (+6)	1 (9,1)	1 (11,1)	0 (0)
Tedavi sonrası 3.yıl	Hafif pozitif (+2)	2 (33,3)	2 (33,3)	0 (0)
	Pozitif test (+3)	2 (33,3)	2 (33,3)	0 (0)
	Güçlü pozitiflik (+4)	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0)
	Güçlü pozitiflik (+6)	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0)

3. alerjen için spesifik IgE derecelendirme sonuçları Tablo 23'de görülmektedir.

Tablo 24. Gruplara Göre Kullanılan İlaçların Değerlendirilmesi

		Toplam (n=236)	İmmünoterapi (+) astım (n=86)	İmmünoterapi (-) astım (n=150)	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Tedavi başlangıcı	Düşük doz inhaler steroid	59 (25,0)	5 (5,8)	54 (36,0)	0,001**
	Orta doz inhaler steroid	86 (36,4)	40 (46,5)	46 (30,7)	
	Yüksek doz inhaler steroid	26 (11)	22 (25,6)	4 (2,7)	
	Montelukast	65 (27,5)	19 (22,1)	46 (30,7)	
Tedavi sonrası 1.yıl	İlaç yok	2 (0,9)	2 (2,4)	0 (0)	0,001**
	Düşük doz inhaler steroid	21 (9,1)	14 (17,1)	7 (4,7)	
	Orta doz inhaler steroid	167 (72,0)	37 (45,1)	130 (86,7)	
	Yüksek doz inhaler steroid	19 (8,2)	11 (13,4)	8 (5,3)	
	Montelukast	23 (9,9)	18 (22,0)	5 (3,3)	
Tedavi sonrası 2.yıl	İlaç yok	16 (7,0)	15 (19,0)	1 (0,7)	0,001**
	Düşük doz inhaler steroid	14 (6,1)	11 (13,9)	3 (2,0)	
	Orta doz inhaler steroid	145 (63,3)	31 (39,2)	114 (76,0)	
	Yüksek doz inhaler steroid	39 (17,0)	7 (8,9)	32 (21,3)	
	Montelukast	15 (6,6)	15 (19,0)	0 (0)	
Tedavi sonrası 3.yıl	İlaç yok	18 (8,2)	17 (24,6)	1 (0,7)	0,001**
	Düşük doz inhaler steroid	20 (9,1)	15 (21,7)	5 (3,3)	
	Orta doz inhaler steroid	123 (56,2)	21 (30,4)	102 (68,0)	
	Yüksek doz inhaler steroid	41 (18,7)	0 (0)	41 (27,3)	
	Montelukast	17 (7,8)	16 (23,2)	1 (0,7)	

Pearson Ki-kare Test

****p<0.01**

İmmünoterapi alma durumlarına göre olguların tedavi başlangıcı kullandıkları ilaçların oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.001; p<0.01). İmmünoterapi alan olguların orta doz ve yüksek

doz İKS kullanma oranı; immünoterapi almayan olguların ise düşük doz İKS kullanma oranı daha yüksektir.

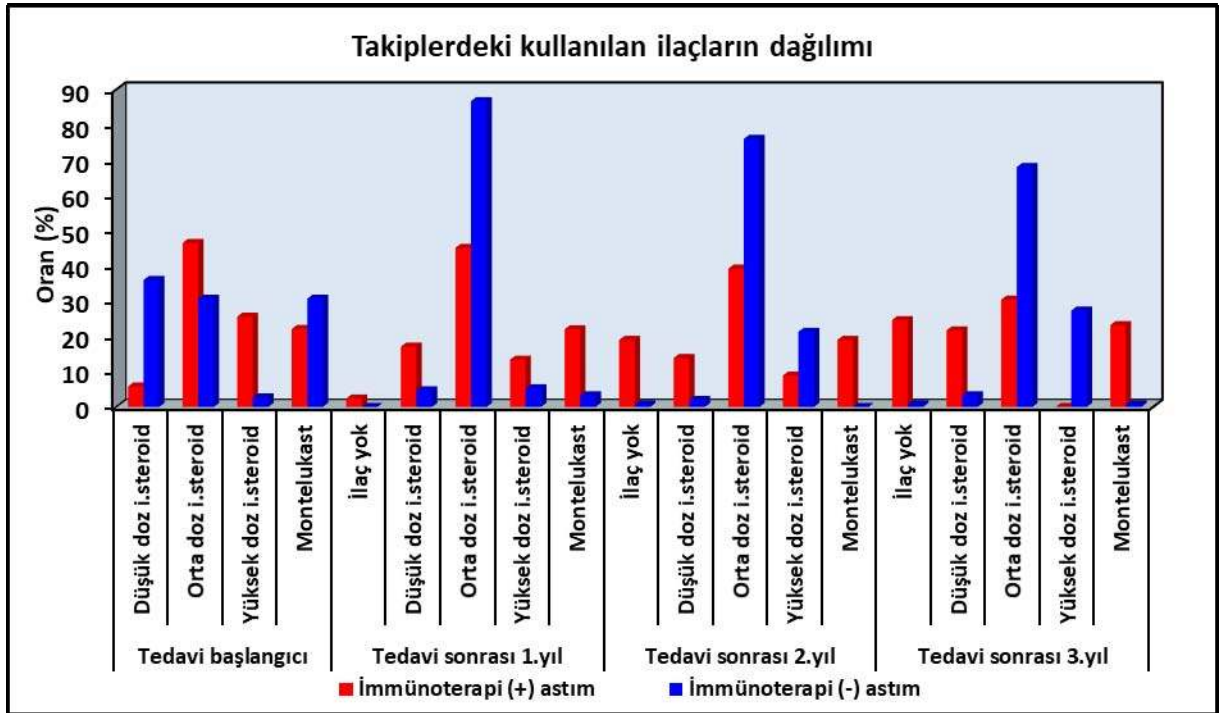
İmmünoterapi alma durumlarına göre olguların tedavi sonrası 1.yıl kullandıkları ilaçların oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$). İmmünoterapi alan olguların düşük İKS, yüksek doz İKS ve montelukast kullanma oranı; immünoterapi almayan olguların ise orta doz İKS kullanma oranı daha yüksektir.

İmmünoterapi alma durumlarına göre olguların tedavi sonrası 2.yıl kullandıkları ilaçların oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$). İmmünoterapi alan olguların ilaç kullanmama, düşük doz İKS ve montelukast kullanma oranı; immünoterapi almayan olguların ise orta doz ve yüksek doz İKS kullanma oranı daha yüksektir.

İmmünoterapi alma durumlarına göre olguların tedavi sonrası 3.yıl kullandıkları ilaçların oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$). İmmünoterapi alan olguların ilaç kullanmama, düşük doz İKS ve montelukast kullanma oranı; immünoterapi almayan olguların ise orta doz ve yüksek doz İKS kullanma oranı daha yüksektir.

İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcında %5.8'i ($n=5$) düşük doz İKS, %46.5'i ($n=40$) orta doz İKS, %25.6'sı ($n=22$) yüksek doz İKS ve %22.1'i ($n=19$) montelukast kullanmaktadır. İlaç kullanmayan hasta bulunmamaktadır. Olguların tedavi sonrası 3.yılda %24.6'sı ($n=17$) ilaç kullanmazken, %21.7'si ($n=15$) düşük doz İKS, %30.4'ü ($n=21$) orta doz İKS ve %23.2'si ($n=16$) montelukast kullanmaktadır.

İmmünoterapi almayan olguların tedavi başlangıcında %36.0'sı ($n=54$) düşük doz İKS, %30.7'si ($n=46$) orta doz İKS, %2.7'si ($n=4$) yüksek doz İKS ve %30.7'si ($n=46$) montelukast kullanmaktadır. İlaç kullanamayan hasta bulunmamaktadır. Olguların tedavi sonrası 3.yılda %0.7'si ($n=1$) ilaç kullanmazken, %3.3'ü ($n=5$) düşük doz İKS, %68.0'i ($n=102$) orta doz İKS, %27.3'ü ($n=41$) yüksek doz İKS ve %0.7'si ($n=1$) montelukast kullanmaktadır.



Şekil 13. Takiplerdeki Kullanılan İlaçların Dağılımı

Tablo 25. Gruplara Göre Astım Tedavi Basamağı Sonuçlarının Değerlendirilmesi

		Toplam (n=236)	İmmünoterapi (+) astım (n=86)	İmmünoterapi (-) astım (n=150)	P
		n (%)	n (%)	n (%)	
Tedavi başlangıcı	2.basamak	121 (51,3)	22 (25,6)	99 (66,0)	0,001**
	3.basamak	51 (21,6)	16 (18,6)	35 (23,3)	
	4.basamak	46 (19,5)	32 (37,2)	14 (9,3)	
	5.basamak	18 (7,6)	16 (18,6)	2 (1,3)	
Tedavi sonrası 1.yıl	1.basamak	2 (0,9)	2 (2,4)	0 (0)	0,001**
	2.basamak	35 (15,1)	25 (30,5)	10 (6,7)	
	3.basamak	123 (53,0)	21 (25,6)	102 (68,0)	
	4.basamak	65 (28,0)	30 (36,6)	35 (23,3)	
	5.basamak	7 (3,0)	4 (4,9)	3 (2,0)	
Tedavi sonrası 2.yıl	1.basamak	15 (6,6)	14 (17,9)	1 (0,7)	0,001**
	2.basamak	24 (10,5)	21 (26,9)	3 (2,0)	
	3.basamak	80 (35,1)	13 (16,7)	67 (44,7)	
	4.basamak	79 (34,6)	24 (30,8)	55 (36,7)	
	5.basamak	30 (13,2)	6 (7,7)	24 (16,0)	
Tedavi sonrası 3.yıl	1.basamak	18 (8,2)	17 (24,6)	1 (0,7)	0,001**
	2.basamak	21 (9,6)	19 (27,5)	2 (1,3)	
	3.basamak	64 (29,2)	6 (8,7)	58 (38,7)	
	4.basamak	79 (36,1)	21 (30,4)	58 (38,7)	
	5.basamak	37 (16,9)	6 (8,7)	31 (20,7)	

Pearson Ki-kare Test

****p<0.01**

İmmünoterapi alma durumlarına göre olguların tedavi başlangıcı astım tedavi basamakları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.001; p<0.01). İmmünoterapi alan olguların 4. basamak ve 5. basamak

tedavi olma oranı; immünoterapi almayan olguların ise 2. basamak tedavi olma oranı daha yüksektir.

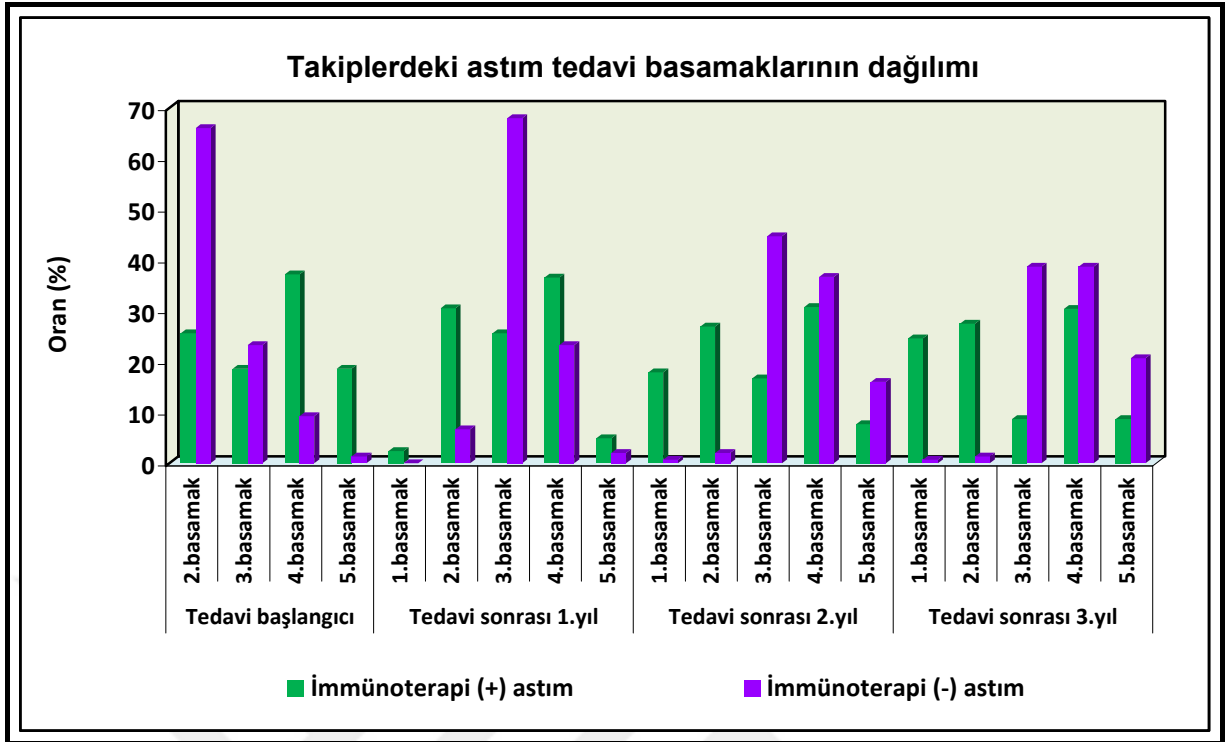
İmmünoterapi alma durumlarına göre olguların tedavi sonrası 1. yılda astım tedavi basamakları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$). İmmünoterapi alan olguların 2. basamak ve 4. basamak tedavi olma oranı; immünoterapi almayan olguların ise 3.basamak tedavi olma oranı daha yüksektir.

İmmünoterapi alma durumlarına göre olguların tedavi sonrası 2. yılda astım tedavi basamakları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$). İmmünoterapi alan olguların 1. basamak ve 2. basamak tedavi olma oranı; immünoterapi almayan olguların ise 3. basamak tedavi olma oranı daha yüksektir.

İmmünoterapi alma durumlarına göre olguların tedavi sonrası 3. yılda astım tedavi basamakları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$). İmmünoterapi alan olguların 1. basamak ve 2. basamak tedavi olma oranı; immünoterapi almayan olguların ise 3.basamak ve 5. basamak tedavi olma oranı daha yüksektir.

İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcında %25.6'sı ($n=22$) 2. basamak, %18.6'sı ($n=16$) 3. basamak, %37.2'si ($n=32$) 4. basamak ve %18.6'sı ($n=16$) 5. basamak tedavi almaktadır. Olguların tedavi sonrası 3. yılda %24.6'sı ($n=17$) 1. basamağa düşmüş, %27.5'i ($n=19$) 2. basamak, %8.7'si ($n=6$) 3. basamağa düşmüş olup %30.4'ü ($n=21$) 4. basamak ve %8.7'si ($n=6$) 5. basamak tedavi almaktadır.

İmmünoterapi almayan olguların tedavi başlangıcında %66.0'sı ($n=99$) 2. basamak, %23.3'ü ($n=35$) 3. basamak, %9.3'ü ($n=14$) 4. basamak ve %1.3'ü ($n=2$) 5. basamak tedavi almaktadır. Olguların tedavi sonrası 3. yılda %0.7'si ($n=1$) 1. basamak, %1.3'ü ($n=2$) 2. basamak, %38.7'si ($n=58$) 3. basamak, %38.7'si ($n=58$) 4. basamak ve %20.7'si ($n=31$) 5. basamak tedavi almaktadır.



Şekil 14. Takiplerdeki Astım Tedavi Basamaklarının Dağılımı

Tablo 26. Gruplara Göre Endurasyon Çapı Ölçümlerinin Dağılımı

		immünoterapi (+) astım grubu	immünoterapi (-) astım grubu
1.alerjen için Endurasyon çapı			
Tedavi başlangıcı	<i>N</i>	85	148
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	3-12 (5)	2-12 (5)
	<i>Ort±Ss</i>	6,05±2,24	5,43±1,89
Tedavi sonrası 1.yıl	<i>N</i>	82	150
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-14 (4,5)	0-14 (5)
	<i>Ort±Ss</i>	4,17±2,96	5,52±2,43
Tedavi sonrası 2.yıl	<i>N</i>	77	149
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-14 (4)	2-20 (5)
	<i>Ort±Ss</i>	3,90±3,04	5,87±2,64
Tedavi sonrası 3.yıl	<i>N</i>	68	146
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-9 (4)	0-18 (5,5)
	<i>Ort±Ss</i>	3,50±2,20	5,92±2,54

2.alerjen için Endurasyon çapı			
Tedavi başlangıcı	<i>N</i>	33	33
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	3-15 (4)	2-12 (5)
	<i>Ort±Ss</i>	5,45±2,33	5,73±2,40
Tedavi sonrası 1.yıl	<i>N</i>	30	33
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-6 (3)	3-9 (5)
	<i>Ort±Ss</i>	2,17±2,05	5,09±1,51
Tedavi sonrası 2.yıl	<i>N</i>	25	33
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-7 (3)	2-9 (4)
	<i>Ort±Ss</i>	2,64±2,27	4,82±1,76
Tedavi sonrası 3.yıl	<i>N</i>	21	31
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-5 (3)	0-13 (5)
	<i>Ort±Ss</i>	2,81±1,57	5,32±2,59
3.alerjen için Endurasyon çapı			
Tedavi başlangıcı	<i>N</i>	14	1
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	4-15 (7)	5
	<i>Ort±Ss</i>	7,29±3,02	5
Tedavi sonrası 1.yıl	<i>N</i>	10	1
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-9 (3,5)	4
	<i>Ort±Ss</i>	3,80±2,70	4
Tedavi sonrası 2.yıl	<i>N</i>	10	1
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-8 (3)	4
	<i>Ort±Ss</i>	2,90±2,88	4
Tedavi sonrası 3.yıl	<i>N</i>	7	0
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-6 (3)	-
	<i>Ort±Ss</i>	3,00±2,31	-

Gruplara göre takiplerdeki endurasyon çapı ölçümlerinin dağılımı Tablo 26'da görülmektedir.

Tablo 27. Gruplara Göre Spesifik IgE Kantitatif Ölçümlerinin Dağılımı

		İmmünoterapi (+) astım grubu	İmmünoterapi (-) astım grubu
1.alerjen için Spesifik IgE kantitatif ölçüm			
Tedavi başlangıcı	<i>N</i>	85	148
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-101 (17)	0-101 (11)
	<i>Ort±Ss</i>	37,13±38,84	24,26±32,23
Tedavi sonrası 1.yıl	<i>N</i>	80	118
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-101 (10,3)	0-101 (14,5)
	<i>Ort±Ss</i>	30,36±36,40	29,28±34,63
Tedavi sonrası 2.yıl	<i>N</i>	72	94
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-101 (8)	0-101 (19)
	<i>Ort±Ss</i>	24,98±33,67	34,43±36,53
Tedavi sonrası 3.yıl	<i>N</i>	63	66
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-101 (4,4)	0-101 (23)
	<i>Ort±Ss</i>	16,34±25,33	34,90±35,43
2.alerjen için Spesifik IgE kantitatif ölçüm			
Tedavi başlangıcı	<i>N</i>	30	32
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-39 (3)	0-90 (2,4)
	<i>Ort±Ss</i>	9,42±12,07	16,00±25,56
Tedavi sonrası 1.yıl	<i>N</i>	30	23
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-52 (4,3)	0-101 (10)
	<i>Ort±Ss</i>	9,94±13,16	23,58±32,84
Tedavi sonrası 2.yıl	<i>N</i>	25	20
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-57 (3)	0-89 (7,5)
	<i>Ort±Ss</i>	8,14±13,28	17,72±25,41
Tedavi sonrası 3.yıl	<i>N</i>	19	10
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-35 (3,2)	0-101 (13)
	<i>Ort±Ss</i>	7,21±10,60	22,89±30,20

3.alerjen için Spesifik IgE kantitatif ölçüm			
Tedavi başlangıcı	<i>N</i>	13	1
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-101 (10,5)	0,7
	<i>Ort±Ss</i>	34,69±42,13	0,7
Tedavi sonrası 1.yıl	<i>N</i>	11	1
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-101 (8)	1,8
	<i>Ort±Ss</i>	38,43±45,20	1,8
Tedavi sonrası 2.yıl	<i>N</i>	9	1
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-101 (17)	19
	<i>Ort±Ss</i>	26,86±33,06	19
Tedavi sonrası 3.yıl	<i>N</i>	6	0
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1,1-101 (14,5)	-
	<i>Ort±Ss</i>	25,85±37,62	-

Gruplara göre takiplerdeki spesifik IgE kantitatif ölçümlerinin dağılımı Tablo 27’de görülmektedir.

Tablo 28. Gruplara Göre Total IgE, WBC, EOS%, EOS Ölçümlerinin Dağılımı

			İmmünoterapi (+) astım grubu	İmmünoterapi (-) astım grubu
Total IgE	Tedavi başlangıcı	<i>n</i>	86	150
		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	2,5-501 (241)	6-1010 (214)
		<i>Ort±Ss</i>	277,78±172,31	251,30±200,05
	Tedavi sonrası 1.yıl	<i>n</i>	82	109
		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	8-501 (186)	4-720 (270)
		<i>Ort±Ss</i>	227,80±163,13	289,10±190,48
	Tedavi sonrası 2.yıl	<i>n</i>	77	86
		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	7-501 (101)	6-501 (330)
		<i>Ort±Ss</i>	169,95±160,58	305,01±195,77
	Tedavi sonrası 3.yıl	<i>n</i>	64	67
		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	6-551 (91,5)	10-501 (364)
		<i>Ort±Ss</i>	145,81±155,59	318,75±188,87
WBC	Tedavi başlangıcı	<i>n</i>	86	150
		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	4230-17140 (8710)	2330-27640 (8380)
		<i>Ort±Ss</i>	8959,60±2589,72	9076,47±3264,62
	Tedavi sonrası 1.yıl	<i>n</i>	82	149
		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	5230-18330 (8120)	370-21630 (8450)
		<i>Ort±Ss</i>	8578,54±2419,36	8878,59±3038,24
	Tedavi sonrası 2.yıl	<i>n</i>	78	148
		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	4730-13150 (7395)	950-27100 (8350)
		<i>Ort±Ss</i>	7466,67±1615,65	8746,01±2924,84
	Tedavi sonrası 3.yıl	<i>n</i>	69	123
		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	4150-15940 (8300)	1080-23120 (8420)
		<i>Ort±Ss</i>	8118,70±1938,05	8956,67±3376,21
EOS%	Tedavi başlangıcı	<i>n</i>	86	150
		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-20 (3,9)	0-18 (4,5)
		<i>Ort±Ss</i>	4,68±3,52	4,92±3,56

EOS sayısı	Tedavi sonrası 1.yıl	<i>n</i>	82	149
		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-16,9 (3,2)	0-101 (4,2)
		<i>Ort±Ss</i>	4,04±3,36	5,41±8,55
	Tedavi sonrası 2.yıl	<i>n</i>	78	148
		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-15,1 (2,6)	0-390 (4,5)
		<i>Ort±Ss</i>	3,76±3,02	8,01±31,96
	Tedavi sonrası 3.yıl	<i>n</i>	69	123
		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-12,2 (2,1)	0-290 (4,1)
		<i>Ort±Ss</i>	3,00±2,71	7,24±25,94
EOS sayısı	Tedavi başlangıcı	<i>n</i>	86	150
		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-1920 (350)	0-1600 (380)
		<i>Ort±Ss</i>	421,28±330,75	432,97±319,20
	Tedavi sonrası 1.yıl	<i>n</i>	82	149
		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-1800 (260)	0-2510 (350)
		<i>Ort±Ss</i>	354,10±321,21	422,92±350,22
	Tedavi sonrası 2.yıl	<i>n</i>	78	148
		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-1180 (185)	0-4040 (360)
		<i>Ort±Ss</i>	290,86±262,56	481,31±507,44
	Tedavi sonrası 3.yıl	<i>n</i>	69	122
		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-1010 (200)	0-1530 (345)
		<i>Ort±Ss</i>	260,42±244,51	430,16±320,40

Gruplara göre takiplerdeki Total IgE, WBC, EOS%, EOS ölçümlerinin dağılımı Tablo 28'de görülmektedir.

Tablo 29. Gruplara Göre Sonum Fonksiyon Testi (FEV1%, FVC%, FEV1/FVC) Ölçümlerinin Dağılımı

			İmmünoterapi (+) astım grubu	İmmünoterapi (-) astım grubu
FEV1%	Tedavi başlangıcı	<i>n</i>	85	150
		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	60-122 (87)	48-139 (86)
		<i>Ort±Ss</i>	87,61±13,72	84,60±16,63
	Tedavi sonrası 1.yıl	<i>n</i>	82	150
		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	68-119 (91)	38-123 (85)
		<i>Ort±Ss</i>	91,13±11,41	84,54±14,66
	Tedavi sonrası 2.yıl	<i>n</i>	79	150
		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	68-130 (89)	13-118 (85)
		<i>Ort±Ss</i>	90,80±13,02	85,75±14,80
	Tedavi sonrası 3.yıl	<i>n</i>	69	149
		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	9-128 (85)	52-119 (84)
		<i>Ort±Ss</i>	87,07±16,23	84,46±14,03
FVC%	Tedavi başlangıcı	<i>n</i>	85	150
		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	58-121 (87)	44-121 (79)
		<i>Ort±Ss</i>	86,72±12,95	80,45±16,17
	Tedavi sonrası 1.yıl	<i>n</i>	82	150
		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	64-119 (91)	40-128 (84)
		<i>Ort±Ss</i>	91,39±12,66	84,38±15,43
	Tedavi sonrası 2.yıl	<i>n</i>	79	150
		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	69-125 (88)	37-127 (86)
		<i>Ort±Ss</i>	90,53±12,76	86,99±15,26
	Tedavi sonrası 3.yıl	<i>n</i>	69	149
		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	60-121 (85)	51-124 (84)
		<i>Ort±Ss</i>	88,36±12,49	86,55±14,19
FEV1/FVC	Tedavi başlangıcı	<i>n</i>	85	150
		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	69-100 (85)	63-100 (91)
		<i>Ort±Ss</i>	85,74±7,76	89,18±9,26

Tedavi sonrası 1.yıl	<i>n</i>	82	150
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	70-100 (84)	58-100 (86)
	<i>Ort±Ss</i>	84,45±6,55	86,00±9,47
Tedavi sonrası 2.yıl	<i>n</i>	79	150
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	66-99 (85)	56-100 (85)
	<i>Ort±Ss</i>	84,67±6,52	84,63±9,21
Tedavi sonrası 3.yıl	<i>n</i>	69	149
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	61-100 (85)	55-100 (83)
	<i>Ort±Ss</i>	84,61±6,97	82,72±9,01

Gruplara göre takiplerdeki FEV1%, FVC%, FEV1/FVC ölçümlerinin dağılımı Tablo 29'de görülmektedir.

Tablo 30. Gruplara Göre Sonum Fonksiyon Testi (FEV25-75%, PEF%) Ölçümlerinin Dağılımı

			İmmünoterapi (+) astım grubu	İmmünoterapi (-)) astım grubu
FEV25-75%	Tedavi başlangıcı	<i>n</i>	85	150
		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,3-128 (45)	8-89 (39,5)
		<i>Ort±Ss</i>	48,39±19,30	41,08±16,32
	Tedavi sonrası 1.yıl	<i>n</i>	82	150
		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	23-113 (47,5)	14-95 (39)
		<i>Ort±Ss</i>	50,89±18,14	40,62±15,11
	Tedavi sonrası 2.yıl	<i>n</i>	79	150
		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	19-130 (49)	12-97 (41)
		<i>Ort±Ss</i>	53,90±19,74	43,35±16,05
	Tedavi sonrası 3.yıl	<i>n</i>	69	149
		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	27-117 (56)	14-105 (43)
		<i>Ort±Ss</i>	56,62±19,16	45,54±17,89
PEF%	Tedavi başlangıcı	<i>n</i>	85	150
		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,6-130 (81)	30-146 (79)
		<i>Ort±Ss</i>	82,81±20,20	80,19±19,61
	Tedavi sonrası 1.yıl	<i>n</i>	82	150
		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	48-139 (90)	3-127 (80)
		<i>Ort±Ss</i>	91,71±15,99	79,62±19,40
	Tedavi sonrası 2.yıl	<i>n</i>	79	150
		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	55-149 (91)	42-145 (80,5)
		<i>Ort±Ss</i>	93,18±17,60	81,66±16,81
	Tedavi sonrası 3.yıl	<i>n</i>	69	149
		<i>Min-Mak (Medyan)</i>	27-129 (86)	39-141 (80)
		<i>Ort±Ss</i>	86,96±19,47	79,59±16,80

Gruplara göre takiplerdeki FEV25-75%, PEF% ölçümlerinin dağılımı Tablo 30'de görülmektedir.

Tablo 31. Gruplara Göre 1. Alerjen İçin Endurasyon Çapı Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

			İmmünoterapi (+) astım grubu	İmmünoterapi (-) astım grubu	^a p
1.alerjen için Endurasyon çapı	Tedavi başlangıcı	Min-Mak (Medyan)	3-12 (5)	2-12 (5)	0,127
		Ort±Ss	6,05±2,29	5,43±1,89	
	Tedavi sonrası 1.yıl	Min-Mak (Medyan)	0-14 (5)	0-14 (5)	0,062
		Ort±Ss	4,52±2,99	5,51±2,44	
	Tedavi sonrası 2.yıl	Min-Mak (Medyan)	0-14 (4)	2-20 (5)	0,001**
		Ort±Ss	4,17±3,05	5,89±2,66	
	Tedavi sonrası 3.yıl	Min-Mak (Medyan)	0-9 (4)	0-18 (5,5)	0,001**
		Ort±Ss	3,52±2,17	5,90±2,52	
^c p			0,001**	0,169	
Grup içi; ^d p	Tedavi başlangıcı - 1.yıl		0,010*	1,000	
	Tedavi başlangıcı - 2.yıl		0,001**	1,000	
	Tedavi başlangıcı - 3.yıl		0,001**	0,602	
	Tedavi sonrası 1.yıl – 2.yıl		0,551	1,000	
	Tedavi sonrası 1.yıl – 3.yıl		0,046*	0,450	
	Tedavi sonrası 2.yıl – 3.yıl		1,000	1,000	

^aMann Whitney U Test

**p<0.01

^cFriedman Test

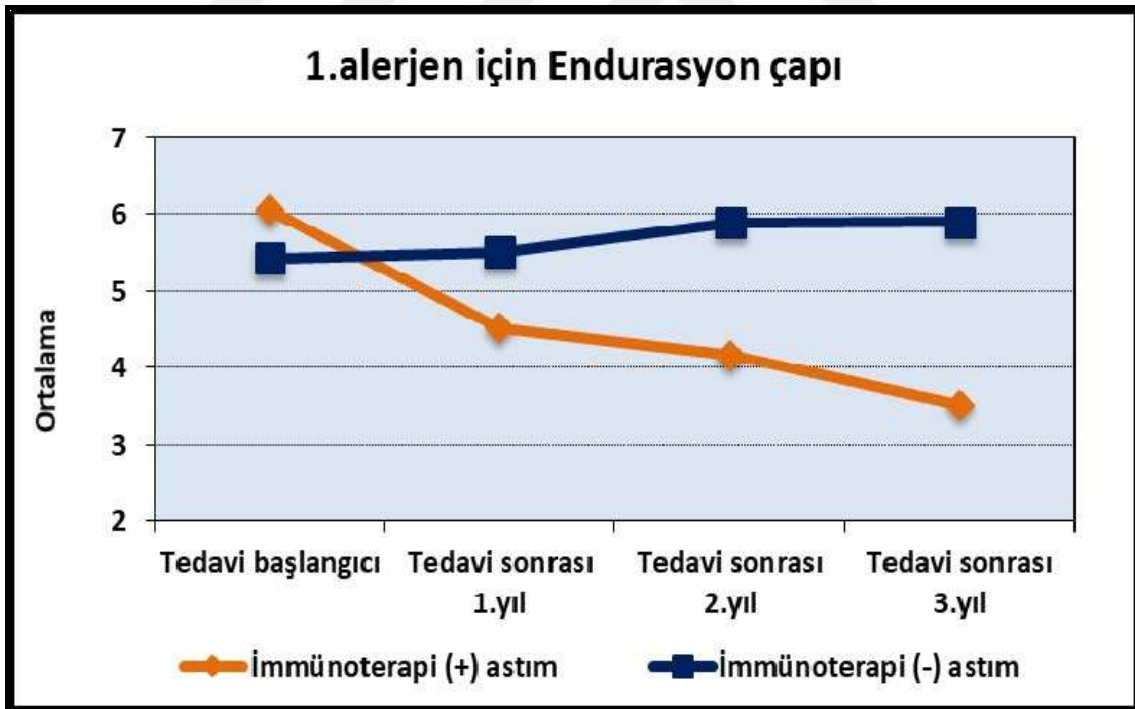
*p<0.05

^dBonferroni Dunn Test

Olguların immünoterapi alma durumlarına göre tedavi başlangıcı ve tedavi sonrası 1. yıl 1. alerjen için endurasyon çapı ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

İmmünoterapi alan olguların tedavi sonrası 2. yıl ve 3. yıl 1. alerjen için endurasyon çapı ölçümlerinin, İmmünoterapi almayanlardan düşük olması ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.01$).

İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl 1. alerjen için endurasyon çapı ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl 1. alerjen için endurasyon çapı ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.010$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.05$). Tedavi sonrası 1. yıla göre tedavi sonrası 3. yıl 1. alerjen için endurasyon çapı ölçümlerindeki düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). **İmmünoterapi almayan** olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl 1. alerjen için endurasyon çapı ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 15. Takiplerdeki 1. Alerjen İçin Endurasyon Çapı Ölçümleri Dağılımı

Tablo 32. Gruplara Göre 2. Alerjen İçin Endurasyon Çapı Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

			İmmünoterapi (+) astım grubu	İmmünoterapi (-) astım grubu	^a p
2.alerjen için Endurasyon çapı	Tedavi başlangıcı	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	3-15 (5)	2-12 (5)	0,927
		<i>Ort±Ss</i>	5,68±2,75	5,61±2,40	
	Tedavi sonrası 1.yıl	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-6 (3)	3-9 (5)	0,001**
		<i>Ort±Ss</i>	2,58±1,98	5,10±1,56	
	Tedavi sonrası 2.yıl	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-6 (3)	2-9 (4)	0,001**
		<i>Ort±Ss</i>	2,63±2,06	4,74±1,71	
	Tedavi sonrası 3.yıl	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-5 (3)	0-13 (5)	0,001**
		<i>Ort±Ss</i>	2,68±1,60	5,32±2,59	
	^c p		0,001**	0,239	
Grup içi; ^dp					
Tedavi başlangıcı - 1.yıl			0,012*	0,922	
Tedavi başlangıcı - 2.yıl			0,019*	0,413	
Tedavi başlangıcı - 3.yıl			0,007**	1,000	
Tedavi sonrası 1.yıl – 2.yıl			1,000	1,000	
Tedavi sonrası 1.yıl – 3.yıl			1,000	1,000	
Tedavi sonrası 2.yıl – 3.yıl			1,000	1,000	

^aMann Whitney U Test

**p<0.01

^cFriedman Test

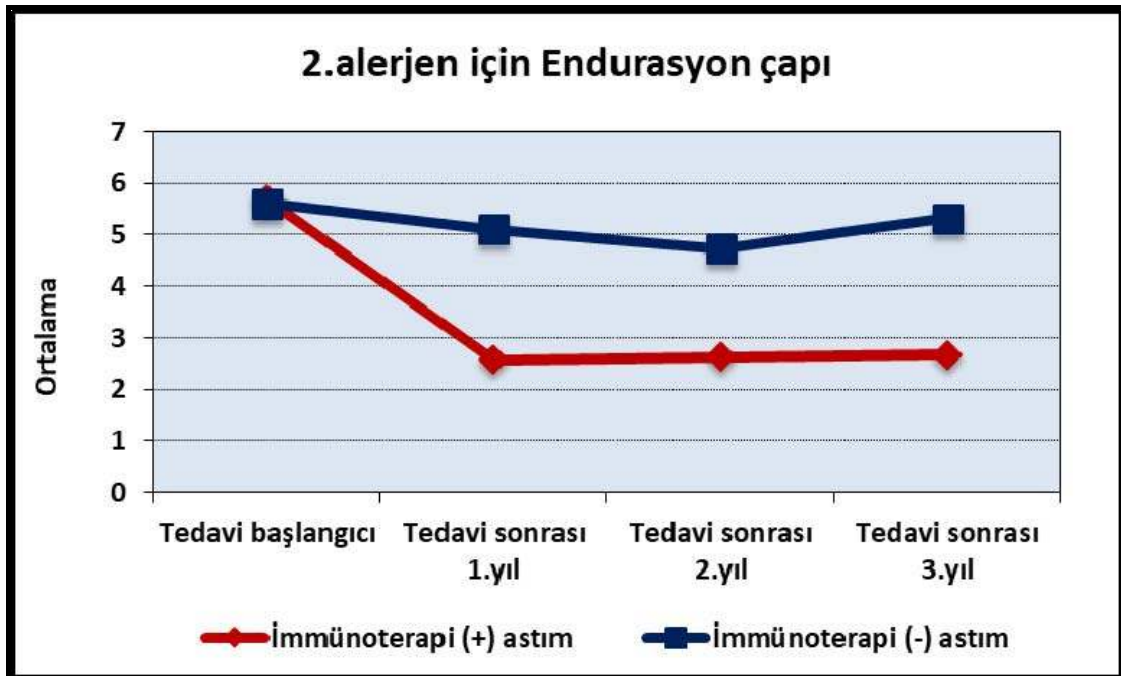
*p<0.05

^dBonferroni Dunn Test

Olguların immünoterapi alma durumlarına göre tedavi başlangıcı 2. alerjen için endurasyon çapı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

İmmünoterapi alan olguların tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl 2. alerjen için endurasyon çapı ölçümlerinin, immünoterapi almayanlardan düşük olması ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0.001; p=0.001; p=0.001; p<0.01).

İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl 2. alerjen için endurasyon çapı ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl 2. alerjen için endurasyon çapı ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.012$; $p=0.019$; $p=0.007$; $p<0.05$). **İmmünoterapi almayan** olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl 2. alerjen için endurasyon çapı ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 16. Takiplerdeki 2. Alerjen İçin Endurasyon Çapı Ölçümleri Dağılımı

Tablo 33. Gruplara Göre 1. Alerjen İçin Spesifik IgE kantitatif Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

			İmmünoterapi (+) astım grubu	İmmünoterapi (-) astım grubu	^a p
1.alerjen için Spesifik IgE kantitatif ölçüm	Tedavi başlangıcı	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-101 (19)	0-101 (12,2)	0,143
		<i>Ort±Ss</i>	36,61±37,93	29,71±36,40	
	Tedavi sonrası 1.yıl	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-101 (13)	0-101 (15,5)	0,757
		<i>Ort±Ss</i>	31,26±36,23	32,66±36,79	
	Tedavi sonrası 2.yıl	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-101 (9,3)	0-101 (17)	0,082
		<i>Ort±Ss</i>	27,51±35,18	34,80±37,18	
	Tedavi sonrası 3.yıl	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-101 (4,4)	0-101 (18,5)	0,001**
		<i>Ort±Ss</i>	16,34±25,33	34,78±36,24	
	^c p		0,001**	0,048*	
Grup içi; ^dp					
Tedavi başlangıcı - 1.yıl			0,125	0,297	
Tedavi başlangıcı - 2.yıl			0,001**	0,051	
Tedavi başlangıcı - 3.yıl			0,001**	0,022*	
Tedavi sonrası 1.yıl – 2.yıl			0,163	0,366	
Tedavi sonrası 1.yıl – 3.yıl			0,001**	0,211	
Tedavi sonrası 2.yıl – 3.yıl			0,001**	0,728	

^aMann Whitney U Test

**p<0.01

^cFriedman Test

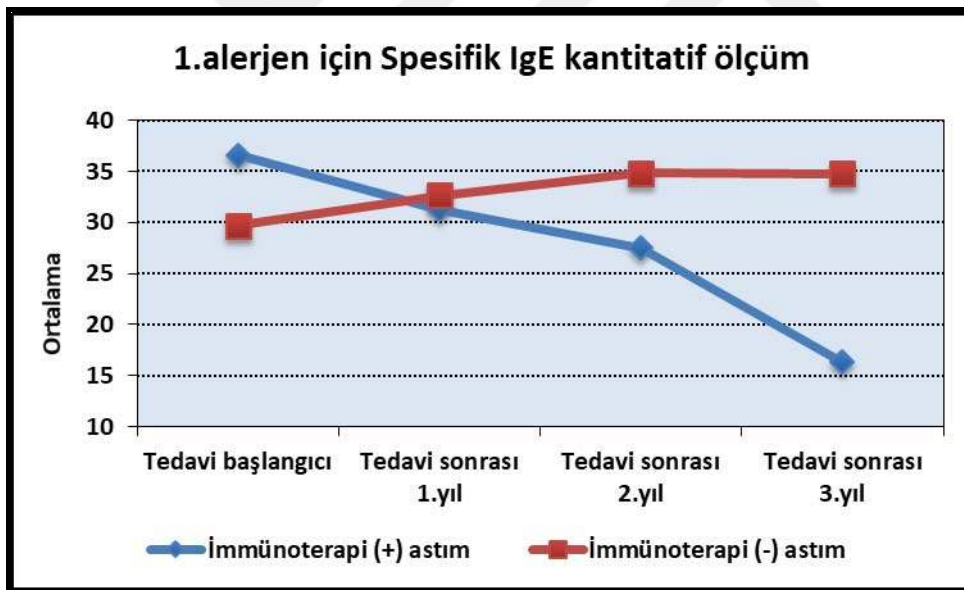
*p<0.05

^dBonferroni Dunn Test

Olguların immünoterapi alma durumlarına göre tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1. yıl ve 2. yıl 1.alerjen için spesifik IgE kantitatif ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

İmmünoterapi alan olguların tedavi sonrası 3. yıl 1. alerjen için spesifik IgE ölçümlerinin, immünoterapi almayanlardan düşük olması ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01).

İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl 1. alerjen için spesifik IgE ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 2. yıl ve 3. yıl 1.alerjen için spesifik IgE ölçümlerindeki düşüş anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.01$). Tedavi sonrası 1. yıla ve 2. yıla göre tedavi sonrası 3.yıl 1.alerjen için spesifik IgE ölçümlerindeki düşüş de anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.01$). **İmmünoterapi almayan** olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl 1. alerjen için spesifik IgE ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.048$; $p<0.05$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 3. yıl 1. alerjen için spesifik IgE ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.022$; $p<0.05$).



Şekil 17. Takiplerdeki 1. Alerjen İçin Spesifik IgE Ölçümleri Dağılımı

Tablo 34. Gruplara Göre 2. Alerjen İçin Spesifik IgE kantitatif Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

			İmmünoterapi (+) astım grubu	İmmünoterapi (-) astım grubu	^a p
2.alerjen için Spesifik IgE kantitatif ölçüm	Tedavi başlangıcı	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-39 (5,8)	0-17 (1,8)	0,202
		<i>Ort±Ss</i>	11,93±13,14	4,31±6,03	
	Tedavi sonrası 1.yıl	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-52 (7)	0-101 (6,5)	0,915
		<i>Ort±Ss</i>	11,43±13,71	19,60±33,93	
	Tedavi sonrası 2.yıl	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-57 (6)	0-50 (10,5)	0,425
		<i>Ort±Ss</i>	9,13±14,18	14,25±16,66	
	Tedavi sonrası 3.yıl	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-35 (3,2)	0-101 (13)	0,221
		<i>Ort±Ss</i>	7,21±10,60	20,11±33,32	
	^c p		0,001**	0,181	
Grup içi; ^dp					
Tedavi başlangıcı - 1.yıl			0,539	0,395	
Tedavi başlangıcı - 2.yıl			0,041*	1,000	
Tedavi başlangıcı - 3.yıl			0,001**	0,599	
Tedavi sonrası 1.yıl – 2.yıl			0,539	1,000	
Tedavi sonrası 1.yıl – 3.yıl			0,086	1,000	
Tedavi sonrası 2.yıl – 3.yıl			0,891	1,000	

^aMann Whitney U Test

**p<0.01

^cFriedman Test

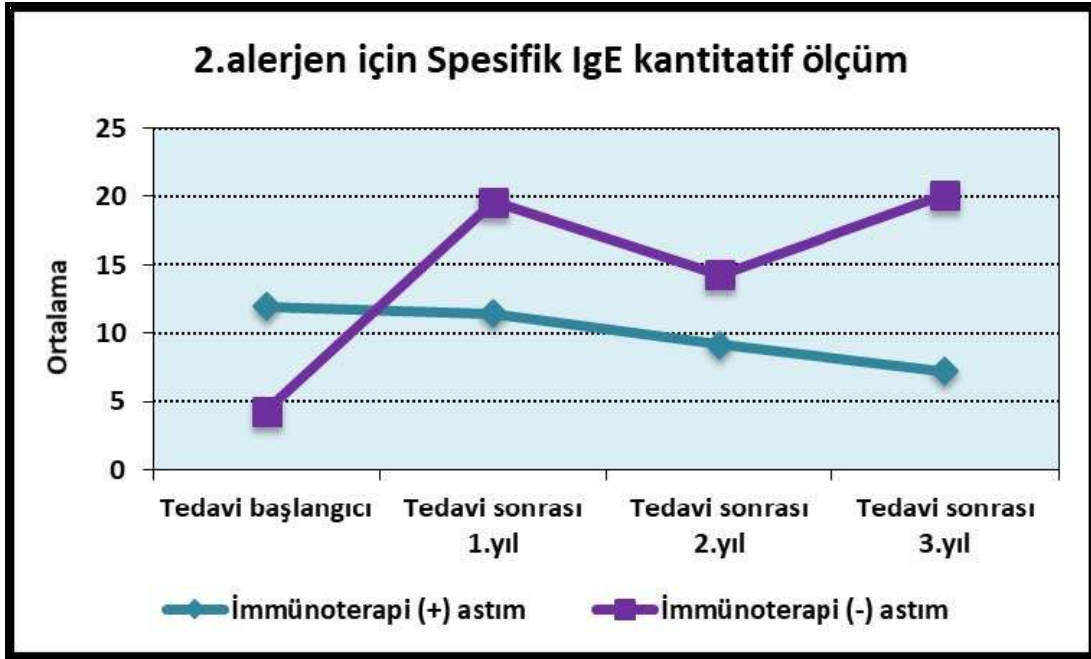
*p<0.05

^dBonferroni Dunn Test

Olguların immünoterapi alma durumlarına göre tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl 2. alerjen için spesifik IgE kantitatif ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl 2. alerjen için spesifik IgE kantitatif ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 2. yıl ve 3. yıl 2. alerjen için

spesifik IgE kantitatif ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.041$; $p=0.001$; $p<0.05$). **İmmünoterapi almayan** olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl 2. alerjen için spesifik IgE kantitatif ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 18. Takiplerdeki 2. Alerjen İçin Spesifik IgE Ölçümleri Dağılımı

Tablo 35. Gruplara Göre Total IgE Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

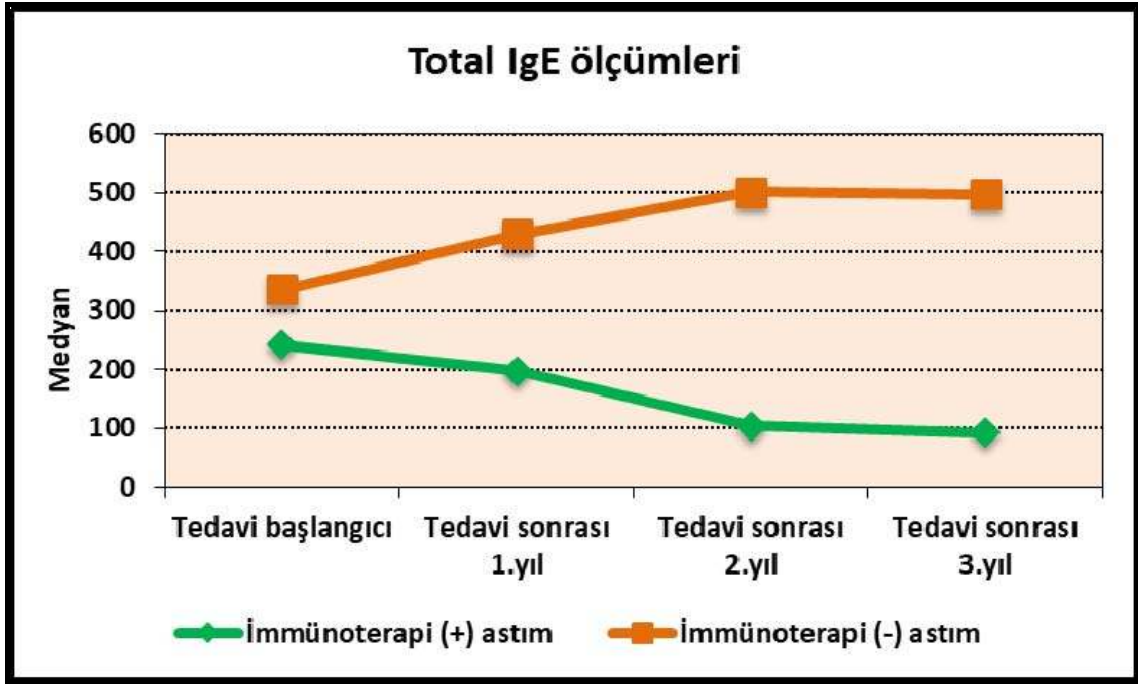
			İmmünoterapi (+) astım (n=64)	İmmünoterapi (-) astım (n=60)	^a p	
Total IgE	Tedavi başlangıcı	Min-Mak (Medyan)	2,5-501 (241)	7-1010 (334,5)	0,562	
		Ort±Ss	276,76±177,23	313,42±221,38		
	Tedavi sonrası 1.yıl	Min-Mak (Medyan)	8-501 (196,5)	4-720 (429)	0,005**	
		Ort±Ss	233,66±164,92	340,23±196,04		
	Tedavi sonrası 2.yıl	Min-Mak (Medyan)	8-501 (103)	6-501 (501)	0,001**	
		Ort±Ss	173,84±161,33	341,67±195,80		
	Tedavi sonrası 3.yıl	Min-Mak (Medyan)	6-551 (91,5)	20-501 (497)	0,001**	
		Ort±Ss	145,81±155,59	330,10±191,5		
			^c p	0,001**	0,144	
	Grup içi; ^d p	Tedavi başlangıcı - 1.yıl		0,522	0,463	
Tedavi başlangıcı - 2.yıl		0,001**	1,000			
Tedavi başlangıcı - 3.yıl		0,001**	0,771			
Tedavi sonrası 1.yıl – 2.yıl		0,001**	1,000			
Tedavi sonrası 1.yıl – 3.yıl		0,001**	1,000			
Tedavi sonrası 2.yıl – 3.yıl		0,056	1,000			
^a Mann Whitney U Test **p<0.01			^c Friedman Test *p<0.05	^d Bonferroni Dunn Test		

Olguların immünoterapi alma durumlarına göre tedavi başlangıcı total IgE ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

İmmünoterapi alan olguların tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl total IgE ölçümlerinin, İmmünoterapi almayanlardan düşük olması ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0.005; p=0.001; p=0.001; p<0.01).

İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl total IgE ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 2. yıl ve 3. yıl total IgE ölçümlerindeki düşüş anlamlı

bulunmuştur (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.01$). Tedavi sonrası 1. yıla göre tedavi sonrası 2. yıl ve 3. yıl total IgE ölçümlerindeki düşüş de anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.01$). **İmmünoterapi almayan** olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl total IgE ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 19. Takiplerdeki Total IgE Ölçümleri Dağılımı

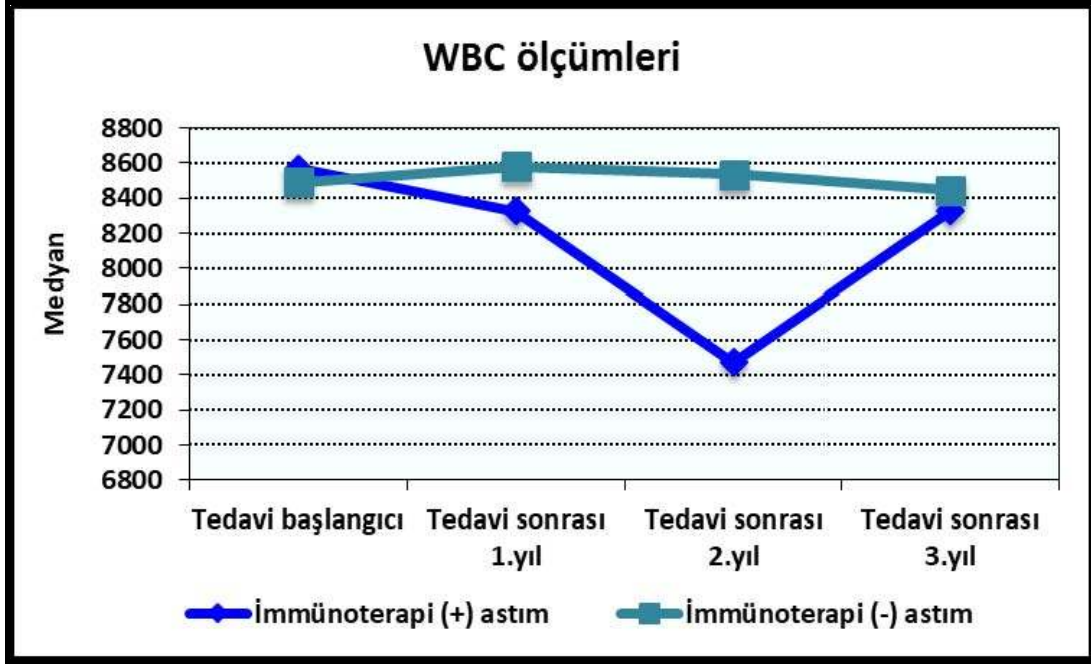
Tablo 36. Gruplara Göre WBC Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

			İmmünoterapi (+) astım (n=68)	İmmünoterapi (-) astım (n=122)	^a p	
WBC	Tedavi başlangıcı	Min-Mak (Medyan)	4230-15576 (8570)	3730-27640 (8490)	0,963	
		Ort±Ss	8935,09±2517,29	9228,93±3371,41		
	Tedavi sonrası 1.yıl	Min-Mak (Medyan)	5230-13240 (8325)	370-21630 (8580)	0,421	
		Ort±Ss	8492,50±2130,12	8989,84±3083,97		
	Tedavi sonrası 2.yıl	Min-Mak (Medyan)	4730-13150 (7470)	4010-27100 (8535)	0,001**	
		Ort±Ss	7513,38±1676,15	8900,33±2935,98		
	Tedavi sonrası 3.yıl	Min-Mak (Medyan)	4150-15940 (8325)	1080-23120 (8445)	0,247	
		Ort±Ss	8145,15±1939,87	8979,34±3380,71		
			^c p	0,001**	0,625	
	Grup içi; ^d p	Tedavi başlangıcı - 1.yıl		0,920	1,000	
Tedavi başlangıcı - 2.yıl		0,001**	1,000			
Tedavi başlangıcı - 3.yıl		0,063	1,000			
Tedavi sonrası 1.yıl – 2.yıl		0,008**	1,000			
Tedavi sonrası 1.yıl – 3.yıl		1,000	1,000			
Tedavi sonrası 2.yıl – 3.yıl		0,218	1,000			
^a Mann Whitney U Test ^{**} p<0.01			^c Friedman Test [*] p<0.05	^d Bonferroni Dunn Test		

Olguların immünoterapi alma durumlarına göre tedavi başlangıcı, 1.yıl ve 3.yıl WBC ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$). İmmünoterapi alan olguların tedavi sonrası 2.yıl WBC ölçümlerinin, İmmünoterapi almayanlardan düşük olması ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$).

İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1.yıl, 2.yıl ve 3.yıl WBC ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; tedavi başlangıcına ve tedavi sonrası 1.yıla göre tedavi sonrası 2.yıl WBC ölçümlerindeki düşüş

istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.008$; $p<0.01$). **İmmünoterapi almayan** olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1.yıl, 2.yıl ve 3.yıl WBC ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 20. Takiplerdeki WBC Ölçümleri Dağılımı

Tablo 37. Gruplara Göre EOS (%) Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

			İmmünoterapi (+) astım grubu	İmmünoterapi (-) astım grubu	^a p
EOS%	Tedavi başlangıcı	Min-Mak (Medyan)	0-20 (3,8)	0-18 (4,3)	0,486
		Ort±Ss	4,54±3,52	4,87±3,72	
	Tedavi sonrası 1.yıl	Min-Mak (Medyan)	0-16,9 (3,1)	0-101 (4,1)	0,043*
		Ort±Ss	3,97±3,32	5,55±9,35	
	Tedavi sonrası 2.yıl	Min-Mak (Medyan)	0-15,1 (2,7)	0-390 (4,6)	0,002**
		Ort±Ss	3,74±3,03	8,74±35,16	
	Tedavi sonrası 3.yıl	Min-Mak (Medyan)	0-12,2 (2,1)	0-290 (4,1)	0,001**
		Ort±Ss	2,97±2,72	7,24±26,05	
^c p			0,001**	0,775	
Grup içi; ^d p	Tedavi başlangıcı - 1.yıl		0,121	1,000	
	Tedavi başlangıcı - 2.yıl		0,007**	1,000	
	Tedavi başlangıcı - 3.yıl		0,001**	1,000	
	Tedavi sonrası 1.yıl – 2.yıl		0,352	1,000	
	Tedavi sonrası 1.yıl – 3.yıl		0,001**	1,000	
	Tedavi sonrası 2.yıl – 3.yıl		0,007**	1,000	

^aMann Whitney U Test
**p<0.01

^cFriedman Test
*p<0.05

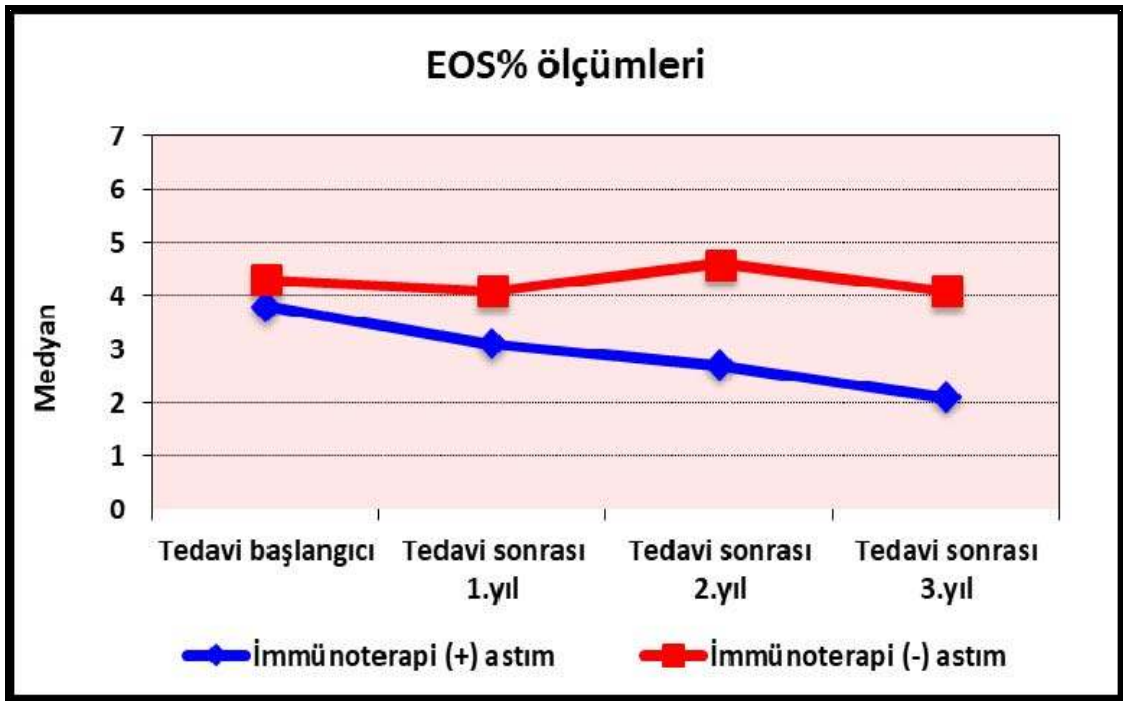
^dBonferroni Dunn Test

Olguların immünoterapi alma durumlarına göre tedavi başlangıcı EOS% ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

İmmünoterapi alan olguların tedavi sonrası 1.yıl, 2.yıl ve 3.yıl eosinofil (EOS)% ölçümlerinin, İmmünoterapi almayanlardan düşük olması ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0.043; p=0.002; p=0.001; p<0.05).

İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1.yıl, 2.yıl ve 3.yıl EOS% ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; tedavi başlangıcına

göre tedavi sonrası 2.yıl ve 3.yıl EOS% ölçümlerindeki düşüş anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.007$; $p=0.001$; $p<0.01$). Tedavi sonrası 1.yıla ve 2.yıla göre tedavi sonrası 3.yıl EOS% ölçümlerindeki düşüş de anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.007$; $p<0.01$). **İmmünoterapi almayan** olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1.yıl, 2.yıl ve 3.yıl EOS% ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 21. Takiplerdeki EOS% Ölçümleri Dağılımı

Tablo 38. Gruplara Göre EOS Sayısının Değerlendirilmesi

			İmmünoterapi (+) astım grubu	İmmünoterapi (-) astım grubu	^a p
EOS sayısı	Tedavi başlangıcı	Min-Mak (Medyan)	0-1920 (340)	0-1600 (380)	0,519
		Ort±Ss	405,59±331,41	431,45±321,94	
	Tedavi sonrası 1.yıl	Min-Mak (Medyan)	0-1800 (275)	0-2510 (350)	0,070
		Ort±Ss	349,35±331,14	427,02±365,54	
	Tedavi sonrası 2.yıl	Min-Mak (Medyan)	0-1180 (195)	0-4040 (360)	0,001**
		Ort±Ss	290,99±264,31	507,05±549,14	
	Tedavi sonrası 3.yıl	Min-Mak (Medyan)	0-1010 (190)	0-1530 (340)	0,001**
		Ort±Ss	259,40±246,18	429,92±321,72	
			^c p	0,001**	0,812
	Grup içi; ^d p	Tedavi başlangıcı - 1.yıl		0,006**	1,000
Tedavi başlangıcı - 2.yıl		0,001**	1,000		
Tedavi başlangıcı - 3.yıl		0,001**	1,000		
Tedavi sonrası 1.yıl – 2.yıl		0,377	1,000		
Tedavi sonrası 1.yıl – 3.yıl		0,001**	1,000		
Tedavi sonrası 2.yıl – 3.yıl		0,156	1,000		

^aMann Whitney U Test
**p<0.01

^cFriedman Test
*p<0.05

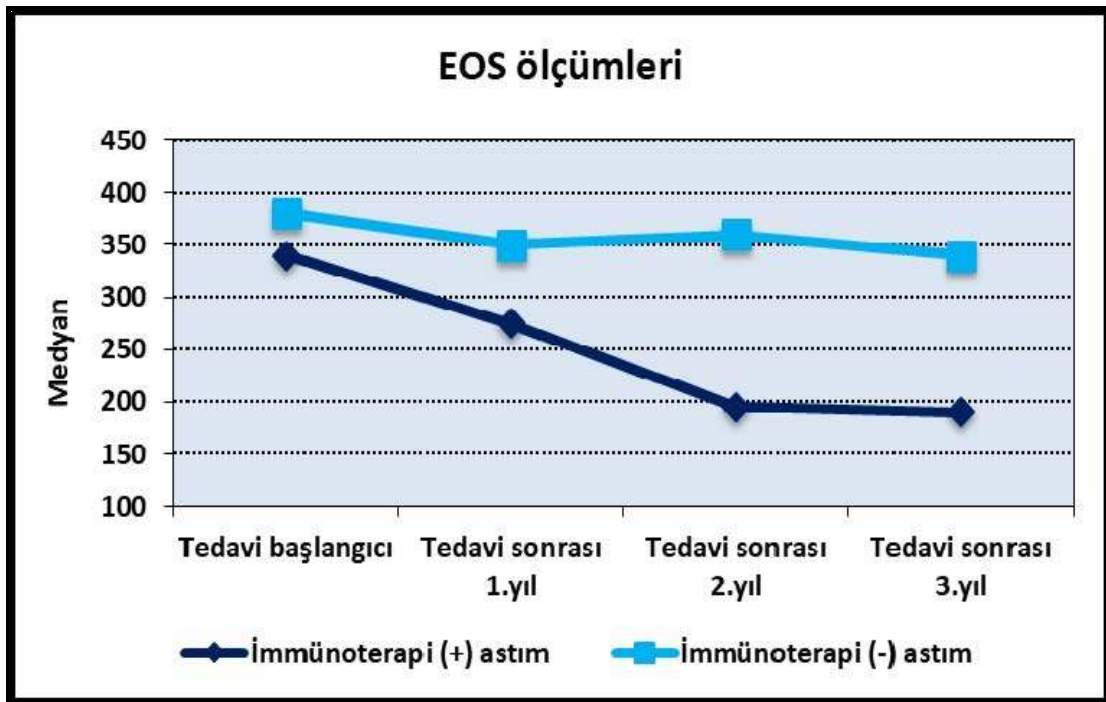
^dBonferroni Dunn Test

Olguların immünoterapi alma durumlarına göre tedavi başlangıcı ve tedavi sonrası 1. yıl EOS ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

İmmünoterapi alan olguların tedavi sonrası 2. yıl ve 3. yıl EOS ölçümlerinin, İmmünoterapi almayanlardan düşük olması ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0.001; p=0.001; p<0.01).

İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl EOS ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; tedavi başlangıcına

göre tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl EOS ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.006$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.01$). Tedavi sonrası 1. yıla göre tedavi sonrası 3. yıl EOS ölçümlerindeki düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). **İmmünoterapi almayan** olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl EOS ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 22. Takiplerdeki EOS Ölçümleri Dağılımı

Tablo 39. Gruplara Göre FEV1% Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

			İmmünoterapi (+) astım grubu	İmmünoterapi (-) astım grubu	^a p
FEV1%	Tedavi başlangıcı	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	60-122 (88)	48-139 (86)	0,162
		<i>Ort±Ss</i>	87,96±14,20	84,64±16,68	
	Tedavi sonrası 1.yıl	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	68-119 (91)	38-123 (85)	0,002**
		<i>Ort±Ss</i>	91,09±11,71	84,66±14,63	
	Tedavi sonrası 2.yıl	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	68-130 (88)	13-118 (85)	0,103
		<i>Ort±Ss</i>	89,84±12,37	85,83±14,81	
	Tedavi sonrası 3.yıl	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	9-128 (85)	52-119 (84)	0,131
		<i>Ort±Ss</i>	87,00±16,34	84,46±14,03	
	^c p		0,022*	0,280	
	Grup içi; ^dp	Tedavi başlangıcı - 1.yıl	0,035*	1,000	
		Tedavi başlangıcı - 2.yıl	0,622	0,357	
		Tedavi başlangıcı - 3.yıl	1,000	1,000	
		Tedavi sonrası 1.yıl – 2.yıl	1,000	1,000	
		Tedavi sonrası 1.yıl – 3.yıl	0,110	1,000	
		Tedavi sonrası 2.yıl – 3.yıl	1,000	1,000	

^aMann Whitney U Test
**p<0.01

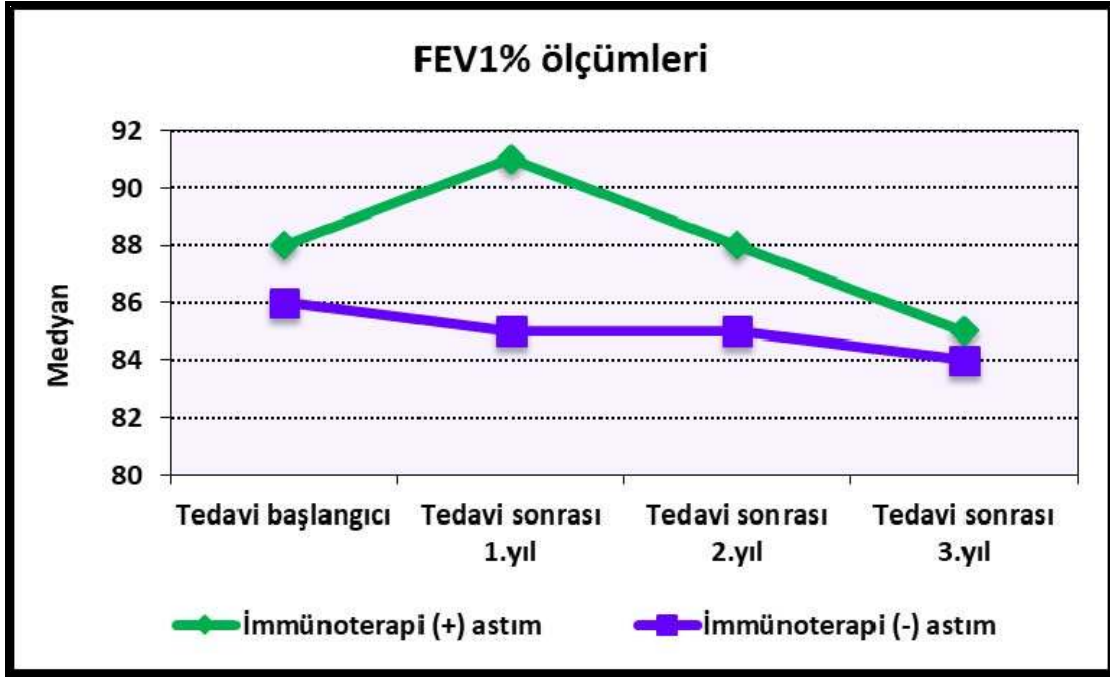
^cFriedman Test
*p<0.05

^dBonferroni Dunn Test

Olguların immünoterapi alma durumlarına göre tedavi başlangıcı, 1. yıl ve 3. yıl FEV1% ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05). İmmünoterapi alan olguların tedavi sonrası 1. yıl FEV1% ölçümlerinin, İmmünoterapi almayanlardan yüksek olması ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.002; p<0.01).

İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl FEV1% ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.022; p<0.05). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 1.yıl FEV1% ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur ($p=0.022$; $p<0.05$). **İmmünoterapi almayan** olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl FEV1% ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 23. Takiplerdeki FEV1% Ölçümleri Dağılımı

Tablo 40. Gruplara Göre FVC% Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

			İmmünoterapi (+) astım grubu	İmmünoterapi (-) astım grubu	^a p
FVC%	Tedavi başlangıcı	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	58-121 (87,5)	44-121 (79)	0,001**
		<i>Ort±Ss</i>	86,87±13,28	80,48±16,22	
	Tedavi sonrası 1.yıl	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	64-119 (92)	40-128 (84)	0,002**
		<i>Ort±Ss</i>	91,32±12,72	84,49±15,42	
	Tedavi sonrası 2.yıl	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	69-123 (88)	37-127 (86)	0,197
		<i>Ort±Ss</i>	89,66±11,75	87,11±15,25	
	Tedavi sonrası 3.yıl	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	60-121 (85)	51-124 (84)	0,315
		<i>Ort±Ss</i>	88,32±12,58	86,55±14,19	
		^c p	0,073	0,001**	
	Grup içi; ^dp	Tedavi başlangıcı - 1.yıl	0,110	0,026*	
		Tedavi başlangıcı - 2.yıl	0,542	0,001**	
		Tedavi başlangıcı - 3.yıl	1,000	0,001**	
		Tedavi sonrası 1.yıl – 2.yıl	1,000	0,234	
		Tedavi sonrası 1.yıl – 3.yıl	0,470	0,945	
		Tedavi sonrası 2.yıl – 3.yıl	1,000	1,000	

^aMann Whitney U Test
**p<0.01

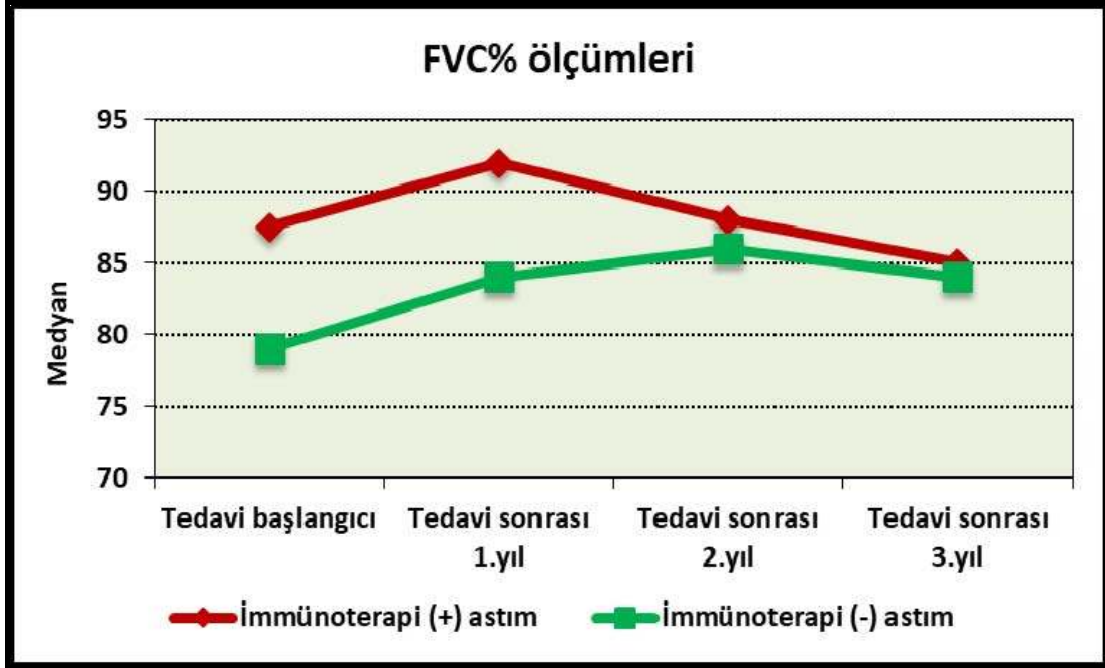
^cFriedman Test
*p<0.05

^dBonferroni Dunn Test

İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı ve tedavi sonrası 1. yıl FVC% ölçümlerinin, İmmünoterapi almayanlardan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0.001; p=0.002; p<0.01). Olguların immünoterapi alma durumlarına göre tedavi sonrası 2. yıl ve 3. yıl FVC% ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3.yıl FVC% ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). **İmmünoterapi almayan** olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl FVC% ölçümlerindeki değişim istatistiksel

olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl FVC% ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.0267$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.05$).



Şekil 24. Takiplerdeki FVC% Ölçümleri Dağılımı

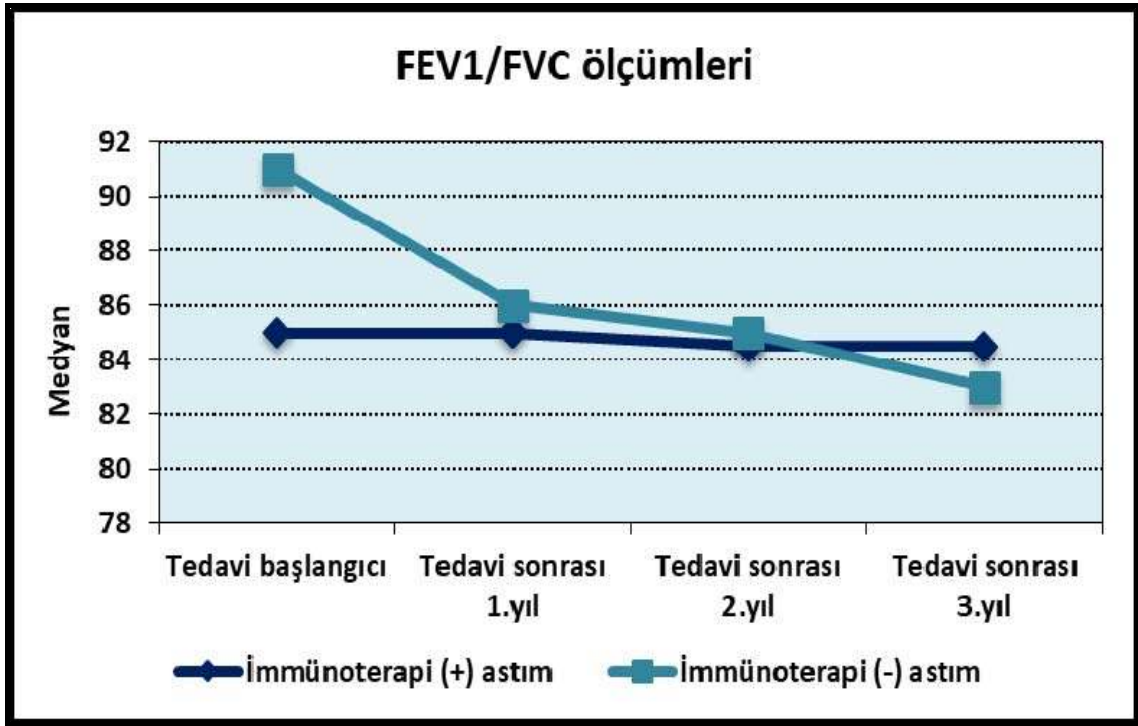
Tablo 41. Gruplara Göre FEV1/FVC Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

			İmmünoterapi (+) astım grubu	İmmünoterapi (-) astım grubu	^a p	
FEV1/FVC	Tedavi başlangıcı	Min-Mak (Medyan)	69-100 (85)	63-100 (91)	0,005**	
		Ort±Ss	86,03±8,24	89,19±9,29		
	Tedavi sonrası 1.yıl	Min-Mak (Medyan)	70-100 (85)	58-100 (86)	0,186	
		Ort±Ss	84,49±6,67	86,03±9,49		
	Tedavi sonrası 2.yıl	Min-Mak (Medyan)	68-99 (84,5)	56-100 (85)	0,874	
		Ort±Ss	84,69±6,29	84,62±9,24		
	Tedavi sonrası 3.yıl	Min-Mak (Medyan)	61-100 (84,5)	55-100 (83)	0,236	
		Ort±Ss	84,57±7,02	82,72±9,01		
			^c p	0,080	0,001**	
	Grup içi; ^d p	Tedavi başlangıcı - 1.yıl		0,711	0,017*	
Tedavi başlangıcı - 2.yıl		0,121	0,001**			
Tedavi başlangıcı - 3.yıl		0,300	0,001**			
Tedavi sonrası 1.yıl – 2.yıl		1,000	1,000			
Tedavi sonrası 1.yıl – 3.yıl		1,000	0,002**			
Tedavi sonrası 2.yıl – 3.yıl		1,000	0,141			
^a Mann Whitney U Test **p<0.01		^c Friedman Test *p<0.05	^d Bonferroni Dunn Test			

İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı FEV1/FVC ölçümlerinin, İmmünoterapi almayanlardan düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.005; p<0.01). Olguların immünoterapi alma durumlarına göre tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl FEV1/FVC ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl FEV1/FVC ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). **İmmünoterapi almayan** olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl FEV1/FVC ölçümlerindeki değişim

istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl FEV1/FVC ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.017$; $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.05$). Tedavi sonrası 1. yıla göre tedavi sonrası 3.yıl FEV1/FVC ölçümlerindeki düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.002$; $p<0.01$).



Şekil 25. Takiplerdeki FEV1/ FVC Ölçümleri Dağılımı

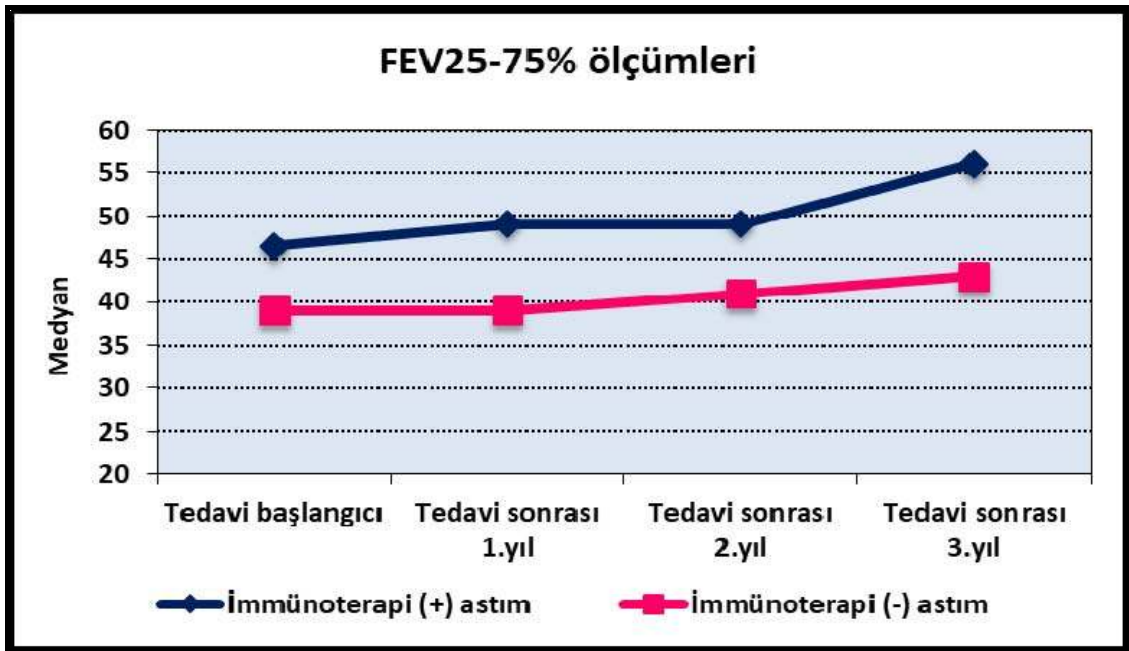
Tablo 42. Gruplara Göre FEV25-75% Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

			İmmünoterapi (+) astım grubu	İmmünoterapi (-) astım grubu	^a p	
FEV25- 75%	Tedavi başlangıcı	Min-Mak (Medyan)	0,3-128 (46,5)	8-89 (39)	0,002**	
		Ort±Ss	48,75±19,08	41,09±16,38		
	Tedavi sonrası 1.yıl	Min-Mak (Medyan)	23-113 (49)	14-95 (39)	0,001**	
		Ort±Ss	51,35±18,43	40,68±15,14		
	Tedavi sonrası 2.yıl	Min-Mak (Medyan)	19-130 (49)	12-97 (41)	0,001**	
		Ort±Ss	54,22±19,74	43,38±16,10		
	Tedavi sonrası 3.yıl	Min-Mak (Medyan)	27-117 (56)	14-105 (43)	0,001**	
		Ort±Ss	56,87±19,19	45,54±17,89		
			^c p	0,001**	0,001**	
	Grup içi; ^d p	Tedavi başlangıcı - 1.yıl		1,000	1,000	
Tedavi başlangıcı - 2.yıl		0,035*	0,581			
Tedavi başlangıcı - 3.yıl		0,001**	0,004**			
Tedavi sonrası 1.yıl – 2.yıl		0,278	0,275			
Tedavi sonrası 1.yıl – 3.yıl		0,001**	0,001**			
Tedavi sonrası 2.yıl – 3.yıl		0,407	0,458			
^a Mann Whitney U Test **p<0.01		^c Friedman Test *p<0.05	^d Bonferroni Dunn Test			

İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl FEV25-75% ölçümlerinin, immünoterapi almayanlardan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0.002; p=0.001; p=0.001; p=0.001; p<0.01).

İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl FEV25-75% ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 2. yıl ve 3. yıl FEV25-75% ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.035; p=0.001; p<0.05). Tedavi

sonrası 1. yıla göre tedavi sonrası 3. yıl FEV25-75% ölçümlerindeki artış da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). **İmmünoterapi almayan** olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl FEV25-75% ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; tedavi başlangıcına ve tedavi sonrası 1. yıla göre tedavi sonrası 3.yıl FEV25-75% ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.004$; $p=0.001$; $p<0.01$).



Şekil 26. Takiplerdeki FEV25-75% Ölçümleri Dağılımı

Tablo 43. Gruplara Göre PEF% Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

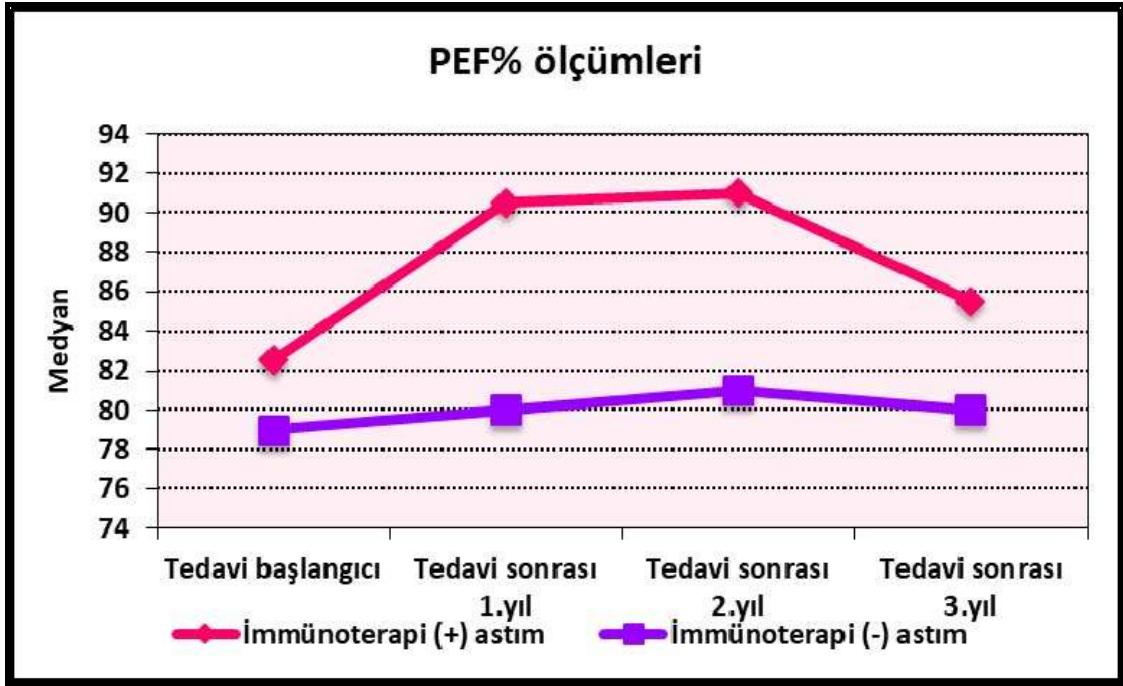
			İmmünoterapi (+) astım grubu	İmmünoterapi (-) astım grubu	^a p	
PEF%	Tedavi başlangıcı	Min-Mak (Medyan)	0,6-130 (82,5)	30-146 (79)	0,136	
		Ort±Ss	84,17±21,22	80,26±19,66		
	Tedavi sonrası 1.yıl	Min-Mak (Medyan)	48-139 (90,5)	3-127 (80)	0,001**	
		Ort±Ss	91,99±16,18	79,67±19,45		
	Tedavi sonrası 2.yıl	Min-Mak (Medyan)	57-149 (91)	42-145 (81)	0,001**	
		Ort±Ss	93,04±15,70	81,69±16,86		
	Tedavi sonrası 3.yıl	Min-Mak (Medyan)	27-129 (85,5)	39-141 (80)	0,005**	
		Ort±Ss	86,96±19,61	79,59±16,80		
			^c p	0,010*	0,552	
	Grup içi; ^d p	Tedavi başlangıcı - 1.yıl		1,000	1,000	
Tedavi başlangıcı - 2.yıl		0,017*	1,000			
Tedavi başlangıcı - 3.yıl		1,000	1,000			
Tedavi sonrası 1.yıl – 2.yıl		0,581	1,000			
Tedavi sonrası 1.yıl – 3.yıl		1,000	1,000			
Tedavi sonrası 2.yıl – 3.yıl		0,032*	1,000			
		^a Mann Whitney U Test **p<0.01	^c Friedman Test *p<0.05	^d Bonferroni Dunn Test		

Olguların immünoterapi alma durumlarına göre tedavi başlangıcı PEF% ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

İmmünoterapi alan olguların tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl PEF% ölçümlerinin, İmmünoterapi almayanlardan yüksek olması ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0.001; p=0.001; p=0.005; p<0.01).

İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl PEF% ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.010; p<0.05). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 2. yıl PEF% ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur ($p=0.017$; $p<0.05$). Tedavi sonrası 2. yıla göre tedavi sonrası 3. yıl PEF% ölçümlerindeki düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.032$; $p<0.05$). **İmmünoterapi almayan** olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl PEF% ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).



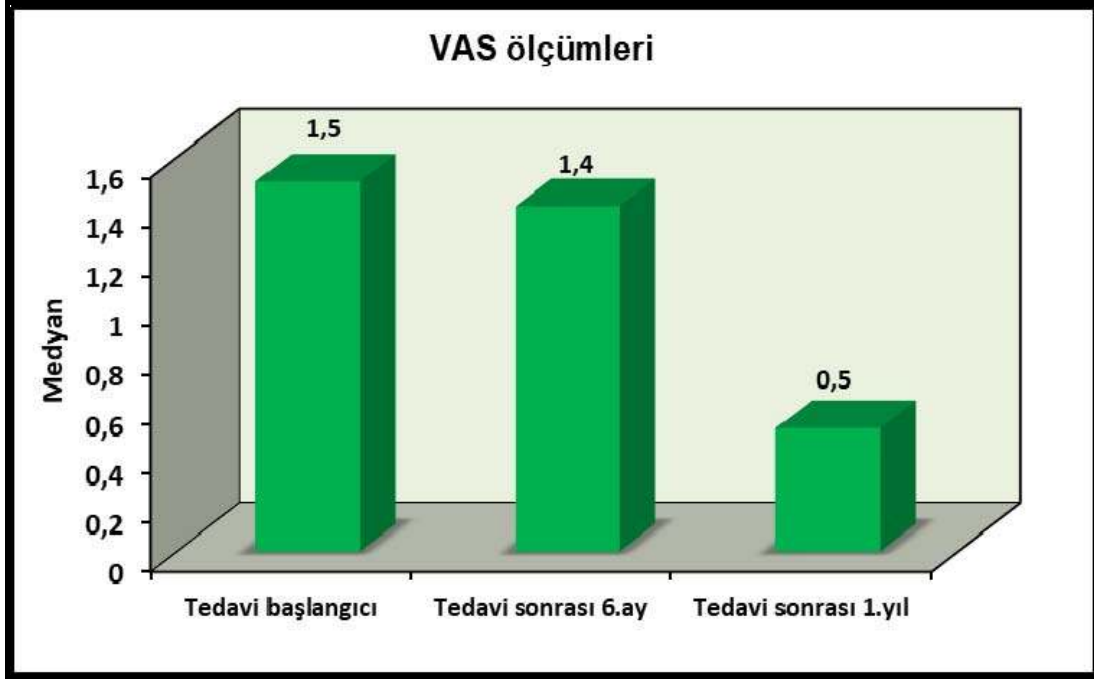
Şekil 27. Takiplerdeki PEF% Ölçümleri Dağılımı

İMMÜNOTERAPİ GRUBUNDA ANKET UYGULANAN 15 HASTA OLGUYA İLİŞKİN DEĞERLENDİRMELER

Tablo 44. Takiplerdeki VAS Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

n=15		Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss
VAS	Tedavi başlangıcı	0-6,5 (1,5)	2,06±1,85
	Tedavi sonrası 6.ay	0-10 (1,4)	1,91±2,47
	Tedavi sonrası 1.yıl	0-3 (0,5)	0,78±0,87
^c p			0,001**
Grup içi; ^d p	Tedavi başlangıcı – 6.ay		1,000
	Tedavi başlangıcı - 1.yıl		0,003**
	Tedavi sonrası 6.ay - 1.yıl		0,019*
^c Friedman Test		^d Bonferroni Dunn Test	**p<0.01 *p<0.05

İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 6. ay ve tedavi sonrası 1. yıl VAS ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 1. yıl VAS ölçümlerindeki düşüş (p=0.003) ve tedavi sonrası 6. aya göre tedavi sonrası 1. yıl VAS ölçümlerindeki düşüş (p=0.019) de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05). Tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 6. ay VAS ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

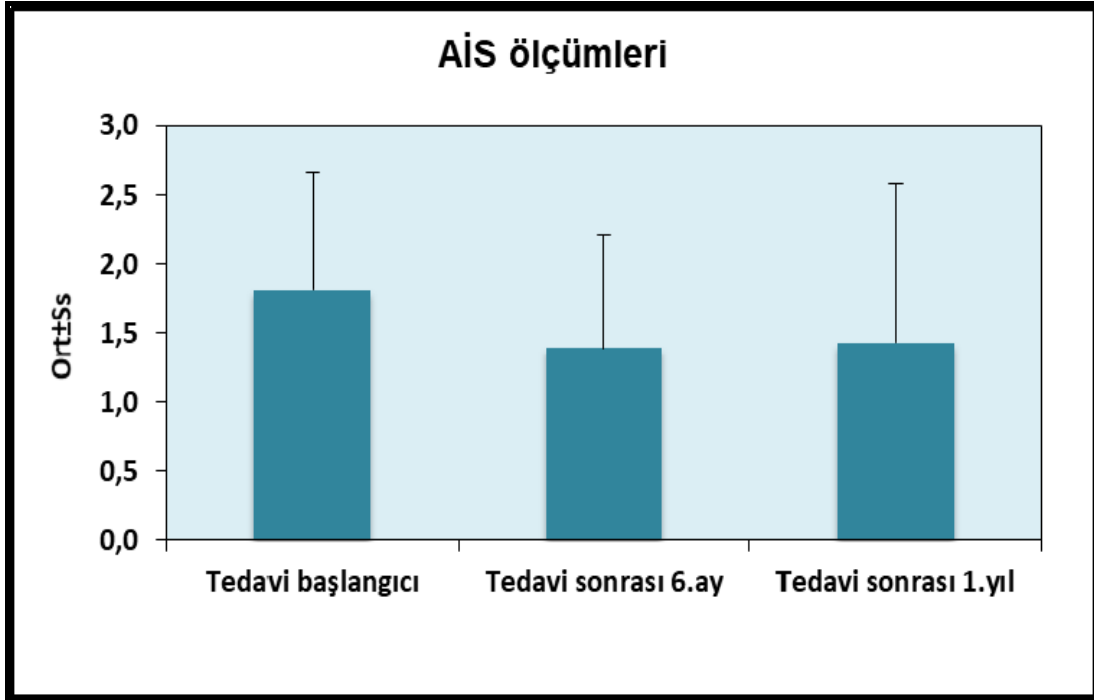


Şekil 28. Takiplerdeki VAS Ölçümleri Dağılımı

Tablo 45. Takiplerdeki AİS, AKT, ACQ Ölçümlerinin Değerlendirilmesi
(AİS: Astım İlaç Skoru, AKT: Astım Kontrol Testi, ACQ: Astım Kontrol Ölçeği)

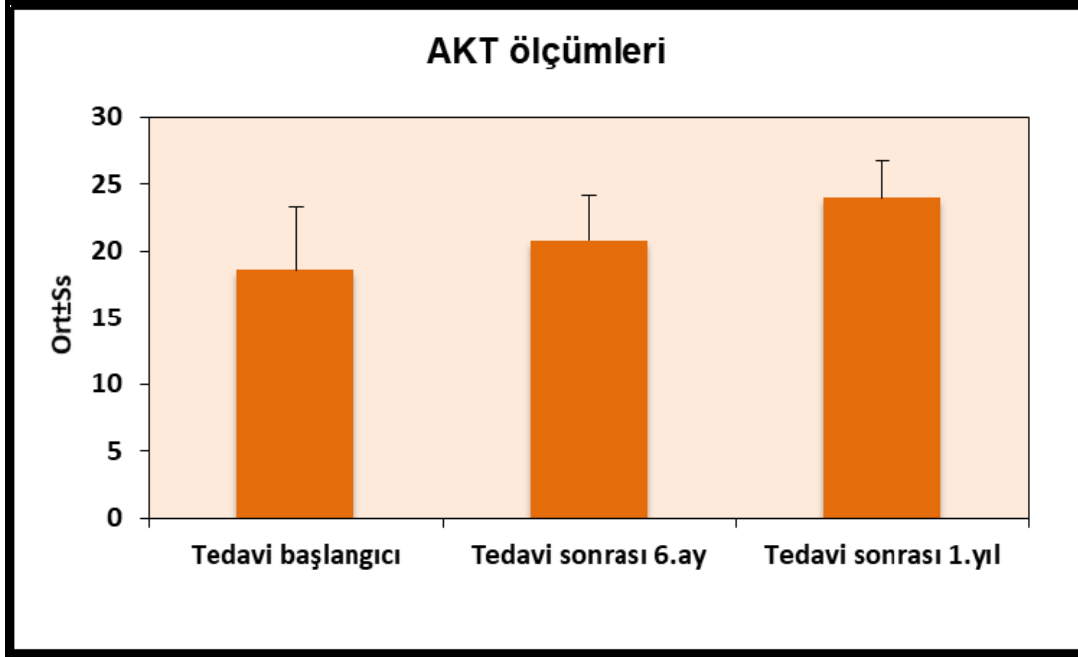
n=15		Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss
AİS	Tedavi başlangıcı	0-3,5 (2)	1,81±0,86
	Tedavi sonrası 6.ay	0-2 (2)	1,39±0,82
	Tedavi sonrası 1.yıl	0-4 (2)	1,43±1,15
	^c p		0,633
Grup içi; ^d p	Tedavi başlangıcı – 6.ay		1,000
	Tedavi başlangıcı - 1.yıl		1,000
	Tedavi sonrası 6.ay - 1.yıl		1,000
AKT	Tedavi başlangıcı	11-25 (20)	18,60±4,73
	Tedavi sonrası 6.ay	15-25 (21)	20,80±3,41
	Tedavi sonrası 1.yıl	18-29 (25)	24,00±2,73
	^c p		0,001**
Grup içi; ^d p	Tedavi başlangıcı – 6.ay		0,166
	Tedavi başlangıcı - 1.yıl		0,001**
	Tedavi sonrası 6.ay - 1.yıl		0,041*
ACQ	Tedavi başlangıcı	0-4 (1,3)	1,63±1,42
	Tedavi sonrası 6.ay	0-3,3 (1)	1,06±1,05
	Tedavi sonrası 1.yıl	0-1 (0)	0,27±0,42
	^c p		0,001**
Grup içi; ^d p	Tedavi başlangıcı – 6.ay		0,301
	Tedavi başlangıcı - 1.yıl		0,001**
	Tedavi sonrası 6.ay - 1.yıl		0,085
^c Friedman Test		^d Bonferroni Dunn Test	**p<0.01 *p<0.05

İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 1.yıl AİS ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).



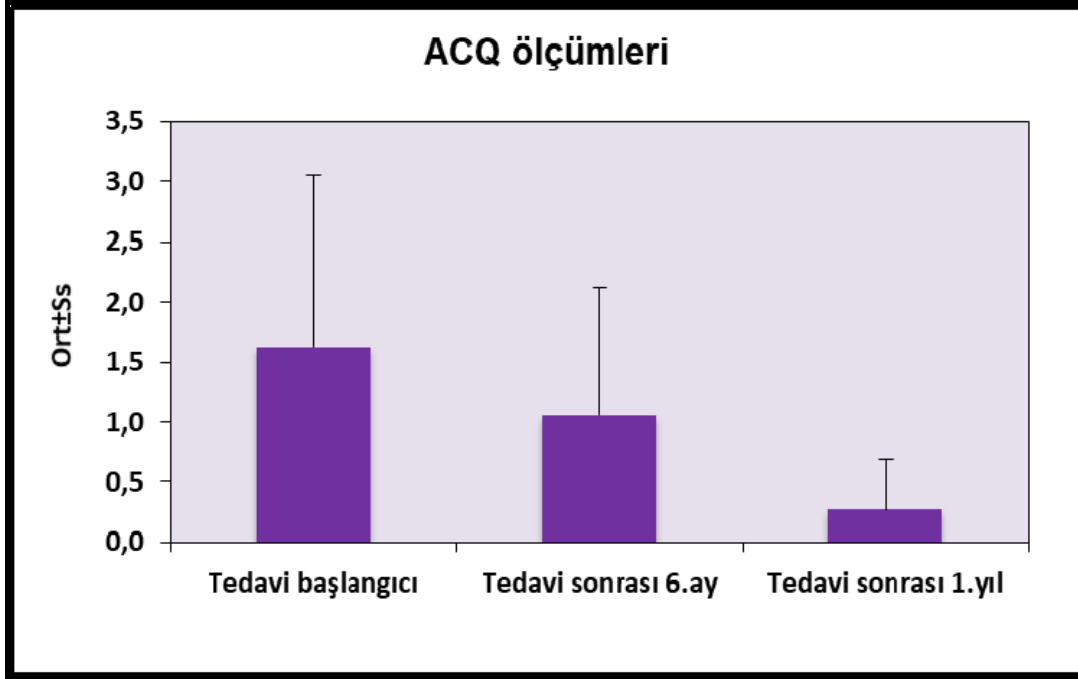
Şekil 29. Takiplerdeki AİS Ölçümleri Dağılımı

İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 6. ay ve tedavi sonrası 1. yıl AKT ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 1. yıl AKT ölçümlerindeki artış ($p=0.001$) ve tedavi sonrası 6. aya göre tedavi sonrası 1. yıl AKT ölçümlerindeki artış ($p=0.041$) da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 6. ay AKT ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 30. Takiplerdeki AKT Ölçümleri Dağılımı

İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 6. ay ve tedavi sonrası 1. yıl ACQ ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 1. yıl ACQ ölçümlerindeki düşüş ($p=0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). Tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 6. ay ve tedavi sonrası 6.aya göre tedavi sonrası 1. yıl ACQ ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 31. Takiplerdeki ACQ Ölçümleri Dağılımı

Tablo 46. Takiplerdeki Öksürük, Hışıltı, Nefes Darlığı Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

n=15		Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss
Öksürük	Tedavi başlangıcı	0-2,3 (1)	0,99±0,85
	Tedavi sonrası 6.ay	0-1,5 (1)	0,67±0,52
	Tedavi sonrası 1.yıl	0-1,5 (0)	0,28±0,47
	^c p		0,016*
Grup içi; ^d p	Tedavi başlangıcı – 6.ay		0,946
	Tedavi başlangıcı - 1.yıl		0,032*
	Tedavi sonrası 6.ay - 1.yıl		0,362
Hışıltı	Tedavi başlangıcı	0-2,5 (0,4)	0,69±0,81
	Tedavi sonrası 6.ay	0-3 (1)	0,90±0,78
	Tedavi sonrası 1.yıl	0-1 (0)	0,17±0,36
	^c p		0,003**
Grup içi; ^d p	Tedavi başlangıcı – 6.ay		1,000
	Tedavi başlangıcı - 1.yıl		0,107
	Tedavi sonrası 6.ay - 1.yıl		0,014*
Nefes darlığı	Tedavi başlangıcı	0-2 (0,6)	0,74±0,78
	Tedavi sonrası 6.ay	0-3 (1)	0,83±0,77
	Tedavi sonrası 1.yıl	0-1 (0)	0,10±0,28
	^c p		0,001**
Grup içi; ^d p	Tedavi başlangıcı – 6.ay		1,000
	Tedavi başlangıcı - 1.yıl		0,019*
	Tedavi sonrası 6.ay - 1.yıl		0,019*

^cFriedman Test^dBonferroni Dunn Test

**p<0.01

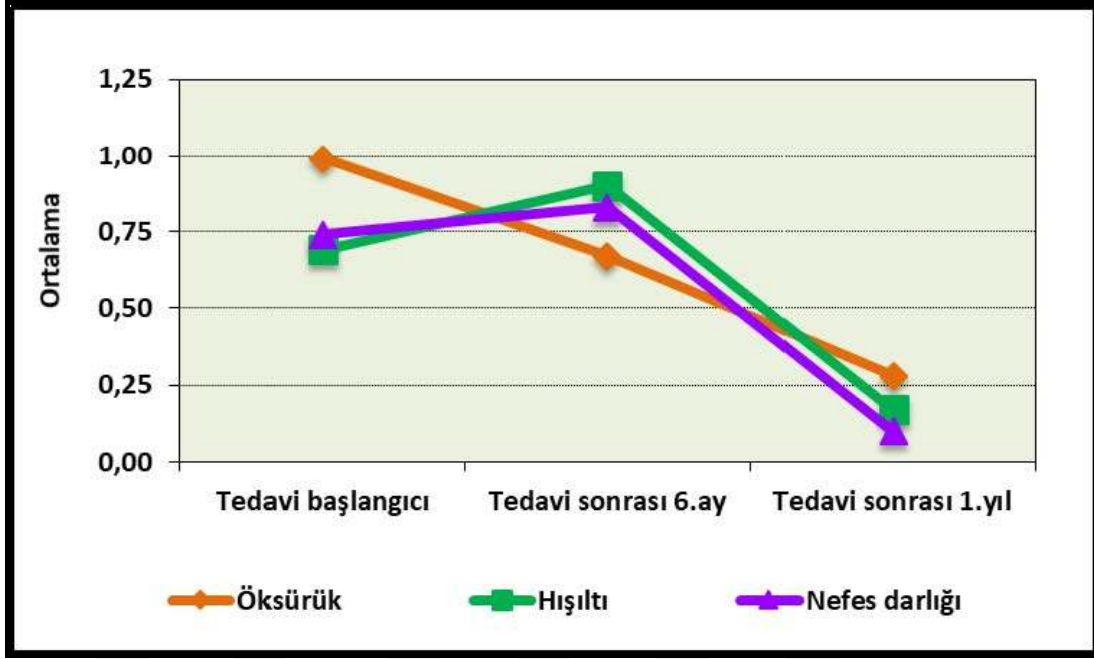
*p<0.05

İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 1.yıl öksürük ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.016; p<0.05). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; tedavi

başlangıcına göre tedavi sonrası 1.yıl öksürük ölçümlerindeki düşüş ($p=0.032$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 6.aya göre tedavi sonrası 1.yıl öksürük ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 1.yıl hışıltı ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.003$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; tedavi sonrası 6.aya göre tedavi sonrası 1.yıl hışıltı ölçümlerindeki düşüş ($p=0.014$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 6.ay ve 1.yıl hışıltı ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 6.ay ve tedavi sonrası 1.yıl nefes darlığı ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 1.yıl nefes darlığı ölçümlerindeki düşüş ($p=0.019$) ve tedavi sonrası 6.aya göre tedavi sonrası 1.yıl nefes darlığı ölçümlerindeki düşüş ($p=0.019$) de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 6.ay nefes darlığı ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 32. Takiplerdeki Öksürük, Hışıltı ve Nefes Darlığı Skorlarının Dağılımı

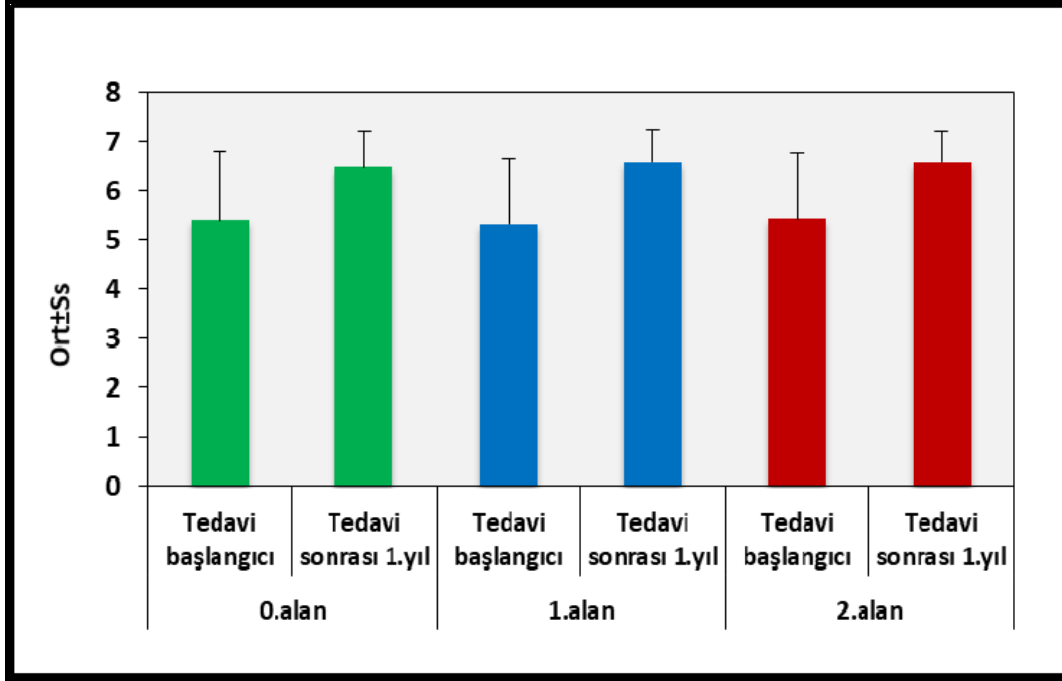
Tablo 47. Takiplerdeki Astım Yaşam Kalite Ölçeği Alan Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

n=15		Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss
0.alan	Tedavi başlangıcı	2-7 (6)	5,41±1,39
	Tedavi sonrası 1.yıl	5-7 (7)	6,46±0,74
	^e p	0,002**	
1.alan	Tedavi başlangıcı	2,2-7 (5,6)	5,33±1,30
	Tedavi sonrası 1.yıl	5-7 (7)	6,57±0,66
	^e p	0,001**	
2.alan	Tedavi başlangıcı	2,3-7 (5,9)	5,43±1,32
	Tedavi sonrası 1.yıl	5-7 (7)	6,57±0,63
	^e p	0,001**	

^eWilcoxon Signed Ranks Test

**p<0.01

Olguların tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 1. yıl 0. alan ($p=0.002$), 1. alan ($p=0.001$) ve 2. alan ($p=0.001$) ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$).



Şekil 33. Takiplerdeki Alan Ö ölçümlerinin Dağılımı

5. TARTIŞMA

AİT, hassas olunan alerjen maddenin belli aralıklar ile ve artan dozajlarda verilip, alerjen etkene karşı immünotolerans gelişimini hedefleyen bir tedavi metodudur. Alerjik hastalık tedavisinde en mühim tutum alerjenlerden korunma ve birlikte uygulanacak medikal tedavidir. AİT ise kısıtlı sayıda ve seçili hastalarda gündeme gelen bir tedavi opsiyonudur [162]. AİT'nin temel kullanım sahası, alerjik rinit-rinokonjonktivit, alerjik astım, venom alerjisiyken son zamanlarda atopik dermatitte de kullanıma girmiştir [130].

Alerjen immünoterapi; subkutan, sublingual, intranazal, epikütanöz ve intralenfatik yollar ile uygulaması yapılabilmektedir [162]. Bizim çalışmamızda subkutan immunoterapi (SCIT) uygulanmıştır. SCIT'le alakalı 1954- 2001 yılları arasında yayınlanan 75 çift kör plasebo kontrollü araştırmada, semptom/ilaç skorunda belli azalmalar gözlemlendiği ve alerjik astım ve rinit tedavilerinde etkin olduğu bulunmuştur [163].

Çalışmamızdaki hastaların %30.1'i (n=71) kız, %69.9'u (=165) erkek olup, çocukların yaşları 5 ile 16 arasında değişmekte ve ortalama 8.99 ± 2.28 'dir. İmmünoterapi alma durumlarına göre çocukların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. İmmünoterapi alanların yaşlarının, immünoterapi almayanlardan daha yüksek olduğu bulunmuştur. İmmünoterapi alma durumlarına göre çocukların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Aydın [164], çalışmasına 17 kız ve 14 erkek olmak üzere toplam 31 çocuğu dahil etmiştir. Çocukların yaş ortalamasını 10.01 ± 2.13 olarak saptamıştır. Soyuyiğit'in [165], astımlı çocuklarda immunoterapi etkinliğini araştırdığı çalışmasında 29 kız, 15 erkek çocuk olmak üzere toplam 54 hastayı dahil etmiştir. Keleş [166], 5-12 yaş arası 53 çocuğun katıldığı SCIT ve SLIT karşılaştırılmasını amaçlayan bir çalışma

gerçekleştirmiştir. Çalışmamızdaki çocukların demografik verilerin literatürdeki çalışmalarla uyumlu olduğu gözlenmektedir.

Çalışmamızda immünoterapi alan olguların tedavi başlangıcında %5.8'i düşük doz inhaler steroid, %46.5'i orta doz inhaler steroid, %25.6'sı yüksek doz inhaler steroid ve %22.1'i montelukast kullanmaktadır. İmmünoterapi almayan olguların tedavi başlangıcında %36.0'sı düşük doz inhaler steroid, %30.7'si orta doz inhaler steroid, %2.7'si yüksek doz inhaler steroid ve %30.7'si montelukast kullanmaktadır. Hastaların immünoterapi alma durumlarına göre olguların tedavi başlangıcı kullandıkları ilaçların oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. İmmünoterapi alan olguların orta doz ve yüksek doz inhaler steroid kullanma oranı; immünoterapi almayan olguların ise düşük doz inhaler steroid kullanma oranı daha yüksek olarak bulunmuştur. İmmünoterapi alma durumlarına göre olguların tedavi sonrası 1. yıl kullandıkları ilaçların oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. İmmünoterapi alan olguların düşük doz inhaler steroid, yüksek doz inhaler steroid ve montelukast kullanma oranı; immünoterapi almayan olguların ise orta doz inhaler steroid kullanma oranı daha yüksektir. Çalışmamızın sonucuna göre 1 yıl AİT alan hastaların orta doz inhaler steroid gereksinimlerinin azaldığı gözlenmiştir. Rhyou ve Nam [167], alerjik astımlı hastalarda inhale kortikosteroid dozundaki değişiklikler açısından AİT'in etkinliğini araştırmışlardır. Astım kontrol statüsüne ulaşarak inhale kortikosteroidi kesen veya azaltanların oranı, AİT grubunda, AİT uygulanmayan gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptamışlardır.

İmmünoterapi alma durumlarına göre olguların tedavi sonrası 2. yıl kullandıkları ilaçların oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. İmmünoterapi alan olguların ilaç kullanmama, düşük doz inhaler steroid ve montelukast kullanma oranı; immünoterapi almayan olguların ise orta doz ve yüksek doz inhaler steroid kullanma oranı daha yüksektir. Çalışma sonucuna göre 2 yıl AİT alan hastaların orta ve yüksek doz inhaler steroid gereksinimlerinin azaldığı gözlenmiştir.

İmmünoterapi alma durumlarına göre olguların tedavi sonrası 3. yıl kullandıkları ilaçların oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

saptanmıştır. İmmünoterapi alan olguların ilaç kullanmama, düşük doz inhaler steroid ve montelukast kullanma oranı; immünoterapi almayan olguların ise orta doz ve yüksek doz inhaler steroid kullanma oranı daha yüksektir. İmmünoterapi alan olguların tedavi sonrası 3. yılda %24.6'sı ilaç kullanmazken, %21.7'si düşük doz inhaler steroid, %30.4'ü orta doz inhaler steroid ve %23.2'si montelukast kullanmaktadır. İmmünoterapi almayan olguların tedavi sonrası 3. yılda %0.7'si ilaç kullanmazken, %3.3'ü düşük doz inhaler steroid, %68.0'i orta doz inhaler steroid, %27.3'ü yüksek doz inhaler steroid ve %0.7'si montelukast kullandığı belirlenmiştir. Çalışmamızın bulgularına göre 3 yıllık alerjen spesifik immünoterapinin astım hastalarının ilaca gereksinimini önemli oranda azalttığı görülmektedir.

Literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde 88 araştırmanın değerlendirildiği ve kriterlere uyan 16 araştırmanın analizinin yapıldığı bir Cochrane çalışmasında SCIT tedavisinin astım semptomlarını ve ilaç gereksinimini azalttığı saptanmıştır. Bu derlemeye dahil edilen araştırmaların %50 kadarı ev tozu akarına hassas hastaların ele alındığı çalışmalardan oluşmaktaydı [148]. Ayrıca, SCIT tedavisinin mevsimsel alerjik rinit semptomlarını ve ilaç gereksinimini de azalttığı Calderon ve ark.'nın meta analizinde bildirilmiştir [144]. Aydın'ın [164] araştırmasında, ev tozu akarlarına duyarlı olan astım ve rinit hastası çocuklarda sublingual ya da subkütan yollarla uygulanmış immünoterapi tedavisinin 3. yılında şikayetlerin ve ilaç kullanımının azaltılmasında yalnızca medikal tedavi alanlara kıyasla etkili ve başarılı olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamız sonucunda da literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak SCIT'in ilaç gereksinimini azalttığı görülmüştür.

Literatürde SCIT metodunun yer aldığı çalışmalar hasta seçimi ve alerjen spesifik immünoterapi yönteminde kullanılan allerjen türü bakımından çeşitlilik göstermektedir. Khinchi ve ark.'nın [168] alerjik riniti olan, huş ağacının polenlerine hassas 71 yetişkin hastanın 3 yıllık izlemine dayanarak yapılan çalışmasında SCIT'in plaseboya kıyasla üstün klinik etkinliğinin olduğu ifade edilmiştir. Quirino ve ark.'nın çalışmasında çimen polenine duyarlı yetişkin 20 rinit hastasına 2 sene SCIT metodunun uygulanması sonucunda bu yöntemin plasebo metottan etkili olduğu saptanmıştır. Mungan ve ark. [169]

çalışmalarında astım ve rinit hastası ev tozu akarlarına hassas 36 hastada SLIT, SCIT ve plasebo olmak üzere 3 ayrı grup incelenmiş ve 1 yıllık gözlem sonucunda SCIT metodunun astım ve rinit, SLIT metodunun rinit şikayetlerinde, iki yöntemin de medikasyon sonuçlarında iyileşme sağladığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda olguların immünoterapi alma durumlarına göre tedavi başlangıcı ve tedavi sonrası 1. yılda 1. alerjen için endurasyon çapı ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. İmmünoterapi alan olguların 2. ve 3. yıl sonrasında endurasyon çapı ölçümlerinin, immünoterapi almayanlardan anlamlı bir şekilde düşük olduğu saptanmıştır. İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1., 2. ve 3. yıl 1. alerjen için endurasyon çapı ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İmmünoterapi almayan olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1., 2. ve 3. yıl sonrası 1. alerjen için endurasyon çapı ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Olguların immünoterapi alma durumlarına göre tedavi başlangıcı 2. alerjen için Endurasyon çapı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. İmmünoterapi alan olguların tedavi sonrası 1., 2. ve 3. yıl 2. alerjen için endurasyon çapı ölçümleri, immünoterapi almayanlardan anlamlı seviyede düşük olduğu bulunmuştur. İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1.yıl, 2.yıl ve 3. yıl 2. alerjen için endurasyon çapı ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İmmünoterapi almayan olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1., 2. ve 3. yıl 2. alerjen için endurasyon çapı ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızın bulgularına göre SCIT'in klasik tedaviye göre her iki alerjen için deri testi endürasyon çapının düşmesinde etkili olduğu görülmüştür. Aydın [164] çalışmasında prick deri testi çaplarında SCIT ve SLIT yöntemleri uygulanması sonucunda tedavi başlangıcına göre anlamlı bir azalma gözlemlendiğini bildirmiştir. Sun ve ark. [170], ev tozu akarına alerjisi olan hastalarda AIT sonucunda prick testi endurasyon çaplarının anlamlı biçimde azalma gösterdiğini bildirmiştir. Bizim çalışmamızın bu bulgusunun da literatürdeki çalışmalarla uyumlu olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda immünoterapi alan olguların tedavi sonrası 3. yılda 1. alerjen için spesifik ve total IgE ölçümlerinin, immünoterapi almayanlardan anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır. İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1., 2. ve 3. yılda 1. alerjen için spesifik ve total IgE ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tedavi sonrası 1. yıla ve 2. yıla göre tedavi sonrası 3. yıl 1. alerjen için spesifik IgE ölçümlerindeki düşüş anlamlı bulunmuştur. İmmünoterapi almayan olguların tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 3. yıl 1. ve 2. alerjen için Spesifik IgE ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızın bulguları SCIT'in total ve spesifik IgE düzeylerini klasik tedaviye göre düşürdüğünü göstermektedir. Sun ve ark. [170], immunoterapinin total IgE'lerinin düştüğünü ve sIgE / total IgE oranının arttığını bildirmişlerdir. Aydıner [164], çalışmasında ise SLIT, SCIT ve klasik tedavi gruplarında spesifik IgE bakımından anlamlı bir fark saptamamıştır. Keleş [166], prospektif çalışmasında çocuklara subkutan immunoterapi sonrasında sublingual olarak süren AİT'nin klinik etkinliğini ve sitokin kinetiğini araştırıp, SCIT ve SLIT'le karşılaştırılmıştır. Çalışması sonucunda, total IgE ve alerjen spesifik IgE seviyelerinin her 3 grupta da değişmediğini bildirmiştir. Cirla ve ark. [171], çim ve ağaç polen alerjisi olan 13 ile 33 yaş arasındaki 36 olguyu 2 gruba ayırmış ve bu olgulara iki sene polen dönemi öncesi ya yalnızca çim allerjisiyle SCIT ya da çim SCIT ile beraber ağaç poleni SLIT uygulamışlardır. Polen ve çim spesifik IgG'nin, 2 grupta da arttığını, çim spesifik IgE'nin 2 grupta da anlamlı şekilde azaldığını saptamışlardır. Çalışmamızın bulguları literatürle uyum sağlamaktadır.

Çalışmamızda immünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı ve tedavi sonrası 1. yıla göre tedavi sonrası 2. yıl WBC ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1.yıl, 2.yıl ve 3. yıl eozinofil yüzdesi ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 2. ve 3. yıl eozinofil yüzdesi ölçümlerinde ve tedavi sonrası 1. ve 2. yıla göre tedavi sonrası 3. yıl eozinofil yüzdesi ölçümlerindeki düşüş de anlamlı bulunmuştur. İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 1., 2. ve 3. yıl eozinofil ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur. Tedavi sonrası 1. yıla göre tedavi sonrası 3. yıl eozinofil ölçümlerindeki düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İmmünoterapi sonrasında eozinofil göçü ve aktivasyonunun baskılandığını bildiren araştırmaların yanında [172, 173], sistemik T hücre cevabı, spesifik IgE ve sitokin düzeylerinde herhangi bir değişikliğin olmadığını bildiren çalışmalar da yer almaktadır [174, 175]. Aydıner'in [164] çalışmasında SCIT'ten 3 yıl sonra hastaların eozinofil seviyelerinde düşüş olduğu bildirilmiştir. İmmünoterapi ile oluşan alerjene spesifik cevap pek çok mekanizmayla kontrol edilmektedir. Bunlardan biri de spesifik IgE düzeyinin azalması, eozinofil ve bazofillerin aktivitesinin baskılanmasıdır [176]. Astım hastalarında kanda eozinofil düzeyinin yüksek oluşu inflamasyonun sürdüğünü göstermekte ve relapslar için risk etkeni olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda ve literatürdeki araştırmalarda immünoterapinin kandaki eozinofil düzeyini düşürdüğü görülmektedir.

Çalışmamızda immünoterapi alan olguların tedavi sonrası 2. yıl FEV1% ölçümlerinin, immünoterapi almayanlardan yüksek olduğu saptanmıştır. İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 1. yıl FEV1% ölçümlerindeki artış olduğu saptanmıştır. Pulmoner fonksiyonda iyileşme olduğunu belirten Calamita ve ark. [177] ve Rienzo ve ark. [178]'nin çalışmaları da SCIT sonrasında FEV1'de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğunu bildirmektedir.

Ayrıca, çalışmamızda immünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı ve tedavi sonrası 1. yıl FVC% ölçümlerinin, immünoterapi almayanlardan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İmmünoterapi alan hastaların %FVC ölçümlerinin tedavi sonrasında yükseldiği görülmektedir. İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1., 2. ve 3. yıl FEV1/FVC ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İmmünoterapi almayan olguların tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 1., 2. ve 3. yıl FEV1/FVC ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Keleş [166] çalışmasında FEV1'in SCIT ve SCIT+SLIT gruplarında terapinin 1. yılında anlamlı olarak arttığını bildirmiştir. Çalışmamızda immünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1., 2. ve 3. yıl %FEV25-75 ölçümlerinin, immünoterapi almayanlardan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur. İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 2. ve 3. yıl, immünoterapi almayan olguların tedavi başlangıcına ve 1. Yıla göre tedavi sonrası 3. Yıl %FEV25-75 ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda immünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1., 2. ve 3.yıl PEF% ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ferrer ve García-Selle's SKİT'in astım hastalarında PEF yüzdelerinin artış gösterdiğini bildirmişlerdir. Aydın (2011), çalışmasında %FEV1, %PEF ve %FEF25-75 değerlerini analiz etmiştir. Tedavi öncesi, gözlemin 1. ve 3. yıllarında SLİT, SKİT ve klasik tedavi gruplarında anlamlı bir fark saptamamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen SCİT ve SLİT gruplarında terapinin 3. yılındaki %PEF değerlerini klasik tedavi grubuna göre yüksek olduğunu saptamıştır.

7 aeroallerjeni içeren multiallerjen SCİT verilen, orta ile şiddetli uzun süreli astımı olan 121 alerjik hasta üzerinde yapılan çift kör bir çalışmada, ilaç ve semptom skorları, PEF artışında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir. Provokasyon konsantrasyonu, plasebo ile karşılaştırıldığında FEV1'de %20 düşüşe yol açmıştır [179]. Özellikle akarlarla yapılan diğer birçok SCİT çalışması, hem yetişkinler hem de çocuklar için ilaç veya semptom skorları açısından astım için önemli bir fayda göstermediğini ya da yalnızca marjinal fayda kaydettiğini bildirmiştir [180, 181]. Bu bilgiler ışığında klinisyenler astım hastalarında SCİT uygulayıp uygulayamayacağını ve hangi koşullarda uygulayacağı tartışması devam etmektedir. Calamita ve ark. [177] astımda SLİT'in etkinliği üzerine bir meta-analiz çalışması gerçekleştirmişlerdir. Bu meta analizdeki 7 çalışmada astım semptomlarında önemli iyileşme gözlemlendiğini, 4 çalışmada FEV1 ve zorlu ekspiratuar akımda, solunum ortası fazında (sırasıyla SMD 1.48 ve 1.06) önemli gelişmeler kaydedildiğini bildirmişlerdir. Literatürde astım hastalarında alerjen spesifik immünoterapi uygulayan çalışmalarda solunum fonksiyon testi parametreleri genellikle bildirilmemiştir ve FEV1 veya PEF'teki yükselmelerin, SCİT uygulamasıyla tutarlı olduğu bildirilmemekle birlikte iyileşmeye doğru anlamlı olmayan bir eğilim bildirilmiştir. Bu değişken sonuçlar göz önüne alındığında, kullanılan alerjen, değerlendirilen test yöntemleri ve hastaların özellikleri dahil olmak üzere birçok değişkeni göz

önünde bulundurmamız gerektiğinden, bu tedaviden elde edilen sonuçların ihtiyatlı yorumlanması gerekmektedir.

Çalışmamızda immünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1. yıldaki VAS ölçümündeki düşüşün tedavi sonrası 6. aydaki düşüşten daha fazla olduğu saptanmıştır. Quercia ve ark. [182] çimen poleni alerjisi olan hastalarda SLİT'in klinik etkinliğini prospektif olarak araştırmışlardır. Hastaların şikayetlerini değerlendirmek için bir VAS kullanılan çalışmada SLİT uygulanan hasta grubunda geleneksel ilaç tedavisi uygulanan gruba göre anlamlı bir VAS iyileşmesi gözlemişlerdir. Droessaert ve ark. [183], alerjik rinitli hastalarda farmakoterapi veya SKİT başlatıldıktan sonraki 3 yılda semptomların derecesini, nazal semptom şiddetini ve mevcut ilaç kullanımını değerlendiren gözlemsel bir çalışma yürütmüşlerdir. Tedavinin başlangıcından 3 yıl sonra, immünoterapi grubu nazal semptomlar için farmakoterapi grubuna göre daha düşük VAS skorları bildirmişlerdir.

Uriarte ve Sastre'nin [184] kedi ve köpek tüyü alerjisi olan astım hastalarına SCIT uygulamasının güvenliliğini ve etkinliğini değerlendirmeyi amaçlandığı çalışmada tedavinin 6. ve 12. ayında FEV1, rinit ve astım semptomları, ilaç kullanımı ve VAS skorunda önemli bir iyileşme gözlemişlerdir. Çalışmamızda immünoterapi alan olguların tedavi sonrası 1. yıldaki AKT ölçümündeki artışın 6. aya göre daha fazla olduğu görülmüştür. İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 1.yıl ACQ ölçümlerindeki düşüş olduğu gözlenmiştir. İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 6. ay ve tedavi sonrası 1. yıl AİS ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Abramson ve ark. [163] alerjen spesifik immünoterapinin tüm allerjenler için ilaç kullanımını anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir. Erekosima ve ark. [185], 592 hastaya tek allerjen alerjen immünoterapi uygulayan 8 çalışmanın, ilaç skorları hakkında bir derleme yapmıştır. 8 çalışmadan 5'i, SCIT uygulanan hasta grubunda geleneksel ilaç kullanımı grubuna kıyasla ilaç skorunda daha fazla azalma olduğunu göstermiştir. Kim ve ark. [186] SCIT grubunun ilaç skorunda kontrol grubuna göre daha yüksek bir düşüş olduğunu gösteren tek alerjen kullanılan dört çalışmanın sonuçlarını derlemiştir. Bizim çalışmamızda ise AİS'te anlamlı bir farklılık saptanmamasına

rağmen tedavi sonra 6. Ay ve 1. Yıldaki skorlarda düşüş olduğu saptanmıştır. Bu nedenle bu bulgumuzun literatürdeki çalışmalarla uyumlu olduğu söylenebilir.

Herranz ve ark. [187], alerjen immünoterapisi ile bir yıllık tedaviden sonra astımla beraber ya da astımsız alerjik rinokonjunktivitli hastaların yaşam kalitesindeki değişiklikleri değerlendirmişlerdir. Tedavi memnuniyetini değerlendirmek için yaşam kalite anketi ve VAS ölçeği kullanmışlardır. İmmünoterapinin iki grup üzerindeki etkisi analiz edilmiştir. Rinokonjunktivit şikayetleri azalarak istatistiksel ve klinik olarak anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir. Astımlı hastaların yüzdesi önemli ölçüde azalmıştır. Sonuç olarak 1 yıllık AİT tedavisinin, hastalarda yaşam kalitesini önemli ölçüde artırdığını bildirmişlerdir. Schwanke ve ark. [188], alerjik rinit hastalarında SLIT ve SCIT'in etkinliğini ve yaşam kalitesindeki değişiklikleri karşılaştırmışlardır. 40 katılımcıya, tedavinin başlangıcında, 6 ay sonra ve 1 yıllık tedaviden sonra rinokonjunktivit yaşam kalitesi anketi doldurmuştur. Nihai analize yalnızca tam zaman noktaları olan hastalar dahil edildi. Katılımcılardan 29'una SCIT ve 11'ine SLIT uygulanmıştır. Her iki gruptaki hastalar, çalışma süresi boyunca alerjik rinokonjunktivit ile ilgili olarak yaşam kalitesinde iyileşmeler göstermiştir. Bununla birlikte, yaşam kalitesi skorundaki hem başlangıçtan 6 aya hem de başlangıçtan 1 yıla değişiklik SCIT grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur. SCIT grubundaki katılımcılar ayrıca, nesnel ve duygusal işleyişte, nazal semptomlar, göz semptomları ve uyku kalitesinde tedavinin başlangıcından 1 yıl sonrasına istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler göstermiştir.

Çalışmamızda immünoterapi alan olguların tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 1. yıl öksürük ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İmmünoterapi alan olguların tedavi sonrası 6. aya göre tedavi sonrası 1. yıl hışıltı ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İmmünoterapi alan olguların tedavi başlangıcına ve 6. aya göre tedavi sonrası 1.yıl nefes darlığı ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Filipovic ve ark. [189], immünoterapinin 2 yılda, alerjik rinit (burun tıkanıklığı, burun kaşınması, burun akıntısı, hapşırma) ve astım (nefes darlığı,

öksürük, göğüste sıkışma, hırıltı) semptom skorlarını tek başına astım ilaç tedavisinden daha iyi derecede düşürdüğünü bildirmişlerdir.

Çalışmamızda olguların tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 1. yıl 0. alan (belirtiler skoru), 1. alan (faaliyet kısıtlamaları skoru) ve 2. alan (duygusal işlev skoru) ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bulguya göre SCIT'in astım hastalarında belirti, faaliyet ve duygusal işlev skorlarının arttırdığı, dolayısıyla yaşam kalitesinin arttığı söylenebilir. Filanowicz ve ark. [190] astım ve / veya alerjik riniti olan hastaların yaşam kalitesini immünoterapi uygulamasından önce ve 30-36 ay sonrasında değerlendirmişlerdir. Araştırmada, AQLQ (Astım Yaşam Kalitesi) ve RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life) anketlerinin Lehçe versiyonlarını kullanmışlardır. Araştırma sonucunda atımlı hastaların ortalama yaşam kalitesinde 0.84'lük ve alerjik rinitli hastalardaysa 1.50'lik bir artış saptamışlardır. Sonuçta 3 yıllık immünoterapi öncesi ve sonrasında hastalarda yapılan araştırmalara dayanarak, immünoterapi her iki grupta da objektif yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirdiği, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi açısından immünoterapi, atopik bronşiyal astımı ve alerjik riniti olan hastalarda değerli bir tedavi aracı olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Çalışmamızda hastalarda SCIT'in herhangi bir lokal ve sistemik yan etkisinin saptanmadığı gözlenmiştir. Abramson'un derlemesinde SCIT'le tedavi gören her 1/16 hastada bölgesel, her 1/9 hastada sistemik tepkime görülme olasılığı olduğunu belirtilmiştir [163]. Aydın'ın [164] araştırmasında, yan etki açısından 3 yıl izlem sürecinde hem SCIT hem SLIT idame tedavilerinde bir reaksiyon gözlenmezken SCIT'in başlangıç döneminde 2 hastada sistemik reaksiyon gözlenmiş ve çalışmadan çıkarılmıştır. Soyyiğit [165] polisensitize ve monosensitize astım hastalarında yaptığı AİT uygulaması sonucunda monosensitize hastaların %5'inde, polisensitize hastaların %12,5'inde tepkime gözlenmiştir. Monosensitize hastalarda, AİT'nin idame evresinde rinit ve 2 erken dual tepkime görülmüştür (enjeksiyon yerinde erken bölgesel tepkime ve enjeksiyon yapılmayan kolda ürtikerler). Polisensitize hastalarda, immünoterapi başlangıcında 2 hastada rinit, öksürük ve nefes darlığı, 1 hastadaysa geç bölgesel tepkime görülmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmamızın sonucuna göre 1 yıl AİT alan hastaların orta doz, 2 yıl AİT alan hastaların orta ve yüksek inhaler steroid gereksinimlerinin azaldığı gözlenmiştir.
- İmmünoterapi alan olguların tedavi sonrası 3. yılda %24.6'sı ilaç kullanmazken, İmmünoterapi almayan olguların tedavi sonrası 3.yılda %0.7'si ilaç kullanmadığı görülmüştür.
- İmmünoterapi alan olguların 2. ve 3. yıl sonrasında 1. alerjene karşı, 1., 2. ve 3. yıl sonrasında 2. alerjene karşı endurasyon çapı ölçümlerinin, immünoterapi almayanlardan anlamlı bir şekilde düşük olduğu saptanmıştır.
- Çalışmamızın bulguları SCIT'in 1. ve 2. alerjen için total ve spesifik IgE düzeylerini klasik tedaviye göre düşürdüğünü göstermektedir.
- Çalışmamızda ve literatürdeki araştırmalarda immunoterapinin kandaki eozinofil ve WBC düzeyini düşürdüğü saptanmıştır.
- Çalışmamızda immünoterapi alan olguların tedavi sonrası 2. yıl FEV1% ölçümlerinin, immünoterapi almayanlardan yüksek olduğu saptanmıştır.
- İmmünoterapi alan hastaların %FVC ölçümlerinin tedavi sonrasında yükseldiği gözlenmiştir.
- İmmünoterapi alan hastaların FEV1/FVC ölçümlerinin tedavi sonrasında yükseldiği gözlenmiştir.
- Çalışmamızda immünoterapi alan olguların tedavi başlangıcı, tedavi sonrası 1., 2. ve 3. yıl PEF% ölçümlerindeki artış olduğu saptanmıştır.
- Çalışmamızda immünoterapi alan olguların tedavi sonrası VAS ölçümündeki düşüş olduğu saptanmıştır.

- Çalışmamızda immünoterapi alan olguların tedavi sonrası öksürük, hışıltı ve nefes darlığı ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
- SCIT'in astım hastalarında belirti, faaliyet ve duygusal işlev skorlarının arttırdığı, dolayısıyla yaşam kalitesinin arttığı saptanmıştır.
- Sonuçta klinik iyileşmeyle birlikte ilaç kullanımının azalmasından dolayı SCIT'in alerjik astımı ve/veya alerjik riniti olan çocuklarda hastalık doğal seyrini değiştirebilme potansiyeli bulunmaktadır.

İmmünoterapiyi içeren raporlarda, polisensitize hastalar üzerinde immünoterapi metotlarının yeterli klinik etkisinin olmadığı ifade edilmektedir. Fakat, araştırmamızın sonucunda polisensitize hastaların alerjen spesifik immünoterapi sonucunda klinik ve immünolojik açıdan yarar sağlanacağı görülmekle beraber, bu bulguların immünoterapinin geç evrelerinde klinik ve immünolojik bulgularla desteklenmesi gerekmektedir. Mono ve polisensitize hastalarda SCIT'i içeren bu tedavi kombinasyonunun optimum dozlarının, yan etkilerinin ve uygun tedavi uzunluğunun saptanması için yeni uzun süreli kapsamlı araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. National Heart, L. and B. Institute, *National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma: full report 2007.*
2. Türkteş, I., Z. Selcuk, and A. Kalyoncu, *Prevalence of asthma-associated symptoms in Turkish children.* The Turkish journal of pediatrics, 2001;43:1.
3. Uğuz A, U.H., Yuzbey S ve ark. Antalya bölgesinde okul çocuklarındaki astım, rinit ve egzema prevalansı. IX. Ulusal Allerji ve Klinik İmmunoloji Kongresi. 8-11 Ekim 2000, Antalya. Özet kitabı:34.
4. Kalyoncu, A., et al., *Prevalence of asthma and allergic diseases in Turkish university students in Ankara.* Allergologia et immunopathologia, 1996;24:152-157.
5. Yıldız F, I.A., Ozkarakas O, Celikoğlu M, et al. Epidemiology of asthma among university students in an industrial city Kocaeli-Turkey: preliminary data. ERS Annual Congress 1998. 19-23 Eylül Cenevre, İsviçre. Eur Respir J, 12 :199s,1998.
6. James, L.K., et al., *Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies.* Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2011;127:509-516. e5.
7. Akdis, M. and C.A. Akdis, *Therapeutic manipulation of immune tolerance in allergic disease.* Nature reviews drug discovery, 2009;8:645-660.
8. Bousquet, J., et al., *Asthma: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling.* American journal of respiratory and critical care medicine, 2000;161:1720-1745.
9. Becker, A.B. and E.M. Abrams, *Asthma guidelines: the Global Initiative for Asthma in relation to national guidelines.* Current opinion in allergy and clinical immunology, 2017;17:99-103.
10. Lai, C.K., et al., *Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC).* Thorax, 2009;64:476-483.

11. N., G., *Hısıltılı Çocuk ve Astım Prevalansı*, ed. G. Pediatri. 2005;3:1.
12. Kalyoncu, A. ve ark., *Prevalence of childhood asthma and allergic diseases in Ankara, Turkey*. Allergy, 1994;49:485-488.
13. Selcuk, Z.T., ve ark., *Prevalence of asthma and allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey, two surveys 10 years apart*. Pediatric Allergy and Immunology, 2010;21:e711-e717.
14. Ece, A., ve ark., *Prevalence of asthma and other allergic disorders among schoolchildren in Diyarbakir, Turkey*. The Turkish journal of pediatrics, 2001;43:286-292.
15. Bayram, I., ve ark., *The prevalence of asthma and allergic diseases in children of school age in Adana in southern Turkey*. Turkish Journal of Pediatrics, 2004;46:221-225.
16. Duksal, F.,ve ark., *The prevalence of asthma diagnosis and symptoms is still increasing in early adolescents in Turkey*. Allergology International, 2014;63:189-197.
17. Baççioğlu, A., ve ark., *The prevalence of allergic diseases and associated risk factors in school-age children and adults in Erzurum, Turkey*. Turkish thoracic journal, 2015;16:68.
18. Yorgancıoğlu, A., ve ark., *Allerjik rinit ve astım üzerine etkisi güncelleme (ARIA 2008) Türkiye deneyimi*. Tüberküloz ve Toraks Dergisi, 2008;56:224-231.
19. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması, S.B.Y., Ankara, 2013.
20. Derneği, T.T., *Türkiye’de Temel Akciğer Sağlığı Sorunları ve Çözüm Önerileri*. Türk Toraks Derneği Beyaz Kitap. Sentez Matbaacılık ve Yayıncılık, Ankara, 2010;89-93.

21. Masoli, M., ve ark., *The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report*. Allergy, 2004;59:469-478.
22. Saraclar, Y., ve ark., *Prevalence of asthma symptoms in school children in Ankara, Turkey*. Respiratory medicine, 1998;92:203-207.
23. Civelek, E., ve ark., *Risk factors for current wheezing and its phenotypes among elementary school children*. Pediatric pulmonology, 2011;46:166-174.
24. Saraclar, Y., et al., *Prevalence of asthmatic phenotypes and bronchial hyperresponsiveness in Turkish schoolchildren: an International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2 study*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2003;91:477-484.
25. Israel E, C.V., Ford JG, et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. Lancet 2004;364:1505-12. .
26. Ito, K., K.F. Chung, and I.M. Adcock, *Update on glucocorticoid action and resistance*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2006;117:522-543.
27. Ball J, B.R., *Child Health Nursing*. 2006., New Jersey. Pearson Education.
28. Mutlu, B. and S. Balci, *Çocuklarda Astım: Risk Faktörleri, Klinik Özellikler ve Korunma*. TAF Preventive Medicine Bulletin, 2010;9.
29. *Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi*. Türk Toraks Dergisi, 2009;10: 10-11,17-18.
30. Holgate, S.T., *Genetic and environmental interaction in allergy and asthma*. Journal of allergy and clinical immunology, 1999;104:1139-1146.
31. Sackesen, C., et al., *The effect of polymorphisms at the CD14 promoter and the TLR4 gene on asthma phenotypes in Turkish children with asthma*. Allergy, 2005;60:1485-1492.

32. Strachan, D.P., *Hay fever, hygiene, and household size*. BMJ: British Medical Journal, 1989;299:1259.
33. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. 2007.
34. Mungan, D., et al. *Pet allergy: how important for Turkey where there is a low pet ownership rate*. in *Allergy & Asthma Proceedings*. 2003.
35. Kalyoncu, A., et al., *Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: a multicenter study*. Allergy, 1995;50:451-455.
36. Wahn, U., et al., *Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life*. Journal of allergy and clinical immunology, 1997;99:763-769.
37. Sears, M.R., et al., *A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood*. New England Journal of Medicine, 2003;349:1414-1422.
38. Mungan, D., et al., *Characteristic features of cockroach hypersensitivity in Turkish asthmatic patients*. Allergy, 1998;53:870-873.
39. Akcakaya, N., et al., *Skin test hypersensitivity for childhood asthma in Istanbul during a period of 16 years*. Allergologia et immunopathologia, 2005;33:15-19.
40. Sporik, R., et al., *Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude. Tickling the dragon's breath*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1995;151:1388-1392.
41. Çelik, G., ve ark. , *Risk factors determining allergic airway diseases in Turkish subjects*. Journal of Asthma, 2002;39:383-390.

42. Kurt E, M.S., Başığit İ, ve ark. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey: Results of a multicentric cross-sectional study in children., *Pediatr Allergy Immunology* ;18:566-74. . 2007.
43. Braun-Fahrlander, C., *Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: evaluating developments since April 2002*. Current opinion in allergy and clinical immunology, 2003;3:325-329.
44. Çeliksöz, A., *Ev tozu akarlarının morfoloji ve evrimi*. 13. Ulusal Parazitoloji Kongresi Özet Kitabı, 2003;8-12.
45. Değerli, S., *Ev tozu akarlarının sınıflandırılması*. 13. Ulusal Parazitoloji Kongresi Özet Kitabı, 2003;8-12.
46. Ezequiel, O.d.S., et al., *Evaluation of the acarofauna of the domiciliary ecosystem in Juiz de Fora, State of Minas Gerais, Brazil*. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz, 2001;96:911-916.
47. Heymann, P.W., et al., *Antigenic and structural analysis of group II allergens (Der f II and Der p II) from house dust mites (Dermatophagoides spp)*. Journal of allergy and clinical immunology, 1989;83:1055-1067.
48. Korsgaard, J., *House-dust mites and asthma. A review on house-dust mites as a domestic risk factor for mite asthma*. Allergy, 1998;53:77-83.
49. Stewart GA, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Buse WW. , *Allergy volume I. the edition*. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc,. 2014.
50. Peebles, R.S., M.K. Church, and S.R. Durham, *Principles of allergy diagnosis*, in *Allergy*. 2012, Elsevier. 129-146.
51. Kurt E, M.S., Basyigit I, Bulut I, Coskun E, Dabak S, ve ark; *Parfait Study of Turkish Thoracic Society Asthma-Allergy Working Group. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey: Results of a multicentric cross-sectional study in children*. Pediatric Allergy Immunology, 2007;18:566-74.

52. Feo Brito F1, M.G.P., Carnés J, Fernández-Caldas E, Lara P, Alonso AM, García R, Guerra F..J *Investig Grass pollen, aeroallergens, and clinical symptoms in Ciudad Real, Spain.* Allergol Clin Immunol, 2010;20:295-302.
53. Bıçakcı, A., *Türkiye'de Atmosferik Polenlerin Bölgelere ve Mevsimlere Göre Dağılımı.* Türkiye Klinikleri İmmünoloji Alerji-Özel Konular, 2011; 4:10-14.
54. Toskala, E. and D. Kennedy, *Asthma risk factors.* *Int Forum Allergy Rhinol* 5 : S11–S16,
55. Samet J, B.S., Bascom R, Garcia J, Lipsett M, Mauderly J, et al. . ;, *What constitutes an adverse health effect of air pollution?* . *Am J Respir Crit Care Med*, 2000;161:665-73. .
56. Friedman, N.J. and R.S. Zeiger, *The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma.* *Journal of allergy and clinical immunology*, 2005;115:1238-1248.
57. National, A.E. and P. Prevention, *Expert Panel Report 3 (EPR-3): guidelines for the diagnosis and management of asthma-summary report 2007.* *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2007;120:S94.
58. Vogel, E.R., et al., *Cigarette smoke enhances proliferation and extracellular matrix deposition by human fetal airway smooth muscle.* *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2014;307:L978-L986.
59. Strachan, D.P., *Family size, infection and atopy: the first decade of the 'hygiene hypothesis'.* *Thorax*, 2000;55:S2.
60. N., S., *Akut astım atağı tedavisi. III. Ulusal Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi Kitabı.İstanbul.* . 2006, .

61. Özkan, S. And C. Öztürk, *Ev Ortamında Astımı Tetikleyen Çevresel Faktörler Ve Bu Faktörlerin Kontrol Altına Alınmasında Hemşirenin Rolü*. Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi, 2006;22:267-279.
62. İstanbul., G.N., *Akut astım atağı ve tedavisi*. . III. Ulusal Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi Kitabı., 2006;40-52.
63. Öneş Ü, G.N., Tamay Z. çinden:Cantez T, Ömeroğlu E, Baysal SU, Oğuz F (Editörler). , *Bronşial astım Çocuklarda akut astım atağı tedavisi. İ. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları*.İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri,, 2003;408-417.
64. Tahan, F. ve Ş. BF, *Allerjik hastalıklardan korunma*. Klinik Çocuk Forumu, 2003;3:43-7.
65. Kusunoki, T., et al., *Obesity and the prevalence of allergic diseases in schoolchildren*. Pediatric allergy and immunology, 2008;19:527-534.
66. Silverberg, J., N. Silverberg, and M. Lee-Wong, *Association between atopic dermatitis and obesity in adulthood*. British Journal of Dermatology, 2012;166:498-504.
67. Sly, P.D. and F. Flack, *Susceptibility of children to environmental pollutants*. Annals of the new York Academy of Sciences, 2008; 1140:163-183.
68. Cohn, L., J.A. Elias, and G.L. Chupp, *Asthma: mechanisms of disease persistence and progression*. Annu. Rev. Immunol., 2004;22:789-815.
69. Robinson, D.S., *The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle?* Journal of allergy and clinical immunology, 2004;114:58-65.
70. James, A., *Localization of pathology in asthma*. Clinical & Experimental Allergy, 2009;39:1450-1452.
71. Al-Muhsen, S., Johnson J.R., and Hamid, Q. J. , *Remodelling in asthma*. Allergy Clin Immunol, :128, 451-462; quiz 463-454.

72. Holgate , S.T., and Polosa, R.. , *The mechanisms,diagnosis, and management of severe asthma in adults*. Lancet, :368, 780-793.
73. Barnes, P.J., *Pathophysiology of allergic inflammation*. Immunological reviews, 2011;242:31-50.
74. Noah, T.L. and S. Becker, *Chemokines in nasal secretions of normal adults experimentally infected with respiratory syncytial virus*. Clinical Immunology, 2000;97:43-49.
75. Wills-Karp, M., et al., *Interleukin-13: central mediator of allergic asthma*. Science, 1998;282:2258-2261.
76. Kawabe, T., et al., *The immune responses in CD40-deficient mice: impaired immunoglobulin class switching and germinal center formation*. Immunity, 1994;1:167-178.
77. Ferlin, W.G., et al., *CD40 signaling induces interleukin-4-independent IgE switching in vivo*. European journal of immunology, 1996;26:2911-2915.
78. Kuipers, H. and B.N. Lambrecht, *The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma*. Current opinion in immunology, 2004;16:702-708.
79. Kumar, Y. and A. Bhatia, *Immunopathogenesis of allergic disorders: current concepts*. Expert review of clinical immunology, 2013;9:211-226.
80. Shakoory, B., et al., *The role of human mast cell-derived cytokines in eosinophil biology*. Journal of interferon & cytokine research, 2004; 24:271-281.
81. Brightling, C.E., et al., *Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma*. New England Journal of Medicine, 2002;346:1699-1705.

82. Halwani, R., et al., *Role of transforming growth factor- β in airway remodeling in asthma*. American journal of respiratory cell and molecular biology, 2011;44:127-133.
83. Kotiranta-Ainamo, A., J. Rautonen, and N. Rautonen, *Interleukin-10 production by cord blood mononuclear cells*. Pediatric research, 1997;41:110.
84. Sampson, A., *The role of eosinophils and neutrophils in inflammation*. Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology, 2000;30:22-27.
85. Bacharier, L.B., H. Jabara, and R.S. Geha, *Molecular mechanisms of immunoglobulin E regulation*. International archives of allergy and immunology, 1998;115:257-269.
86. Mosmann, T.R., et al., *Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins*. The Journal of immunology, 1986;136:2348-2357.
87. Jutel, M. and C.A. Akdis, *T-cell subset regulation in atopy*. Current allergy and asthma reports, 2011;11:139-145.
88. Romagnani, S., *Regulation of the T cell response*. Clinical & Experimental Allergy, 2006;36:1357-1366.
89. Akdis, M., et al., *Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : receptors, functions, and roles in diseases*. Journal of allergy and clinical immunology, 2011;127:701-721. e70.
90. Robinson, D.S., et al., *Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma*. New England Journal of Medicine, 1992;326:298-304.
91. Humbert, M., et al., *IL-4 and IL-5 mRNA and protein in bronchial biopsies from patients with atopic and nonatopic asthma: evidence against "intrinsic" asthma being a distinct immunopathologic entity*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1996;154:1497-1504.

92. Bacchetta, R., E. Gambineri, and M.-G. Roncarolo, *Role of regulatory T cells and FOXP3 in human diseases*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2007;120:227-235.
93. Akdis, C.A., et al., *Role of interleukin 10 in specific immunotherapy*. The Journal of clinical investigation, 1998;102:98-106.
94. Hackett, T.-L., et al., *Intrinsic phenotypic differences of asthmatic epithelium and its inflammatory responses to respiratory syncytial virus and air pollution*. American journal of respiratory cell and molecular biology, 2011;45:1090-1100.
95. Vignola, A.M., et al., *HLA-DR and ICAM-1 expression on bronchial epithelial cells in asthma and chronic bronchitis*. American Review of Respiratory Disease, 1993;148:689-689.
96. .Yorgancıoğlu A. In: Özlü T, M.M., Karadağ M, Kaya A (eds). . *Astım patogenezi*. Solunum Hastalıkları. İstanbul Medikal Yayıncılık ve Ticaret AŞ 2010;617-24.
97. Chung, K., *Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation?* European Respiratory Journal, 2000;15:961-968.
98. Türkeli, A., *Atopik ve Nonatopik Astımlı Çocuklarda Yangısal Süreçte Eozinofil ve Nötrofil Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi*. 2012 .
99. R. Leff, A., *Regulation of leukotrienes in the management of asthma: biology and clinical therapy*. Annual review of medicine, 2001;52:1-14.
100. Erge, D., *Metakolinle atak geliştirilen kronik astımlı BALB/C farelerde nebulize sildenafilin akciğer histolojisi, oksijen saturasyonu ve kan gazı parametreleri üzerine etkileri*. 2010, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi.
101. Akdis, C.A.a.A., M. , *Mechanisms of allergen specific immunotherapy*. The journal of allergy and clinical immunology, 2011;127:18-27.

102. Ricciardolo, F.L.M., *Multiple roles of nitric oxide in the airways*. Thorax, 2003. 58:175-182.
103. Smith, A.D. and D.R. Taylor, *Is exhaled nitric oxide measurement a useful clinical test in asthma?* Current opinion in allergy and clinical immunology, 2005. 5:49-56.
104. Levy ML, F.M., Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP. . Prim Care Respir J;, *International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care*. 2006:15:20-34.
105. Derneği, T., *Ulusal astım tanı ve tedavi rehberi*. Toraks Dergisi, 2000. 1.
106. Çelik G., *Astımda tanı*. Astım. 2012, Ankara: Grafitürk Medya.
107. (GINA)., G.I.f.A., *Global strategy for asthma management and prevention*. . 2015.
108. Umut, S. and S.S.T.T.D. Astım, *Tanı ve Tedavi Rehberi*. Türk Toraks Dergisi, 2010. 11:1-15.
109. Menardo J, B.J., ;, *Early diagnosis of allergy in infancy*. Allergy Clin Immunol International, 1996:8: 155-7.
110. Şahiner, U.M., et al., *Skin prick testing to aeroallergen extracts: what is the optimal panel in children and adolescents in Turkey?* International archives of allergy and immunology, 2012. 157:391-398.
111. (GINA), G.I.f.A., *Global strategy for asthma management and prevention*. . 2007.
112. Sekerel B.), *Uzun Süreli Tedavi*. In *Çocukluk Çağı Astımı*. (2008), Ankara: Poyraz Tıbbi Yayıncılık.

113. Grubu, T.T.D.A.Ç., *Astım Tanı Tedavi Rehberi*. Türk Toraks Dergisi, 2009. 10:6-75.
114. Rowe, B., C. Cates, and J. Crilly, *Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma*. 2006.
115. GERRITSEN, I., et al., *Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration*. Am Rev Respir Dis, 1993. 148:1252-1257.
116. Perera, B.J.C., *Successful withdrawal of inhaled corticosteroids in childhood asthma*. Respirology, 2005. 10:385-388.
117. Rank, M.A., et al., *The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Journal of allergy and clinical immunology, 2013. 131:724-729. e2.
118. Bai, T., et al., *Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma*. European Respiratory Journal, 2007. 30:452-456.
119. O'Byrne, P.M., et al., *Severe exacerbations and decline in lung function in asthma*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2009. 179:19-24.
120. Powell, H. and P.G. Gibson, *Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach*. Medical journal of Australia, 2003. 178:223-225.
121. Szeffler SJ, M.R., King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. , *Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma*. J Allergy Clin Immunol ;, 2002;109:410-8. .
122. Bateman ED, B.H., Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. . *Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study*. Am J Respir Crit Care Med ;, 2004;170:836-44.

123. Busse, W.W., et al., *Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children*. New England Journal of Medicine, 2011. 364:1005-1015.
124. O'Driscoll, B., et al., *Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma*. The Lancet, 1993. 341:324-327.
125. Lederle, F.A., et al., *Tapering of corticosteroid therapy following exacerbation of asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Archives of internal medicine, 1987. 147:2201-2203.
126. Akdis, M. and C.A. Akdis, *Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2014. 133:621-631.
127. Burks, A.W., et al., *Update on allergy immunotherapy: American academy of allergy, asthma & immunology/European academy of allergy and clinical immunology/PRACTALL consensus report*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2013. 131:1288-1296. e3.
128. Johansen, P., et al., *New routes for allergen immunotherapy*. Human vaccines & immunotherapeutics, 2012. 8:1525-1533.
129. Zaleska, A., et al., *Immune regulation by intralymphatic immunotherapy with modular allergen translocation MAT vaccine*. Allergy, 2014. 69:1162-1170.
130. Cox, L., et al., *Allergen immunotherapy: a practice parameter third update*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2011. 127:S1-S55.
131. Cox, L., et al., *Allergen immunotherapy: a practice parameter second update*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2007. 120:S25-S85.
132. Bernstein, D., et al., *the Immunotherapy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990–2001*. J Allergy Clin Immunol, 2004. 113:1129-1136.

133. Bousquet, J., R. Lockey, and H.-J. Malling, *Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases A WHO position paper*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 1998. 102:558-562.
134. Akdis, C.A., *Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance*. Nature medicine, 2012. 18:736-749.
135. Wang, M., et al., *Peanut-induced intestinal allergy is mediated through a mast cell-IgE-FcεRI-IL-13 pathway*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2010. 126:306-316. e12.
136. Wang, Y.-H., et al., *IL-25 augments type 2 immune responses by enhancing the expansion and functions of TSLP-DC-activated Th2 memory cells*. The Journal of experimental medicine, 2007. 204:1837-1847.
137. Romagnani, S., *Immunologic influences on allergy and the TH1/TH2 balance*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2004. 113:395-400.
138. Akdis, M.b., et al., *Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells*. Journal of Experimental Medicine, 2004. 199:1567-1575.
139. Cavkaytar, O., C.A. Akdis, and M. Akdis, *Modulation of immune responses by immunotherapy in allergic diseases*. Current Opinion in Pharmacology, 2014. 17:30-37.
140. Bonadonna, P., et al., *van de Veen W, Stanic B, Yaman G, Wawrzyniak M, Söllner S, Akdis DG, Rückert B, Akdis CA, Akdis M. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigenspecific immune responses*. J Allergy Clin Immunol, 2013. 131:1204-12.
141. Maggi, E., *T cell responses induced by allergen-specific immunotherapy*. Clinical & Experimental Immunology, 2010. 161:10-18.

142. Hochfelder, J.L. and P. Ponda, *Allergen immunotherapy: routes, safety, efficacy, and mode of action*. ImmunoTargets and therapy, 2013. 2:61.
143. Abramson, M.J., R.M. Puy, and J.M. Weiner, *Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1995. 151:969-974.
144. Calderon, M.A., et al., *Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis*. Cochrane database of systematic reviews, 2007.
145. Passalacqua, G. and S.R. Durham, *Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2007. 119:881-891.
146. Frew, A., et al., *UK Immunotherapy Study Group. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis*. J Allergy Clin Immunol, 2006. 117:319-325.
147. Powell, R., et al., *Effect of grass pollen immunotherapy with Alutard SQ® on quality of life in seasonal allergic rhinoconjunctivitis*. Allergy, 2007. 62:1335-1338.
148. Abramson, M.J., R.M. Puy, and J.M. Weiner, *Injection allergen immunotherapy for asthma*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010.
149. Malling, H. and B. Weeke, *Position paper-immunotherapy*. Allergy, 1993. 48:9-&.
150. Bousquet, J., et al., *Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract: III. Systemic reactions during the rush protocol in patients suffering from asthma*. Journal of allergy and clinical immunology, 1989. 83:797-802.
151. Windom, H.H. and R.F. Lockey, *An update on the safety of specific immunotherapy*. Current opinion in allergy and clinical immunology, 2008. 8:571-576.

152. Stewart, G.E. and R.F. Lockey, *Systemic reactions from allergen immunotherapy*. Journal of allergy and clinical immunology, 1992. 90:567-578.
153. Lockey, R.F., et al., *Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST)*. Journal of allergy and clinical immunology, 1987. 79:660-677.
154. Senti, G., et al., *Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen-specific immunotherapy*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2009. 124:997-1002.
155. Casale, T.B. and J.R. Stokes, *Immunotherapy: what lies beyond*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2014. 133:612-619.
156. Grembiale, R.D., et al., *Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2000. 162:2048-2052.
157. Cox, L. *Allergen immunotherapy and asthma: Efficacy, safety, and other considerations*. in *Allergy & Asthma Proceedings*. 2008.
158. Beasley, R. and T.I.S. of Asthma, *Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC*. The Lancet, 1998. 351:1225-1232.
159. Karaman, Ö., M. Türkman, and N. Uzuner, *Allergic disease prevalence in Izmir*. Allergy, 1997. 52:689-690.
160. Juniper, E.F., et al., *Determining a minimal important change in a disease-specific quality of life questionnaire*. Journal of clinical epidemiology, 1994. 47:81-87.
161. Juniper, E.F., *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaires*. 1996: McMaster University.
162. Çekiç, Ş. and N. Sapan, *Alerjen spesifik immünoterapi*. 2014.

163. Abramson, M.J., R.M. Puy, and J.M. Weiner, *Allergen immunotherapy for asthma*. Cochrane database of systematic reviews, 2003.
164. Karakoç Aydın, E., *Süblingual/Subkütan immunoterapi alan astım-rinitli çocukların klinik ve immünolojik (olarak üçüncü yılda) değerlendirilmesi*. 2011.
165. Soyyiğit Ş. , *Monosensitize ve polisensitize allerjik rinit ve/veya astımlı hastalarda, ev tozu akarı antijeni (DER P) ile yapılan spesifik immünoterapinin immünolojik etkileri ve klinik yararının randomize, çift-kör plasebo-kontrollü olarak değerlendirilmesi*. Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, 2014.
166. Keleş, S., *İmmünoterapide yeni bir yaklaşım: Subkutan immünoterapi ile sublingual immünoterapinin kombinasyonu ve 18 ay takip*. 2010.
167. Rhyou, H.-I. and Y.-H. Nam, *Efficacy of allergen immunotherapy for allergic asthma in real world practice*. Allergy, asthma & immunology research, 2020. 12:99-109.
168. Khinchi, M., et al., *Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study*. Allergy, 2004. 59:45-53.
169. Mungan, D., Z. Misirligil, and L. Gürbüz, *Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma—a placebo controlled study*. Annals of allergy, asthma & immunology, 1999. 82:485-490.
170. Sun, W., et al., *The skin prick test response after allergen immunotherapy in different levels of tlgE children with mite sensitive Asthma/Rhinitis in South China*. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2018. 14:2510-2515.
171. Cirla, A., et al., *A pre-seasonal birch/hazel sublingual immunotherapy can improve the outcome of grass pollen injective treatment in*

bisensitized individuals. A case-referent, two-year onrolled study. Allergologia et immunopathologia, 2003. 31:31-43.

172. Bahceciler, N.N., et al., *Impact of sublingual immunotherapy on specific antibody levels in asthmatic children allergic to house dust mites.* International archives of allergy and immunology, 2005. 136:287-294.
173. Marcucci, F., et al., *Three-year follow-up of clinical and inflammation parameters in children monosensitized to mites undergoing sub-lingual immunotherapy.* Pediatric allergy and immunology, 2005. 16:519-526.
174. Rolinck-Werninghaus, C., et al., *Lack of detectable alterations in immune responses during sublingual immunotherapy in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen.* International archives of allergy and immunology, 2005. 136:134-141.
175. Dehlink, E., et al., *Absence of systemic immunologic changes during dose build-up phase and early maintenance period in effective specific sublingual immunotherapy in children.* Clinical & Experimental Allergy, 2006. 36:32-39.
176. Soyer, O., et al., *Mechanisms of peripheral tolerance to allergens.* Allergy, 2013. 68:161-170.
177. Calamita, Z., et al., *Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method.* Allergy, 2006. 61:1162-1172.
178. Di Rienzo, V., et al., *Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study.* Clinical & Experimental Allergy, 2003. 33:206-210.
179. Adkinson Jr, N.F., et al., *A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children.* New England Journal of Medicine, 1997. 336:324-332.
180. Blumberga, G., et al., *Steroid-sparing effect of subcutaneous SQ-standardised specific immunotherapy in moderate and severe house dust mite allergic asthmatics.* Allergy, 2006. 61:843-848.

181. Maestrelli, P., et al., *Effect of specific immunotherapy added to pharmacologic treatment and allergen avoidance in asthmatic patients allergic to house dust mite*. Journal of allergy and clinical immunology, 2004. 113:643-649.
182. Quercia, O., et al., *Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass monomeric allergoid: comparison between two different treatment regimens*. European annals of allergy and clinical immunology, 2011. 43:176.
183. Droessaert, V., et al., *Real-life study showing better control of allergic rhinitis by immunotherapy than regular pharmacotherapy*. Rhinology, 2016. 54:214-220.
184. Uriarte, S. and J. Sastre, *Subcutaneous immunotherapy with high-dose cat and dog extracts: a real-life study*. Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology, 2019:0-0.
185. Erekosima, N., et al., *Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review*. The Laryngoscope, 2014. 124:616-627.
186. Kim, J.M., et al., *Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review*. Pediatrics, 2013. 131:1155-1167.
187. Cuesta-Herranz, J., et al., *Quality of life improvement with allergen immunotherapy treatment in patients with rhinoconjunctivitis in real life conditions. Results of an observational prospective study (ÍCARA)*. European annals of allergy and clinical immunology, 2019. 51.
188. Schwanke, T., et al., *Quality-of-life outcomes in patients who underwent subcutaneous immunotherapy and sublingual immunotherapy in a real-world clinical setting*. 2017, SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA.

189. Djuric-Filipovic, I., et al., *Effects of specific allergen immunotherapy on biological markers and clinical parameters in asthmatic children: A controlled-real life study*. Clinical and Molecular Allergy, 2017. 15:7.
190. Novakova, P., et al., *Allergen immunotherapy in asthma: current evidence*. Journal of Asthma, 2019:1-8.

