

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**Gebelerde Allerjen İmmünoterapiye Uyumun ve Uyumu Etkileyen Olası Faktörlerin  
Araştırılması**

**Dr. Mehmet Akif Yağlı**

**Tıpta Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Semra Demir**

**İSTANBUL**

**2021**

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**Gebelerde Allerjen İmmünoterapiye Uyumun ve Uyumu Etkileyen Olası Faktörlerin  
Araştırılması**

**Dr. Mehmet Akif Yağlı**

**Tıpta Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Semra Demir**

**İSTANBUL**

**2021**

## ÖNSÖZ

Yaklaşık 2 yıldır, tüm dünyayı etkisi altına alan Covid-19 pandemisi sürecinde kaybettiğimiz değerli hocalarımız Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu ve Prof. Dr. Seyit Mehmet Kayacan başta olmak üzere tüm sağlık çalışanlarımızı rahmet ve saygıyla anıyorum.

6 yıllık tıp eğitiminin ardından 4 yıllık uzmanlık eğitimini tamamladığım, üyesi olmaktan gurur duyduğum, ikinci yuvam İstanbul Tıp Fakültesine veda etmenin hüznü içerisindeyim.

Bugünlere gelmemde emeği olan, bilgi ve tecrübelerini aktaran tüm hocalarımı saygıyla anıyorum, minnetlerimi sunuyorum.

Bu çalışmayı gerçekleştirme fırsatı veren, her daim yol gösteren tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Semra Demir'e,

Tez sürecimin başından sonuna kadar yardımlarını esirgemeyen, kıymetli ağabeyim, uzmanım Uz. Dr. Osman Ozan Yeğit'e,

Her zaman uyum içinde çalıştığım uzmanlarıma, beraber çalışmaktan keyif aldığım asistan, hemşire, personel ve güvenlik arkadaşlarıma,

Tıp fakültesi ve uzmanlık tercihimde büyük etkisi olan, İstanbul'a geldiğim ilk günden beri bana sahip çıkan, desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Turan Aslan'a,

Uzmanlık eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen değerli hocam, İstanbul Tıp Fakültesi dekanı Prof. Dr. Tufan Tükek'e,

Öğrenciliğimden beri her zaman yanımda olan, desteğini hissettiğim, neşe kaynağım, canım eşim Merve'ye,

Bana baba olma onurunu yaşatan bir taneciğim, kızım Ayşe Meva'ya,

Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, maddi ve manevi desteklerini veren sevgili annem, babam ve kardeşime şükranlarımı sunarım.

Dr. Mehmet Akif Yağlı

İstanbul, 2021

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ÖNSÖZ.....                                                                                      | i  |
| İÇİNDEKİLER.....                                                                                | ii |
| ÖZET .....                                                                                      | 1  |
| ABSTRACT .....                                                                                  | 2  |
| KISALTMALAR DİZİNİ .....                                                                        | 3  |
| TABLolar DİZİNİ .....                                                                           | 5  |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                                                                            | 6  |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                                                          | 7  |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                                                          | 8  |
| 2.1. Allerjen İmmünoterapi Tanımı ve Tarihçesi.....                                             | 8  |
| 2.2. Allerjen İmmünoterapisinin Etki Mekanizmaları .....                                        | 9  |
| 2.3. Allerjen İmmünoterapi Endikasyonları ve Hasta Seçimi.....                                  | 13 |
| 2.4. Allerjen İmmünoterapide Kullanılan Allerjen Ekstreleri .....                               | 16 |
| 2.5. Allerjen İmmünoterapi Dozu, Süresi, Uygulama Yöntemleri ve Alınması Gereken Tedbirler..... | 17 |
| 2.6. Allerjen İmmünoterapi Yan Etkileri .....                                                   | 18 |
| 2.6.1. Lokal yan etkiler .....                                                                  | 18 |
| 2.6.2. Sistemik yan etkiler .....                                                               | 18 |
| 2.7. Allerjen İmmünoterapi Kontrendikasyonları .....                                            | 20 |
| 2.8. Gebelikte Allerjen İmmünoterapi Kullanımı .....                                            | 21 |
| 2.9. Allerjen İmmünoterapi Kullanımında Hasta Uyumu.....                                        | 22 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....                                                                      | 24 |
| 3.1. Çalışma Grubu .....                                                                        | 24 |
| 3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri .....                                                    | 24 |

|      |                                                                  |    |
|------|------------------------------------------------------------------|----|
| 3.3. | Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....                         | 24 |
| 3.4. | Araştırma Protokolü.....                                         | 24 |
| 3.5. | Allerjen İmmünoterapi Klinik Etkinliğinin Değerlendirilmesi..... | 26 |
| 3.6. | İstatiksel İnceleme .....                                        | 27 |
| 4.   | BULGULAR .....                                                   | 28 |
| 4.1. | Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri.....                 | 28 |
| 4.2. | Tedaviye Uyum ve Hastaların Dağılımı .....                       | 31 |
| 4.3. | Tedaviye Uyumu Etkileyen Faktörler.....                          | 33 |
| 5.   | TARTIŞMA .....                                                   | 36 |
| 6.   | KAYNAKLAR.....                                                   | 39 |
| 7.   | EKLER.....                                                       | 46 |
| 7.1. | Hasta Takip Formu .....                                          | 46 |
| 7.2. | Gönüllü Olur Formu .....                                         | 50 |

## ÖZET

**Amaç:** Allerjik rinit, konjonktivit, astım ve arı venomuna bağlı sistemik allerjik reaksiyon nedeniyle allerjen immünoterapi (AİT) tedavisi uygulanan kadın hastaların, tedavi sırasında gebe kalması halinde tedaviye uyumunu ve uyumu etkileyen olası faktörleri değerlendirmek amaçlanmıştır.

**Yöntem:** AİT sırasında gebe kalan 35 hasta çalışmaya dahil edildi. AİT'i 3 yıldan daha kısa bir süre kullanan ve gebe kaldıktan sonra 2 ay ve daha fazla ara veren veya tedaviyi bırakan hastalar, tedaviye uyumsuz grup olarak tanımlandı. Hastaların yaş, meslek, ikamet adresi, öğrenim durumu, hanenin aylık geliri, sigara ve alkol kullanımı, hastaneye ulaşım aracı, ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar, hangi tanı ile AİT kullandığı, ne tür AİT aldığı, AİT ile birlikte kullandığı ilaçlar, gebelik sonlanım durumu, gebeliğin planlı olup olmadığı, gebeliğe kadar AİT süresi, VAS tedavi memnuniyet değeri (1-10; 0: Hiç memnun değil, 10: Çok memnun.) sorgulandı. Uyumsuz hastaların, tedaviyi bırakma nedenleri, gebeliğinin kaçıcı ayda tedaviyi bıraktığı belirlendi. Veriler uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan hastaların %74'ünün tedaviye uyumlu olduğu belirlendi. Tedavi bırakma nedenleri olarak; kadın doğum hekiminin tedaviyi önermemesi ve teratojenite kaygısı başta olmak üzere, tedaviden fayda görülmemesi, Covid-19 pandemisi nedeniyle hastaneye gelmek istenmemesi, tedavi süresinin uzunluğu, sık hastaneye başvuru gerekliliği gibi durumlar olduğu görüldü. Uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında; yaş, meslek, ikamet adresi, eğitim durumu, aylık gelir, hastaneye ulaşım aracı, tanı, immünoterapi türü açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Median VAS tedavi memnuniyet değeri uyumlu grupta daha yüksek saptandı ( $p=0.025$ ). Gebeliğe kadar verilen allerjen immünoterapi süresi uyumsuz grupta istatistiksel olarak daha kısaydı ( $p=0.004$ ).

**Sonuç:** Gebelerde AİT'e uyumun yüksek olduğu ve AİT'i bırakmanın en önemli nedenlerinin teratojenite kaygısı ve kadın doğum hekiminin tedaviyi önermemesi olduğu görülmüştür. Tedaviden memnun kalınmasının uyumu artırdığı ve AİT erken dönemlerinde tedaviyi bırakanların daha fazla olduğu saptanmıştır.

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the possible factors affecting patient compliance and treatment compliance of female patients who got pregnant during allergen immunotherapy treatment (AIT) due to allergic rhinitis, conjunctivitis, asthma and systemic allergic reaction to bee venom.

**Methods:** 35 patients who got pregnant during AIT were included in the study. Patients who were on AIT for less than three years and patients whose treatment had been interrupted or discontinued for two months and more after conception were defined as the non-adherent group. Patients' age, occupation, residence address, education level, monthly income of the household, smoking and alcohol use, means of transportation to the hospital, additional diseases, medications, diagnosis with which AIT was indicated, type of AIT, drugs used along with AIT, pregnancy outcome status, whether the pregnancy was planned or not, duration of AIT until pregnancy and visual analogue score (VAS) for the treatment satisfaction (1-10; 0: Not at all satisfied, 10: Very satisfied) were assessed. The reasons for discontinuation of the treatment in non-compliant patients were determined. Data were compared between adherent and non-adherent groups.

**Results:** 74 % of the patients were compliant with the treatment. The reasons for the discontinuation of treatment were primarily the obstetrician's reluctance to recommend treatment and teratogenicity concerns; other reasons were ineffectiveness of the treatment, reluctance for hospital visits due to the Covid-19 pandemic, long treatment duration and the need for frequent hospital visits. Between adherent and non-adherent groups; no significant difference was found in terms of age, occupation, residence address, education level, monthly income, means of transportation to the hospital, diagnosis and the type of immunotherapy ( $p>0.05$ ). The median VAS for the treatment satisfaction was higher in the adherent group than non-adherent patients ( $p=0.025$ ). The duration of AIT until pregnancy was significantly shorter in the non-adherent group ( $p=0.004$ ).

**Conclusion:** Our study has shown that compliance with AIT is high in pregnant women and the most important reasons for discontinuing AIT were teratogenicity concerns and the obstetrician's reluctance to recommending treatment. It was also found that high treatment satisfaction increased adherence and higher number of patients dropped out of AIT in earlier stages of the treatment.

## KISALTMALAR DİZİNİ

|               |                                                       |
|---------------|-------------------------------------------------------|
| AİT           | Allergen İmmünoterapi                                 |
| SKİT          | Subkutan İmmünoterapi                                 |
| SLİT          | Sublingual İmmünoterapi                               |
| VİT           | Venom İmmünoterapisi                                  |
| FDA           | Gıda ve İlaç Birliği                                  |
| WAO           | Dünya Allerji Örgütü                                  |
| Treg          | Regulator T Hücresi                                   |
| Breg          | Regulator B Hücresi                                   |
| HR            | Histamin Reseptörü                                    |
| Th1           | T Helper 1 Hücresi                                    |
| Th2           | T Helper 2 Hücresi                                    |
| ACE           | Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim                        |
| MAO           | Monoamin Oksidaz                                      |
| HİV           | İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü                    |
| AİDS          | Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu               |
| VAS           | Görsel Analog Skalası                                 |
| FEV1          | Zorlu Ekspiryumun 1. saniyesinde Çıkarılan Hava Hacmi |
| IFN- $\gamma$ | İnterferon-gama                                       |
| TNF           | Tümör Nekroz Faktörü                                  |
| TGF- $\beta$  | Transforme Edici Büyüme Faktörü-beta                  |
| IL            | İnterlökin                                            |
| Ig            | İmmunglobulin                                         |
| CTLA-4        | Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Protein-4              |

|          |                                          |
|----------|------------------------------------------|
| PD-1     | Programlı Ölüm Reseptörü-1               |
| MHC      | Majör doku uyumu kompleksi               |
| DNA      | Deoksiribo Nükleik Asit                  |
| COVID-19 | Koronavirüs Hastalığı 2019               |
| ABD      | Amerika Birleşik Devletleri              |
| SPSS     | Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı |
| IQR      | Çeyrekler Açıklığı                       |
| SS       | Standart Sapma                           |
| AD       | Anlamlı Değil                            |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. Allerjen immünoterapi endikasyonları.....                                                    | 14 |
| Tablo 2. Dünya Allerji Örgütü (WAO) SKİT sistemik reaksiyonların derecelendirilmesi .....             | 19 |
| Tablo 3. AİT kontrendikasyonları .....                                                                | 20 |
| Tablo 4. SKİT uyum çalışmaları .....                                                                  | 22 |
| Tablo 5. Medikasyon skoru.....                                                                        | 27 |
| Tablo 6. Hastaların demografik ve klinik özellikleri .....                                            | 29 |
| Tablo 7. Uyumsuz hastaların tedaviyi bırakma nedenleri.....                                           | 33 |
| Tablo 8. Tedaviye uyumlu ve uyumsuz grupların demografi ve klinik özelliklerinin karşılaştırması..... | 34 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Allerjen immünoterapi tarihçesi.....           | 9  |
| Şekil 2. Treg etkileri.....                             | 11 |
| Şekil 3. IL-10 ve TGF- $\beta$ 'nın etkileri .....      | 12 |
| Şekil 4. AİT boyunca immünolojik değişiklikler.....     | 13 |
| Şekil 5. Allerjen immünoterapi algoritması .....        | 15 |
| Şekil 6. Çalışma grubunun oluşturulması .....           | 26 |
| Şekil 7. Allerjen immünoterapi memnuniyet skalası ..... | 26 |
| Şekil 8. Uyum grafiği.....                              | 31 |
| Şekil 9. Uyumlu hastaların dağılımı.....                | 31 |
| Şekil 10. Uyumsuz hastaların dağılımı .....             | 32 |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Allerjen İmmünoterapisi (AİT) allerjik hastalığın doğal seyrini değiştirebilen tek tedavi yöntemidir. Allerjik rinit, konjonktivit, astımda ve arı venomuna bağlı sistemik allerjik reaksiyonlarda kullandığımız bu tedavi hedefe yönelik etkili bir tedavidir.

AİT, inhalen allerjenlere duyarlılığın deri testi ve/veya in-vitro spesifik IgE varlığı ile gösterilen hastalarda, ilaç tedavisi ve koruyucu önlemlerle yakınmaların kontrol altına alınamaması, hastanın uzun süreli farmakoterapiyi kabul etmemesi, ilaçlara bağlı yan etki gelişmesi, semptomların şiddetinin hastanın normal yaşantısını engellemesi, hafif persistan ve orta persistan allerjik astımda (astımlılarda uygun ilaç tedavisi ile FEV1'in beklenen değerin %70'inin üzerinde olması gerekir.) başarı ile uygulanabilmektedir (1).

Allerjen immünoterapisinin düzenli olarak uygulanması gerekmektedir. Allerjen ekstreleri belirli aralıklarla doz arttırılarak subkutan olarak hastaya enjekte edilir ve hastada bu allerjene karşı tolerans gelişmesi beklenir. Böylece hastanın şikayetleri kaybolur ve hastalık tedavi edilmiş olunur. Ancak enjeksiyonlar sırasında allerjik reaksiyon gelişme ihtimali olduğu için bu tedavinin acil müdahale yapılabilecek deneyimli merkezlerde uygulanması gerekmektedir (36).

Gebelik döneminde, immünoterapi başlanması mutlak kontrendikasyondur (4,6). Ancak AİT sırasında gebe kalırsa tedaviye devam edilir, gebelik döneminde verilen AİT ile ilgili hiçbir teratojenite gözlenmemiş ve bildirilmemiştir. Gebelerde AİT'e devam etmek hem anne hem bebek için güvenlidir (4,5,6). Gebelikte inhalen allerjenlere bağlı gelişen allerjik hastalıklarda ve venom allerjisi gibi yaşamı tehdit eden durumlarında, hasta tedaviyi iyi tolere ediyorsa allerjen immünoterapinin devam ettirilmesi önerilmektedir (5).

Daha önce yapılan çalışmalarda gebelik, allerjen immünoterapiyi bırakmak için bir neden olarak gösterilmiştir (2,3). Ancak gebelerde tedavi uyumunu etkileyen olası faktörler (eğitim düzeyi, ikamet adresi, ekonomik nedenler, ulaşım, yan etki, teratojenite kaygısı gibi) değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızda; allerjik rinit, konjonktivit, astım ve arı venomuna bağlı sistemik allerjik reaksiyon nedeniyle AİT tedavisi uygulanan kadın hastaların, tedavi sırasında gebe kalması halinde tedaviye uyumunu ve uyumu etkileyen olası faktörleri değerlendirmek amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Allerjen İmmünoterapi Tanımı ve Tarihçesi

AİT, duyarlı olunan allerjenin belirli aralıklarla ve artan dozlarda verilerek, allerjene karşı immün tolerans gelişmesini amaçlayan hedefe yönelik bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi IgE aracılı reaksiyon geliştiren kişilere önerilir ve böylece doğal yollarla karşılaşma sonrası oluşacak allerjik semptomların, ilaç kullanımının ve inflamatuvar reaksiyonların immün tolerans oluşturularak tekrarının önlenmesi amaçlanır.

1911'de Leonard Noon, polen özü enjeksiyonunun çimen poleni allerjisinin semptomlarını iyileştirdiğini gösteren ilk çalışmayı yayınladı (9). Bu dönemde henüz IgE antikoru keşfedilmemiş ve allerjenler karakterize edilmemişti. Varsayım, polenin içerdiği toksik bir madde ile inflamatuvar reaksiyon oluşturmaya (11). Noon, tek başına inflamatuvar reaksiyona sebep olan bu toksik bileşen ile aktif bağışıklamayı düşünmüştü. Onu destekleyen ise 1903 yılında Dunbar tarafından yayınlanan ve Noon'un atıfta bulunduğu; hayvanlarda polen toksinine karşı yetiştirilen anti-serumların bu polen toksinini nötralize edebileceğini gösteren çalışması olmuştur (10). Noon ve Freeman, 20 saman nezleli hastaya kaynatılmış polen ekstresini subkutan yolla enjekte ederek olumlu sonuçlar elde etmiştir (8,9).

1935 yılında da Cooke tedavi ettiği hastaların kanlarında (Prausnitz-Kustner) testini inhibe eden bir maddenin varlığını keşfetmiş ve buna (bloke edici antikor) ismini vermiştir (14). 1940'da Loveless bloke edici antikorun hasta edici reaktif antikordan farklı olduğunu göstermiş ve faydalı ama allerjenik olmayan bir antikor ile meydana geldiğini düşünmüştür (15).

AİT üzerine, ilk çift-kör plasebo kontrollü çalışma 1954 yılında Frankland ve Augustin tarafından yayınlanmıştır (12).

AİT'in gelişmesi 1966'da Ishizaka ve arkadaşlarının IgE antikorunu keşfetmesi, IgE'nin immün mekanizmalardaki rolü, özgül antijen ve allerjenlerin bilinmesi ve allerjen ekstralarının standardizasyonu ile mümkün olmuştur (13). 1978'de hymenoptera venom allerjisi için AİT ile ilk defa çift-kör plasebo kontrollü randomize deneme yapılmıştır (16). Çalışmada venom, tüm-vücut ekstraları ve plasebo karşılaştırılmıştır. Venomun tüm-vücut ekstralarına üstünlüğü gösterilmiştir.

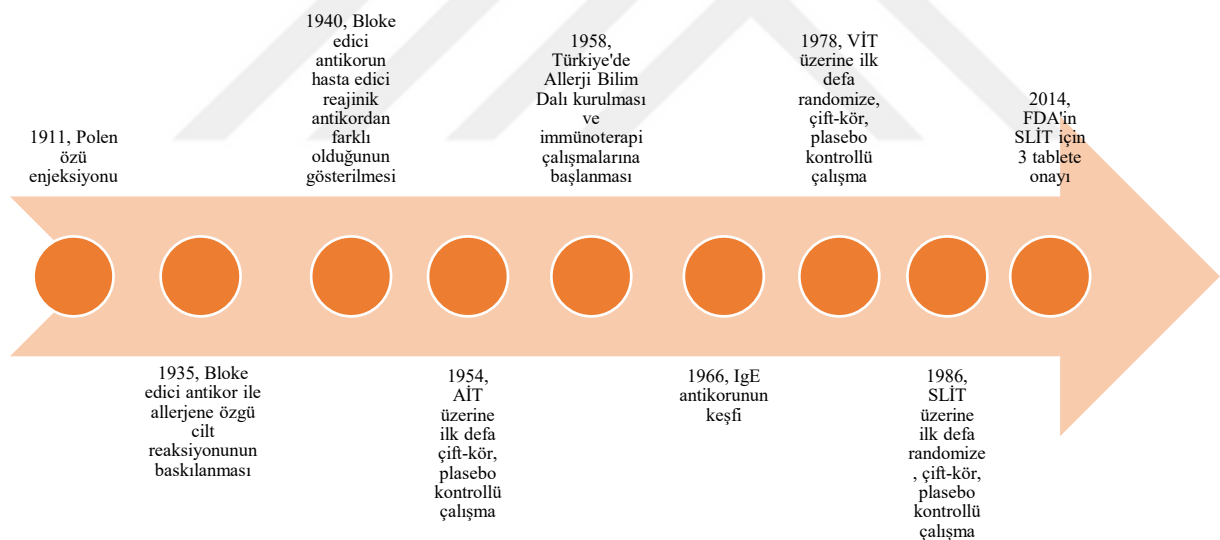
1986 yılında Birleşik Krallık İlaç Güvenliği Komitesi tarafından subkutan allerjen immünoterapisinin (SKİT) ciddi hatta ölümcül yan etkileri olduğu gösterilmiştir (17). Bu durum araştırmacıları AİT'in alternatif yollarla kullanılmasına yönlendirmişti. Bu nedenle 1986'da sublingual immünoterapi (SLİT) ile ilk defa randomize, çift-kör, plasebo kontrollü

çalışma yapıldı (18). Amerika Gıda ve İlaç Birliği (FDA), 2014 yılında SLİT için kullanılabilecek 3 tablet ürününe onay verdi (19).

Türkiye’de ilk olarak 1954 yılında İstanbul Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Lozan’da Prof. Dr. A.Vanotti’nin yanında çalışıp İstanbul’a dönen Prof. Dr. Nüvit Tekül allerji çalışmalarını başlatmıştır. Prof. Dr. Tekül’e göre, ilk immünoterapiyi İstanbul Tıp Fakültesinde Fiziopatoloji hocası olan Prof. Dr. Osman Saka rinit ve astım öyküsü olan hastaların evlerinden ev tozlarını toplayıp sterilize ederek sulu ekstratlar halinde subkutan olarak hastalara uygulamıştır. Daha sonra Prof. Dr. N.Tekül 1958 yılında (Allerji Bilim Dalını) kurmuş ve immünoterapi uygulamalarına başlamıştır (1).

İlerleyen dönemlerde Türkiye’de farklı üniversite ve hastanelerde Allerji Klinikleri kurularak immünoterapi uygulamaları yaygınlaştırılmış ve geliştirilmiştir.

### Şekil 1. Allerjen immünoterapi tarihçesi



## 2.2. Allerjen İmmünoterapisinin etki mekanizmaları

Mekanizmalar; mast hücre ve bazofil desensitizasyonu, T ve B hücre yanıtlarının düzenlenmesi, regülatuar T ve B hücrelerinin (Treg) indüklenmesi ile IL-10 ve TGF- $\beta$  düzeylerinde artış, allerjen spesifik IgE’de azalma, bloke edici IgG4’te artma, mast hücresi,

bazofil ve eozinofil gibi efektör hücrelerin sayısal ve fonksiyonel olarak baskılanması olarak özetlenebilir (20,25).

- **Mast hücre ve bazofillerin hızlı desensitizasyonu**

AİT uygulamasını takiben kısa sürede gerçekleşen etkidir (1). Allerjen maruziyeti sonrası mast hücre ve bazofillerden salınan histamin, histamin reseptörüne (HR) bağlanarak etkilerini gösterir. Şu ana kadar 4 adet histamin reseptörü (HR1-4) saptanmıştır (21). HR1, önemli proinflatuar ve hücre aktive edici özelliklere sahipken, HR2'nin adenilat siklaz ve fosfoinositid ikinci haberci sistemlerine bağlandığı gösterilmiş ve öncelikle tolerojenik bağışıklık tepkilerinde yer aldığı varsayılmıştır (22).

- **Regulatuar T ve B Hücreleri**

Treg hücreler, immün toleransta maestro olarak görev alırlar. Bu görevi 5 farklı yol ile yaparlar (24,25 Şekil 2).

1. Efektör Th1 ve Th2 hücre oluşmasını sağlayan antijen sunan hücreleri baskılar,
2. Th1 ve Th2 hücreleri direkt baskılar,
3. Allerjen spesifik IgE oluşumunu inhibe eder, blokan antikorlar olan allerjen spesifik IgG4 ve IgA yapımını indükler,
4. Mast hücreleri, bazofiller ve eozinofilleri baskılar,
5. İndirekt olarak doku üzerine etki ederler.

Treg'ler ürettikleri antiinflatuar sitokinler olan TGF- $\beta$  ve IL-10 ile allerjik yanıtı baskırlar (Şekil 3). Ayrıca CTLA4 ve PD1 gibi inhibitör yüzey moleküllerini kullanırlar (25).

Regulatuar B hücreleri (Breg), Treg'lerin farklılaşmasını destekleyen ve proinflatuar yanıtların inhibisyonu ile sonuçlanan ve IgG4 üretimini artıran IL-10'un salınımı yoluyla sürece katkıda bulunur.

- **Allerjen spesifik IgE ve IgG yanıtları**

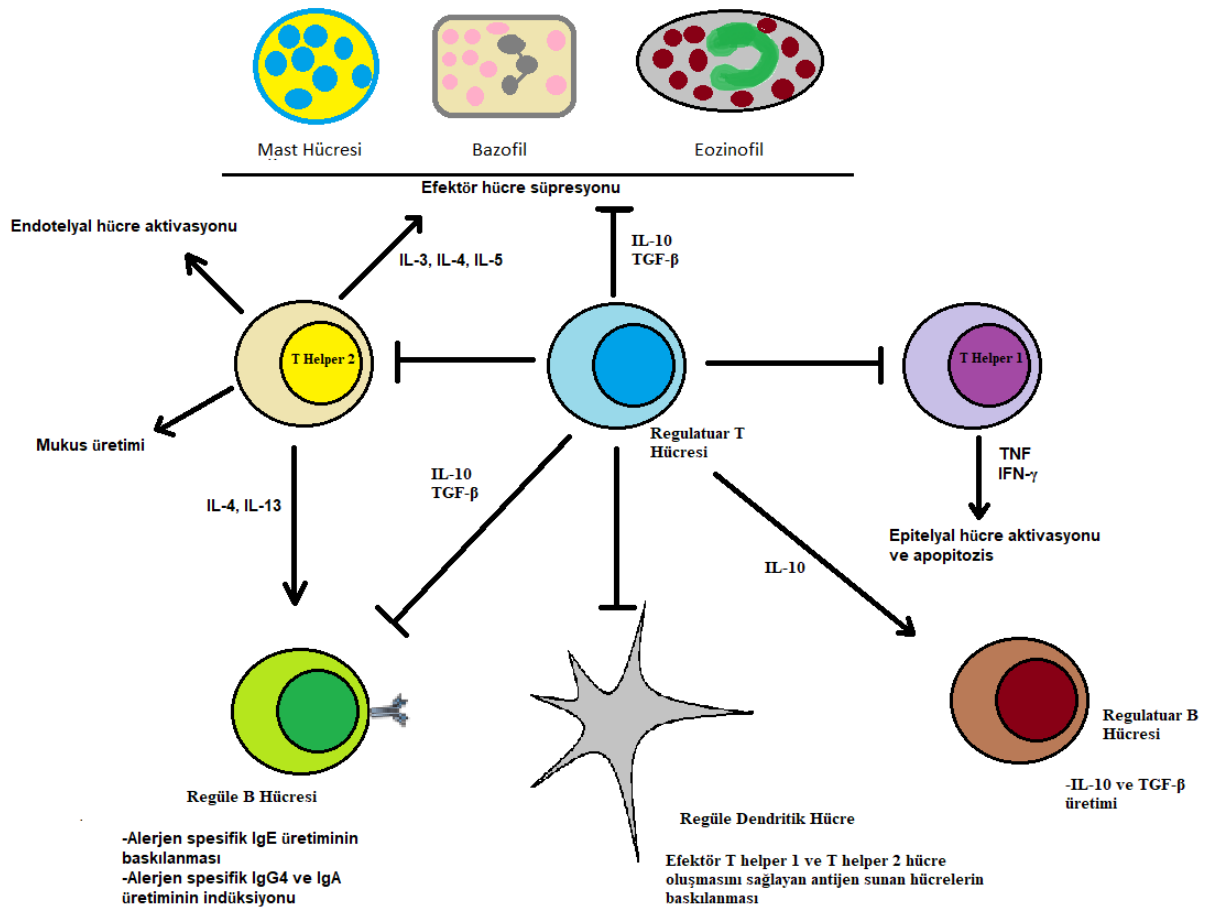
Hem subkutan (SKİT) hem de sublingual (SLİT) allerjene özgü immünoterapi, erken dönemde, serumda allerjene özgü IgE'de geçici bir artışa neden olur. IgE konsantrasyonundaki bu ilk artışa nadiren allerjik semptomlarda artış da eşlik edebilir. Ancak uzun süreli immünoterapi, allerjene özgü IgE seviyelerinde azalmaya yol açar (26). Allerjeni

mast hücrelerinin veya bazofillerin yüzeyinde IgE'ye ulaşmadan önce yakalayan IgG4'ün uyarılması, bu hücrelerin aktivasyonunu önleyerek allerjenlere karşı immün toleransının temel bir mekanizması gibi görünmektedir (27).

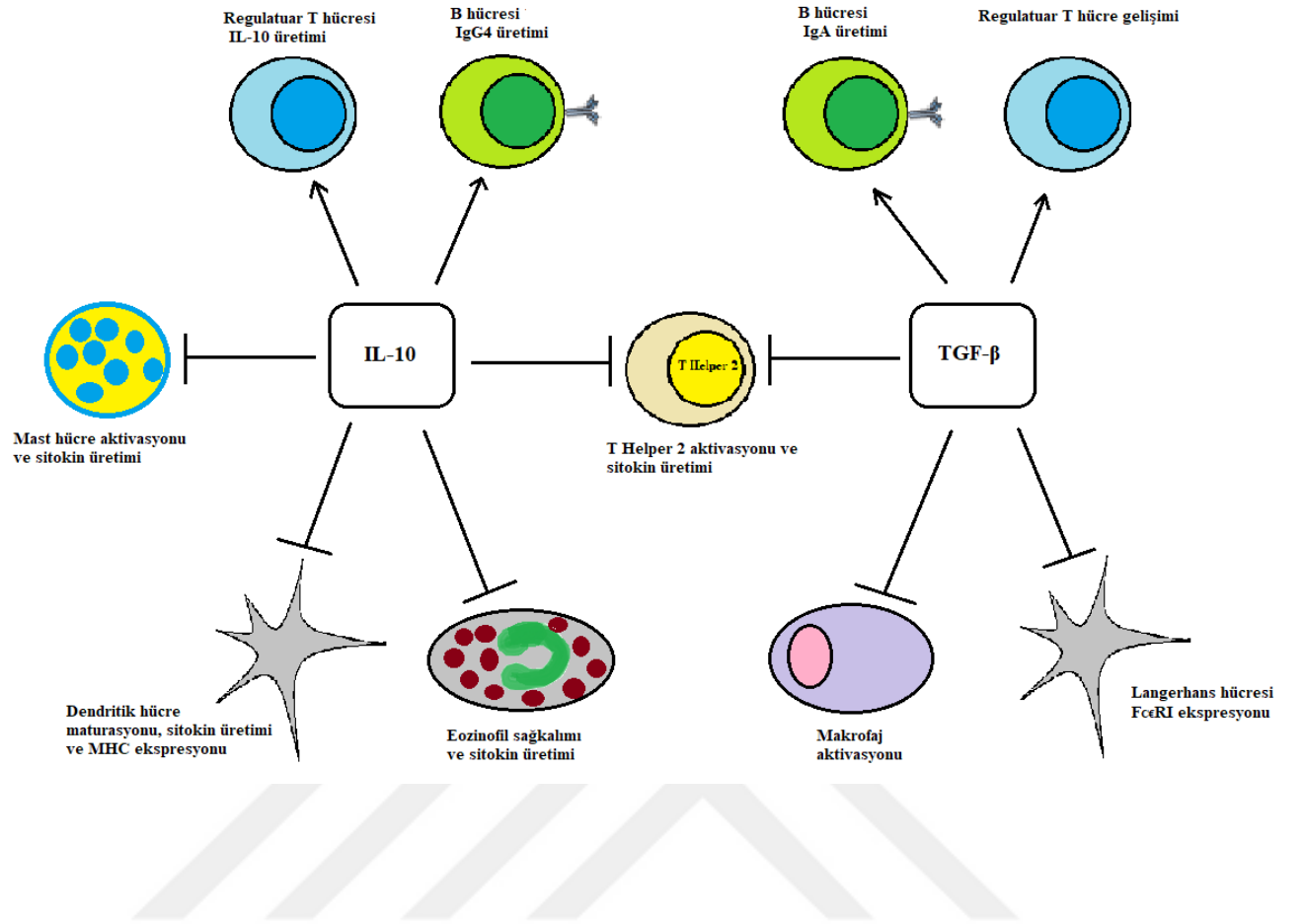
- **Efektör hücrelerin geç fazda baskılanması**

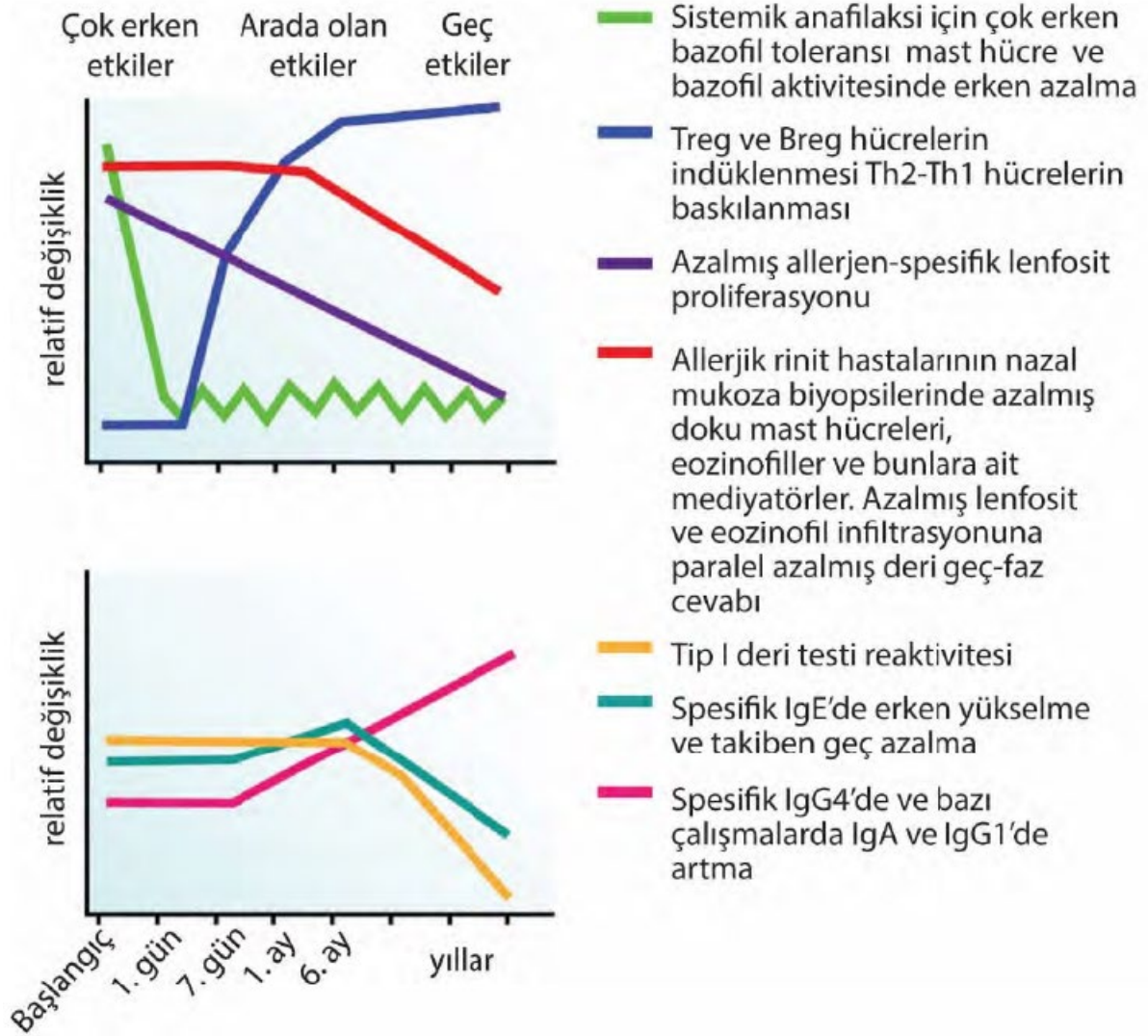
AİT'i takiben kısa sürede gerçekleşen mast hücre ve bazofil desensitizasyonunun aksine, Treg hücrelerden salınan IL-10'un inhibisyon etkisi ve spesifik IgE'nin azalmasıyla birlikte mast hücre ve bazofillerin baskılandığı düşünülmektedir. AİT'e bağlı olarak inflamatuvar medyatörlerin azalmasıyla hedef dokularda mast hücre ve bazofillerin sayı ve fonksiyonları azalmaktadır (28).

**Şekil 2. Treg etkileri (24 ve 25 no'lu kaynaklardan modifiye edilmiştir.)**



**Şekil 3. IL-10 ve TGF- $\beta$ 'nın etkileri (23 no'lu kaynaktan modifiye edilmiştir.)**





**Şekil 4. AİT boyunca immünolojik değişiklikler.** AİT sonrası kısa süre içinde mast hücre ve bazofil aktivitesinde, degranülasyonda ve sistemik anafilaksi eğiliminde azalma olur. Takibinde Treg ve Breg üretilir ve allerjen spesifik Th1 ve Th2 hücreleri baskılanır. Bu olaylara paralel şekilde IgG4 seviyeleri artar ve tedavi sürdükçe devam eder. Birkaç ay sonra allerjene özgü IgE/IgG4 oranı azalır. Aylar sonra doku mast hücreleri ve eozinofil sayısı azalır, bu hücrelerden mediyatör salınımı da azalır. Deride geç faz reaksiyonla azalır. Geç dönemde deri testi reaktivitesi de azalır (28 no'lu kaynaktan).

### 2.3. Allerjen İmmünoterapi Endikasyonları ve Hasta Seçimi

Allerjen immünoterapi, allerjik rinit/rinokonjonktivit ve/veya allerjik astım semptomu olan hastalarda ve arı venomu (zehir) ile anafilaksi ve/veya sistemik reaksiyon gelişen hastalarda uygulanmaktadır. İnhalen allerjenlere duyarlılığın deri testi ve/veya in-vitro

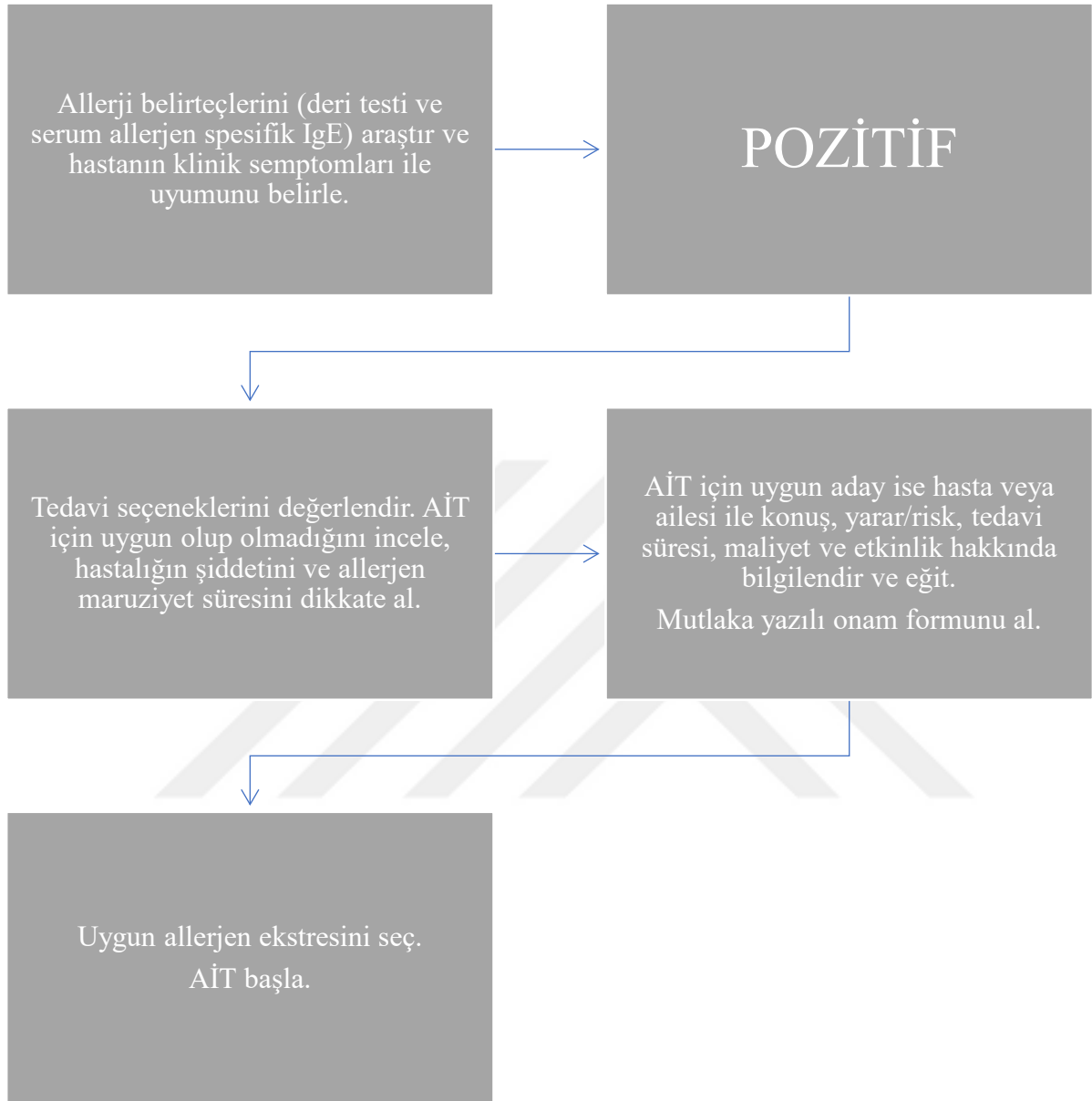
spesifik IgE varlığı ile gösterilmelidir. Klinik yakınmalar ile uyumsuz deri testi ya da spesifik IgE pozitifliği olan hastalara, AİT başlanmamalıdır.

Allerjik hastalıkların seyrini değiştirebilen ve yaşam kalitesini artıran hedefe yönelik bir tedavi olan allerjen immünoterapisinin de düzenli olarak uygulanması gerekmektedir. Bu nedenle hasta uyumu dikkate alınmalı, hasta seçimi titizlikle yürütülmelidir.

**Tablo 1. Allerjen immünoterapi endikasyonları**

- 
- ✓ İnhalen allerjenle karşılaşma sonucunda allerjik rinit ve/veya astım semptomu gelişen hastalarda allerjenlere duyarlılığın deri testi ve/veya in-vitro spesifik IgE varlığı ile gösterilmesi.
  - ✓ İlaç tedavisi ve koruyucu önlemlerle yakınmaların kontrol altına alınamaması.
  - ✓ Hastanın uzun süreli farmakoterapiyi kabul etmemesi, ilaçlara bağlı yan etki gelişmesi.
  - ✓ Semptomların şiddetinin hastanın normal yaşantısını engellemesi.
  - ✓ Hafif-orta persistan allerjik astım olması (uygun ilaç tedavisi ile FEV1 beklenen değerinin %70'i ve üzerinde ise).
  - ✓ Orta ve ağır allerjik rinit olması.
  - ✓ Allerjik rinit ve astımın birlikte bulunması (4).
  - ✓ Arı venomu (zehir) ile sistemik reaksiyon (solunum sistemi ve kardiyovasküler sistemden biri veya her ikisi) gelişmesi ve venom spesifik IgE saptanması (4).
  - ✓ 16 yaşından büyük hastalarda arı venomu (zehir) ile deri sınırlı sistemik reaksiyon gelişmesi ve venom spesifik IgE saptanması (4).

**Şekil 5. Allerjen immünoterapi algoritması (4 no'lu kaynaktan modifiye edilmiştir.)**



## 2.4. Allerjen İmmünoterapide Kullanılan Allerjen Ekstreleri

Allerjen ekstrere, hayvansal ya da bitkisel kaynaklardan aktif yapıların ekstraksiyonu ile elde edilerek hazırlanan protein yapısında biyolojik maddelerdir. Tüm allerjen ekstrerelerinin total allerjenik gücü, biyolojik aktivitesi ve mass ünite olarak major allerjenlerin ölçümleri için standardize edilmesi gerekmektedir. İmmünoterapinin başarılı olabilmesi, uygun şekilde standardize edilmiş ve hep aynı antijenik özellikte üretilen yüksek kalitede allerjen ekstrerelerinin kullanılmasına bağlıdır. Ev tozu akarları, bazı polenler, kedi tüyü, *Alternaria* ve *Cladosporium* gibi küf mantarları ve Hymenoptera venomları standardize edilmiş allerjen ekstrerelerinin bazılarıdır (35).

Standart aköz ekstrerele yararlı sonuçlar alınmıştır. Ancak aköz ekstrere hıızlı absorbe olmaları nedeniyle etkisi çabuk ortaya çıktığından yan etkilerin görölme riski daha fazladır. Ayrıca kısa sürede parçalandıkları için de enjeksiyon aralarının uzun olmaması gereklidir. Aköz ekstrerele spesifik AİT'in her hafta enjekte edilmesi, uzun süreli kullanılması gereğı ve yan etkiler gibi sebepler kullanımı sınırlamaktadır. Son yıllarda DNA ve protein analizlerini kapsayan yeni teknolojilerin geliştirilmesi standardizasyon yöntemlerini iyileştirmiştir. AİT'te kullanılmak üzere allerjik yan etkileri azaltılmış, immün sistemi uyarma gücü artırılmış, çok daha etkin depo ve modifiye allerjen ekstrere geliştirilmiştir. Modifikasyon tipleri, fiziksel, kimyasal ve bunların kombinasyonu şeklinde olabilir. Depo preparatlarda allerjen alüminyum hidroksit, tirozin, kalsiyum fosfat, lipozom gibi bir taşıyıcıya bağlıdır, buradan yavaş salınım söz konusudur. Alüminyum hidroksit ve kalsiyum fosfat ile presipite edilmiş depo ekstrere allerjen emilimini yavaşlatarak etkinliğini artırmaktadır ve bu yavaş emilim çok duyarlı kişilerde yan etki riskini azaltmaktadır. Bu şekilde adjuvana bağlı ekstrere aköz ekstrere göre daha yüksek IgG yanıtı oluşturduğu gösterilmiştir (29),

AİT için peptid kullanılan immünoterapiler yeni bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır. Kısa allerjen peptidlerinde B hücre epitoplari bulunmaz ve böylece anaflaksiyi de içeren IgE çapraz bağlanma riski ortadan kalkar. Böyle bir yaklaşımın ana avantajı, klasik immünoterapi ajanları ile kıyaslandığında, sistemik IgE aracılı yan etki olaylarında azalmadır. Ayrıca rekombinant DNA teknolojisinin biyomedikal alanına girmesiyle rekombinant allerjenler üretilmiş ve AİT'te kullanılmıştır. Mevcut gelişmeler immünoterapinin bireyselleştirilmesi adına umut vermektedir (30,31).

## 2.5. Allerjen İmmünoterapi Dozu, Süresi, Uygulama Yöntemleri ve Alınması Gereken Tedbirler

Allerjen immünoterapinin etkinliğini güvenli yoldan sağlayabilmesi ancak optimal dozun uygun protokollerle verilebilmesi ile olur. Tipik olarak yükleme (doz artırma) ve idame döneminden oluşur (4). Hastalarda sistemik reaksiyon gelişmeden etkili olabilecek uygun dozun bulunup uygulanması gerekmektedir. Buna optimal idame doz denilir. İdame doz, hedeflenen optimal terapötik dozdur.

### Yükleme dönemi

- **Konvansiyonel yöntem:** Haftada 1-3 enjeksiyon ile 8-16 haftada idame dozlara çıkılır.
- **Cluster yükleme yöntemi:** Haftada bir vizitte çoklu enjeksiyon (ortalama 2-4) yapılır ve 4-8 haftada idame doza çıkılır. Yapılan bir çalışmada, cluster yükleme programı ile sistemik reaksiyonlarda bir artış olmaksızın semptomatik iyileşmenin daha hızlı bir şekilde elde edildiği gösterilmiştir (32).
- **Hızlı doz artımı protokolü:** 3-7 gün içinde 30-60 dakika aralıklarla yapılan ardışık enjeksiyonlarla kısa sürelerde idame doza çıkılır (33). Ancak sistemik reaksiyon riski artmıştır (4,34). Özellikle venom immünoterapisinde kullanılmaktadır.

### İdame dönemi

Doz artımı fazının sonunda idame doza çıkılır. Aeroallerjen immünoterapide majör allerjen içeriği 5-20 µg iken venom immünoterapide genellikle 100 µg dır (4). Hastaya 3-5 yıl boyunca 3-4 haftada bir idame dozlar uygulanır (35). İmmünoterapi süresince en az 6-12 ayda bir hasta değerlendirilmelidir (4).

### Uygulama Yöntemleri ve alınması gereken tedbirler

Günümüzde allerjen immünoterapi subkutan ve sublingual olarak uygulanmaktadır. FDA, subkutan kullanımdan sonra 2014 yılında sublingual kullanım için 3 tablet ürününe izin vermiştir (19). Intranazal, intralenfatik ve epikutanöz immünoterapi uygulamaları ise çalışmalarla denenmekte olan yöntemlerdir.

SKİT’de enjeksiyon, ½ ya da 3/8 inçlik 26G-27G iğne ucu bulunan kalibreli ve küçük hacimli şırınga ile yapılmalıdır. Enjeksiyondan önce kontaminasyonu önlemek için enjeksiyon bölgesi alkollü pamuk ile silinmelidir. Enjeksiyon kolun orta üçte birlik kısmının

lateral ya da posterior bölgesine, deltoid ve triseps kas bölgelerine subkutan olarak uygulanmalıdır.

AİT, olası anafilaksi durumunda gerekli müdahalenin yapılabileceği deneyimli allerji uzmanları ile bu konuda yetkin personelin olduğu merkezlerde uygulanmalıdır. AIT sağlayan merkezlerde muayene için belirlenmiş alanlar, deri prik testi, AİT enjeksiyonu ve tedavisi, hasta gözlemi, acil tedavi ve tıbbi müdahale yapılabilecek birimler bulunmalıdır. Gözlem odası, enjeksiyon veya tedavi odasının karşısında olmalı ve hasta yanıtlarının gözlemlenmesine olanak sağlamak için yeterince geniş bir alan bulunmalıdır. Acil müdahale için stetoskop ve tansiyon aleti, turnike, enjektör, no:14 anjiokut, epinefrin HCI 1:1000, oksijen, intravenöz sıvı, oral airway, antihistaminik, kortikosteroid ,vasopressor, direkt laringoskop, DC kardioversiyon trakeotomi seti gibi ekipmanlar hazırda bulundurulmalı ve düzenli periyotlar ile bakımları yapılmalıdır (36).

## **2.6. Allerjen İmmünoterapi Yan Etkileri**

AİT sırasında herhangi bir dönemde farklı derecelerde yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bu etkiler lokal ve sistemik olarak tanımlanmaktadır.

### **2.6.1. Lokal yan etkiler**

Enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, kaşıntı ve şişlik oluşabilir. Lokal bir reaksiyon, birkaç milimetre çapından, hastanın üst kolunun çoğunu kapsayan şişme ve eriteme kadar değişebilir. Birkaç saat içinde kademeli olarak büyüyebilirler ve 24 saatten fazla sürebilirler. Lokal reaksiyonlar hastaların %26-82'sinde, enjeksiyonların % 0.7-4'ünde görülür (4). Bazı çalışmalarda, lokal reaksiyonun çapı 2,5 cm'yi aşıyorsa büyük olarak tanımlanmıştır, bazılarında ise hastanın avucundan daha büyük olarak tanımlanmıştır (37,38). Büyük lokal reaksiyonun, gelecekteki olası sistemik reaksiyon riskini artırdığı gösterilmiştir (37).

Lokal reaksiyonlar, enjeksiyondan 1-3 saat önce alınan minimal sedatif bir oral antihistaminik ile premedikasyon yoluyla azaltılabilir (39).

### **2.6.2. Sistemik yan etkiler**

Sistemik reaksiyonlar, enjeksiyon bölgesinden uzaktaki organ sistemlerinde meydana gelir. En ciddi sistemik reaksiyonlar enjeksiyondan sonraki ilk 30 dakika içerisinde meydana gelir. Bu nedenle enjeksiyondan sonra 30 dakikalık bir bekleme periyodu önerilir.

Sistemik reaksiyon gelişme riski her enjeksiyon için %0,05-3,2 oranındadır (40). Sistemik reaksiyonlara genellikle doz artımı sırasında rastlanmaktadır. Hızlı doz artımı uygulamalarında sistemik reaksiyon riski arttığı gösterilmiştir (4,34) Bu reaksiyonların şiddeti hafif rinitten ölümcül kardiyopulmoner arreste kadar değişebilir. Reaksiyonların ciddiyetini sınıflandırmak için bir sistem geliştirilmiştir ve kullanımı uygulama parametreleri tarafından onaylanmıştır.

**Tablo 2. Dünya Allerji Örgütü (WAO) SKİT sistemik reaksiyonların derecelendirilmesi**

|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grade 1</b> | Tek bir organda/sistemde bulunan semptomlar/belirtiler<br>Cilt: Genel kaşıntı, ürtiker, kızarma, ısı veya sıcaklık hissi, anjiyoödem (larinks, dil, uvula hariç) <b>VEYA</b><br>Burun veya boğaz: Hapşırma, burun akıntısı, burun kaşıntısı ve/veya burun tıkanıklığı, boğazda kaşıntı <b>VEYA</b><br>Konjonktival: Eritem, kaşıntı <b>VEYA</b><br>Diğer semptomlar: Mide bulantısı, metalik tat veya baş ağrısı. |
| <b>Grade 2</b> | 1'den fazla organda/sistemde mevcut olan semptomlar/belirtiler <b>VEYA</b><br>Alt solunum yolu: Astım, öksürük, hırıltılı solunum, göğüste sıkışma, nefes darlığı (%40'tan az PEF veya FEV1 düşüşü, inhale bronkodilatöre yanıt veren) <b>VEYA</b><br>Gastrointestinal: karın krampları, kusma veya ishal <b>VEYA</b><br>Diğer semptomlar: Uterin kramplar.                                                       |
| <b>Grade 3</b> | Alt solunum yolu: Astım (%40 PEF veya FEV1 düşüşü inhale bronkodilatöre yanıt vermeyen) <b>VEYA</b><br>Üst solunum yolu: Stridorun eşlik ettiği veya etmediği laringeal, uvula veya dilde ödem, ses kısıklığı, inspiratuar dispne, nefes darlığı.                                                                                                                                                                 |
| <b>Grade 4</b> | Alt veya üst solunum: Bilinç kaybının eşlik ettiği veya etmediği solunum yetmezliği <b>VEYA</b><br>Kardiyovasküler: Bilinç kaybının eşlik ettiği veya etmediği hipotansiyon.                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Grade 5</b> | Ölüm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

## 2.7. Allerjen İmmünoterapi Kontrendikasyonları

AİT, allerji ve AİT konusunda deneyimli olmayan klinisyenler tarafından başlanması kontrendikedir. Ayrıca resüsitasyon için yeterli ekipmanların olmaması, AİT başlanması açısından uygun değildir (1).

Kontrendikasyonlar açık, kapsamlı ve net bir şekilde belirtilmelidir. Şu anda, bazı eşlik eden hastalıkların ve durumların klinik kontrendikasyonlar olup olmadığı veya kontrendikasyonların hem aeroallerjenler hem de venom immünoterapisi (VIT) için geçerli olup olmadığı konusunda bir fikir birliği yoktur (4,41,42). AİT'e yönelik klinik kontrendikasyonlar mutlak veya göreceli olabilir. Kısmi kontrendikasyonu olan bir hastada tedaviden beklenen yarar daha fazlaysa immünoterapi yönünde karar verilmelidir. AİT için kontrendike durumlar Tablo 3'te özetlenmiştir (6).

**Tablo 3. AİT kontrendikasyonları (6 no'lu kaynaktan)**

| Medikal Durum                                                  | SKİT | SLİT | VİT |
|----------------------------------------------------------------|------|------|-----|
| Astım (Kısmi kontrollü)                                        | K    | K    | K   |
| Astım (Kontrolsüz)                                             | M    | M    | M   |
| Otoimmün hastalıklar (remisyonunda)                            | K    | K    | K   |
| Otoimmün hastalıkları (aktif)                                  | M    | M    | M   |
| Maligniteler                                                   | M    | M    | K   |
| β-blokerler                                                    | K    | K    | Y   |
| ACE inhibitörleri                                              | Y    | Y    | K   |
| MAO inhibitörleri                                              | Y    | Y    | Y   |
| Kardiyovasküler hastalıklar                                    | K    | K    | Y   |
| Gebelik (AİT başlangıcı)                                       | M    | M    | M   |
| Gebelik (AİT devamı)                                           | Y    | Y    | Y   |
| Çocuklar (<2 yaş)                                              | M    | M    | M   |
| Çocuklar (2-5 yaş)                                             | K    | K    | K   |
| Diğer yaş grupları                                             | Y    | Y    | Y   |
| HİV enfeksiyonu (A, B evresi; CD4 <sup>+</sup> >200 hücre /µL) | K    | K    | K   |
| AİDS                                                           | M    | M    | M   |
| Psikiyatrik hastalıklar                                        | K    | K    | K   |
| Kronik enfeksiyonlar                                           | K    | K    | K   |

|                              |   |   |   |
|------------------------------|---|---|---|
| İmmün yetmezlikler           | K | K | K |
| İmmünsüpresif ilaç kullanımı | K | K | K |

*M: Mutlak kontrendike, K: Kısmi kontrendike, Y: Kontrendikasyon yok.*

*SKİT: Subkutan İmmünoterapi, SLİT: Sublingual İmmünoterapi, VİT: Venom*

*İmmünoterapi, ACE: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim, MAO: Monoamin Oksidaz, HIV:*

*İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü, AIDS: Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu.*

## 2.8. Gebelikte Allerjen İmmünoterapi Kullanımı

Allerji uzmanı, AİT başlamayı planladığı doğurgan çağıdaki tüm kadın hastaları, gebelik açısından değerlendirmeli gerekirse kadın doğum konsültasyonu istemelidir. Hastanın yakın dönemde gebelik planlayıp planlamadığını sorgulamalıdır.

Gebelik sırasında AİT başlanması mutlak kontrendike kabul edilir. Ancak daha önce arı sokmasıyla anafilaksi gelişen hastalarda, gebelik sırasında gelişebilecek anafilaksinin anne ve fetusa verebileceği zarar göz önüne alındığında AİT başlanması düşünülebilir (4,43).

AİT alan hastaların tedavi sırasında gebe kalmaları halinde tedavinin devamı önerilir. Gebelik döneminde verilen AİT ile ilgili teratojenite gösterilmemiştir. Gebelik süresince SKİT'e devam edilmesi durumunda anne ve fetusta bir risk artışı olmadığı saptanmıştır. Ayrıca bu hastalarda daha sık ve ciddi yan etki beklenmemektedir (6). Gebelikte AİT'e devam etmek anne ve bebek için güvenlidir (4,5,6). Daha önce yapılan retrospektif çalışmalarda gebelik sırasında AİT alan hastalarda prematürite, fetal anomali gibi gebelik ile ilgili olumsuz durumlarda herhangi bir risk artışı saptanmamıştır (44,45). SLİT ile ilgili yapılan çalışmada, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında perinatal ölüm, prematürite, hipertansiyon/eklampsisi veya konjenital malformasyon riski açısından fark gözlenmemiştir (46). Yine VİT'te de güvenlik benzer gösterilmiştir (47).

Sonuç olarak;

- ✓ Gebelikte AİT başlanması mutlak kontrendikedir (Arı sokması ile anafilaksi riski yüksek olan hastalarda AİT başlanması düşünülebilir).
- ✓ Gebelikte AİT'e devam etmek anne ve bebek için güvenlidir.
- ✓ Gebelikte AİT kullanımına bağlı teratojenite bildirilmemiştir.

## 2.9. Allerjen İmmünoterapi Kullanımında Hasta Uyumu

Tüm kronik hastalıkların tedavisinde olduğu gibi allerjen immünoterapide de hastaların tedaviye uyumlarında sorunlar yaşanmaktadır. Uyumun azalması, tedaviden görülecek olan yararın azalmasına ve morbidite artışına sebep olmaktadır (48). Yeterli bir klinik, immünolojik yanıt ve uzun vadeli etkinlik elde etmek için önerilen tedavi süresi minimum 3 yıldır (49).

Daha önce yapılan çalışmalarda tedaviye uyum oranları %16 ile %89 arasında değişkenlik göstermiştir. Hastalar 18 ay ile 5 yıl arasında izlenmiştir (Tablo 4). Tedaviye uyumu etkileyen faktörler değerlendirilmiştir. Bu faktörler; yaş, cinsiyet, sosyoekonomik düzey, tedavi maliyeti, sağlık sigortası durumu, eğitim düzeyi, hanenin aylık geliri, ikamet yeri, sigara kullanımı, altta yatan allerjik hastalık, semptomların düzelmesi, semptomların düzelmemesi, lokal ve/veya sistemik yan etkiler, immünoterapi protokolü, türü ve süresi, gebelik, ek hastalıklar olarak özetlenebilir.

**Tablo 4. SKİT uyum çalışmaları**

| Çalışma                              | Örneklem<br>(n) | Yaş grubu        | İzlem süresi  | Tedavi<br>uyumu (%)      |
|--------------------------------------|-----------------|------------------|---------------|--------------------------|
| Cohn ve ark., 1993 (50)              | 217             | Erişkin          | 4 yıl         | 50                       |
| Lower ve ark., 1993 (51)             | 315             | Çocuk            | 4 yıl         | 56                       |
| Tinkelman ve ark., 1995 (52)         | 3349            | Erişkin          | 18 ay         | 65                       |
| Ruiz ve ark., 1997 (53)              | 247             | Erişkin          | 18 ay         | 62                       |
| Donahue ve ark., 1999 (54)           | 603             | Erişkin ve Çocuk | 4 yıl         | 33                       |
| Rhodes, 1999 (55)                    | 1033            | Erişkin          | 3 yıl         | 88                       |
| More ve ark., 2002 (56)              | 381             | Erişkin ve Çocuk | 3 yıl         | 77                       |
| Pajno ve ark., 2005 (57)             | 1886            | Çocuk            | 3 yıl         | 89                       |
| Hommers ve ark., 2006 (58)           | 296             | Erişkin          | Belirtilmemiş | 66                       |
| Hankin ve ark., 2008 (59)            | 520             | Çocuk            | 3 yıl         | 47 (1 yıl)<br>16 (3.yıl) |
| Mahesh ve ark., 2010 (60)            | 100             | Erişkin          | Belirtilmemiş | 58                       |
| Hsu ve ark., 2012 (61)               | 139             | Erişkin          | 4 yıl         | 55                       |
| Guenechea-Sola ve ark., 2013<br>(62) | 156             | Erişkin          | 5 yıl         | 63                       |
| Kiel ve ark., 2013 (63)              | 2796            | Erişkin          | 3 yıl         | 23                       |
| Silva ve ark., 2014 (64)             | 122             | Erişkin ve Çocuk | 4 yıl         | 54                       |

|                             |      |                  |       |       |
|-----------------------------|------|------------------|-------|-------|
| Gelincik ve ark., 2017 (65) | 204  | Erişkin          | 3 yıl | 73    |
| Musa ve ark., 2017 (3)      | 150  | Erişkin          | 3 yıl | 58    |
| Lemberg ve ark., 2017 (66)  | 207  | Erişkin ve Çocuk | 3 yıl | 68    |
| Yang ve ark., 2018 (67)     | 311  | Erişkin ve Çocuk | 3 yıl | 64.6  |
| Tat, 2018 (2)               | 95   | Erişkin          | 3 yıl | 65    |
| Lee ve ark., 2019 (68)      | 1162 | Erişkin ve Çocuk | 3 yıl | 80    |
| Lourenco ve ark., 2020 (69) | 323  | Erişkin ve Çocuk | 3 yıl | 77    |
| Kalkan ve ark., 2021 (70)   | 124  | Erişkin          | 3 yıl | *56.2 |
| Aytekin ve ark., 2021 (71)  | 201  | Çocuk            | 5 yıl | *86.1 |
| **Bilò ve ark., 2016 (72)   | 508  | Erişkin ve Çocuk | 5 yıl | 83.7  |

\*Covid-19 pandemisi öncesi

\*\*Sadece VİT uyum çalışması

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız, İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğinden takipli allerjik rinit/rinokonjonktivit, allerjik astım ve arı allerjisi nedeniyle allerjen immünoterapi almaktayken gebe kalan kadın hastaların tedaviye uyumu ve bunu etkileyen faktörlerin araştırılması planlanan retrospektif, gözlemsel, analitik çalışmadır. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 29/09/2020-165179 protokol numarasıyla onay alınmıştır.

#### 3.1. Çalışma Grubu

İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğinde takip edilen, 18 yaş üzerinde, allerjik rinit/rinokonjonktivit, allerjik astım ve arı allerjisi nedeniyle allerjen immünoterapi tedavisi almaktayken gebe kalan kadın hastalar, çalışmaya katılmak için gönüllü onam formu vasıtasıyla onam veren hastalar çalışmaya dahil edildi.

#### 3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- ✓ 18 yaş üzerinde olan hastalar,
- ✓ Allerjik rinit/rinokonjonktivit, astım ve arı allerjisi nedeniyle immünoterapi almaktayken gebe kalan hastalar,
- ✓ Çalışmaya katılmak için onam veren hastalar çalışmaya dahil edildi.

#### 3.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- ✓ Erkek hastalar,
- ✓ İmmünoterapi sırasında gebe kalmamış kadın hastalar,
- ✓ 18 yaşın altında hastalar,
- ✓ Psikiyatrik rahatsızlığı olanlar,
- ✓ Remisyonda olmayan malignite nedeniyle aktif olarak kemoterapi alanlar,
- ✓ Okuma yazma bilmeyenler,
- ✓ Çalışmaya katılmak için onam vermeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

#### 3.4. Araştırma Protokolü

İstanbul Tıp Fakültesi İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğinden takip edilen 18 yaş üzerindeki, psikiyatrik rahatsızlığı olmayan, remisyonda olmayan malignitesi bulunmayan, okuma yazma bilen, allerjen immünoterapi uygulanırken gebe kalan,

çalışmaya katılmak için onam veren allerjik rinit/rinokonjonktivit, allerjik astım ve arı allerjisi tanıılı kadın hastalar çalışmaya dahil edildi. Rutin klinik takibine ve/veya allerjen immünoterapi uygulanması için polikliniğe gelen hastalara sosyal izolasyon kurallarına uyarak yüz yüze kişisel bilgi formunu doldurmaları istendi. Hastanede görüşme yapılamayan hastalarımız telefonla aranarak bilgilendirilip e-posta veya whatsapp uygulaması yoluyla Google formlarda oluşturulmuş son kısmında ad, soyad, tarih ve onaylıyorum/ onaylamıyorum seçeneği olan bilgilendirilmiş onam formları linki gönderildi. E posta veya telefonlarına iletilen Google formlarda oluşturulmuş bilgilendirilmiş onam formuna onam veren hastalara online ortamda anket formları ve kişisel bilgi formu soruları gönderildi. Bu yolla ulaşılan ve araştırmaya katılmayı kabul eden hastalara online anketi dolduramıyorlarsa anket soruları ve kişisel bilgi formu soruları telefonda sözel olarak soruldu. E posta veya Google form linkini alamayacağını bildiren hastalar yüz yüze görüşme için kliniğe davet edildi. Onam vermeyen ya da bu araştırma için kliniğe gelmeyi kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Kliniğimizden takipli yaklaşık olarak 4500 allerjik rinit/rinokonjonktivit, 800 allerjik astım, 280 arı allerjisi hastası bulunmaktadır. Dışlama kriterlerinden AİT almayan, <18 yaş, erkek, doğurgan çağda olmayan kadınlar ve aktif kemoterapi alan hastalar çıkarıldığında, AİT almış ya da almakta olan doğurgan çağda 385 kadın hasta saptandı. AİT sırasında gebe kalmayan, çalışmaya katılmak için onam vermeyen, bu araştırma için kliniğe gelmeyi kabul etmeyen hastalar çıkarıldı ve çalışmaya 35 hasta dahil edildi (Şekil 6).

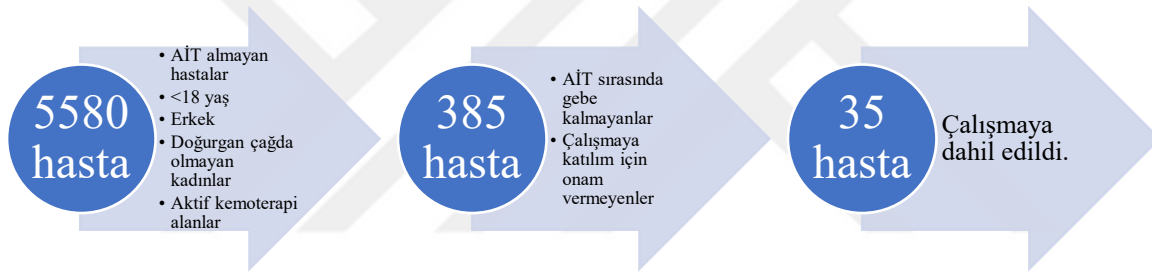
Araştırma sırasında hastalara Kişisel Bilgi formundaki sorular yöneltildi. Bu formda hastaların yaş, meslek, ikamet adresi, öğrenim durumu, hanenin aylık geliri, sigara ve alkol kullanımı, hastaneye ulaşım aracı, ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar, hangi tanı ile AİT kullandığı, ne tür AİT aldığı, AİT ile birlikte kullandığı ilaçlar, aktif tedavi alıp almadığı, tedavi başlama ve bitiş süreleri, toplam kaç ay tedavi aldıkları, gebeliğe kadar kullanılan AİT süresi, tedavi sonlandırma nedeni, gebeliğinin planlı olup olmadığı ve gebeliklerinin nasıl sonuçlandığı soruldu.

Üç yıldan daha kısa bir süre AİT tedavisi alan ve gebe kaldıktan sonra 2 ay ve daha fazla ara veren veya tedaviyi bırakan hastalar, tedaviye uyumsuz grup olarak tanımlandı. Üç yıl ve üzerinde AİT tedavisi alan hasta gebeliği süresince tedaviyi bıraksa da uyumlu olarak kabul edildi. Tedaviye uyumsuz kabul edilen hastaların, tedaviyi kaç ay kullandığı ve gebeliğinin kaçınıcı ayında bıraktığı, ek olarak bıraktığı ve kullandığı diğer allerji ilaçları not edildi. AİT'i bırakan veya ara veren hastalara, tedaviyi bırakma sebeplerine yönelik sorular

yöneltildi ve kendilerine en uygun olan cevapları işaretlemeleri istendi. Bu cevaplar arasında doktor tavsiyesi, tedaviden fayda görülmemesi, tedaviden fayda görüp gerek kalmadığının düşünülmesi, teratojenite kaygısı, yan etki gelişmesi, hastaneye ulaşım sorunu, sık enjeksiyonlar nedeniyle hastaneye gelmek istenmemesi, pandemi nedeniyle hastaneye gelmek istenmemesi, ekonomik nedenler bulunmaktaydı. Ayrıca başka sebep var ise hastalardan belirtilmesi istendi.

Tedaviye uyumlu hastaların, immünoterapiye ek olarak kullandığı ilaçlar veya gebe kaldıktan sonra kestigi ilaçlar sorularak not edildi. Ek olarak tedaviye devam etme sebeplerine yönelik sorular yöneltildi ve kendilerine en uygun olanı işaretlemeleri istendi. Bu cevaplar arasında doktor tavsiyesi, tedaviden fayda görülmesi bulunmaktaydı. Ayrıca başka sebep var ise hastalardan belirtilmesi istendi.

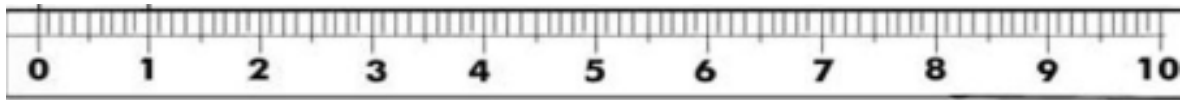
#### Şekil 6. Çalışma grubunun oluşturulması



#### 3.5. Allerjen İmmünoterapi Klinik Etkinliğinin Değerlendirilmesi

AİT sırasında gebe kalan hastalarımızın tedavi memnuniyeti görsel analog skala (VAS) ile değerlendirildi. Memnuniyet durumuna göre puanlama yapmaları istendi (Şekil 7).

#### Şekil 7. Allerjen immünoterapi memnuniyet skalası



**0: Hiç memnun değil. 10: Çok memnun.**

Aeroallerjen immünoterapi ile birlikte kullandığı allerji ilaçları, Gelincik ve arkadaşlarının düzenlediği medikasyon skoru kullanılarak değerlendirildi (65). Medikasyon skorları aşağıdaki şekilde gösterilmiştir (Tablo 5).

**Tablo 5. Medikasyon skoru**

| İlaç                                                                                                  | Skor |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| İlaç kullanımı yok                                                                                    | 0    |
| Nazal/Oküler/Oral Antihistaminik ya da Bronkodilatör                                                  | 1    |
| Nazal Kortikosteroid, İn hale Kortikosteroid                                                          | 2    |
| Lökotrien Reseptör Antagonisti                                                                        | 3    |
| Lökotrien Reseptör Antagonisti ve Nazal Kortikosteroid                                                | 4    |
| Lökotrien Reseptör Antagonisti ve Nazal/Oküler/Oral Antihistaminik<br>(± Nazal/İnhale Kortikosteroid) | 5    |
| Oral kortikosteroid                                                                                   | 6    |

### 3.6. İstatiksel İnceleme

Tüm incelemeler Windows 10 uyumlu IBM Statistical Package for the Social Science sürüm 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) ile yapıldı. Tanımlayıcı veriler yüzde olarak ve ortalama  $\pm$  SS/medyan (IQR 25-75) olarak verildi. Uyumlu ve uyumsuz grupların VAS tedavi memnuniyet değeri, medikasyon skorları, gebeliğe kadar olan allerjen immünoterapi süreleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Uyumlu ve uyumsuz grupların, yaş ortalamaları T testi ile karşılaştırıldı. Uyumlu ve uyumsuz grupların; meslek, ikamet adresi, eğitim durumu, hanenin aylık geliri, sigara ve alkol kullanımı, hastaneye ulaşımı, hangi endikasyonla allerjen immünoterapi aldığı, immünoterapi türü, gebelik sonlanım durumu, gebeliğin planlı olup olmadığı Ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışma grubunun klinik ve demografik özellikleri Tablo 6’da özetlenmiştir.

Hastalarımızın yaş ortalaması  $32.25 \pm 3.25$  yıl olarak saptandı. Meslek grupları değerlendirildiğinde 18 hasta çalışmıyordu (%51.4). 1 hasta mavi yaka (%2.9), 10 hasta beyaz yaka (28.6), 2 hasta sağlık çalışanı (%5.7), 3 hasta öğretmen (%8.6), 1 hasta avukattı (%2.9). Hastalarımızın 28’i İstanbul’da ikamet ediyordu (%80), 7’si ise allerjen immünoterapi enjeksiyonları için İstanbul dışından kliniğimize başvurmaktaydı (%20). Eğitim durumu sorgulandığında 8 hasta ilkokul mezunu (%22.9), 4 hasta lise mezunu (%11.4), 23 hasta da üniversite mezunuydu (%65.7). Çalışmaya aldığımız tüm hastalarımız okuma yazma bilmekteydi. Hastalarımızın aylık hane geliri, 7’si 3500 TL altında (%20), 9’u 3500-5000 TL arasında (%25.7), 23’ü 5000 TL üzerinde olduğu belirlendi (%54.3). Kötü alışkanlıklar sorgulandığında 2 hasta sigara kullanmaktaydı (%5.7) ancak gebelikleri sırasında sigara içmedikleri izlendi. Alkol kullanımı sorulduğunda 7 hasta (%20) sosyal içici olduklarını belirtti ancak sigara kullanımında olduğu gibi gebelikleri süresince alkol almadıklarını ifade etti. Allerjen immünoterapi enjeksiyonları için hastaneye ulaşım aracı sorgulandığında hastalarımızın 25’i toplu taşıma kullandığı (%71.4), 10 hastanın ise özel araç veya yürüyerek geldiği (%28.6) saptandı.

Hastaların 23’ü allerjik rinit/rinokonjonktivit (%65.7), 7’si allerjik astım (%20), 5’i de arı allerjisi (%14.3) endikasyonları ile allerjen immünoterapi almaktaydı. 18’inin ev tozuna (%51.4), 4’ünün polene (%11.4), 6’sının ev tozu ve polene (%17.1), 1’inin ev tozu ve küfe (%2.9), 1’inin ev tozu, polen ve küfe (%2.9), 5’inin de arı allerjisi (%14.3) mevcuttu. Hastalarımızın allerji dışında ek hastalıkları sorguladığında 2 hastada hipotiroidi (%5.7), 1 hastada insülin direnci (2.9), 1 hastada peptik ülser (%2.9) olduğu belirlendi. Diğer hastalarımızın ek hastalığı yoktu. Hipotiroidisi olan hastalarımız levotiroksin replasmanı, peptik ülseri olan hastamız pantoprazol ve insülin direnci olan hastamız metformin kullanmaktaydı. Metformine, gebeliği süresince ara verilmişti. Hastaların 4’ü çalışma sırasında gebeydi (%11.4). 29 hastanın gebeliği normal, sağlıklı çocuk (%82.9), 2 hastanın ise düşük ile sonuçlanmıştı (%5.7). 29 hastanın gebeliği planlıydı (%82.9).

Hastalarımızın gebeliğe kadar aldığı allerjen immünoterapi süresi median 18 ay (IQR=25-75: 10-36 ay), VAS tedavi memnuniyet değeri median 8 (IQR=25-75: 7-10)

saptandı. Aeroallerjen immünoterapisi alan 30 hastamızın medikasyon skoru 1 (IQR=25-75: 0-5) olarak belirlendi.

**Tablo 6. Hastaların demografik ve klinik özellikleri**

|                                    | <b>Hastalar</b> |
|------------------------------------|-----------------|
| <b>Yaş (yıl), ortalama±SS</b>      | 32.25±3.25      |
| <b>Meslek, n (%)</b>               |                 |
| Çalışmıyor                         | 18 (51.4)       |
| Mavi yaka                          | 1 (2.9)         |
| Beyaz yaka                         | 10 (28.6)       |
| Sağlık çalışanı                    | 2 (5.7)         |
| Öğretmen                           | 3 (8.6)         |
| Avukat                             | 1 (2.9)         |
| <b>İkamet adresi, n (%)</b>        |                 |
| İstanbul içi                       | 28 (80)         |
| İstanbul dışı                      | 7 (20)          |
| <b>Eğitim durumu, n (%)</b>        |                 |
| İlkokul                            | 8 (22.9)        |
| Lise                               | 4 (11.4)        |
| Üniversite                         | 23 (65.7)       |
| <b>Hanenin aylık geliri, n (%)</b> |                 |
| <3500 TL                           | 7 (20)          |
| 3500-5000 TL                       | 9 (25.7)        |
| >5000 TL                           | 19 (54.3)       |
| <b>Sigara kullanımı, n (%)</b>     |                 |
| Kullanıyor                         | 2 (5.7)         |
| Kullanmıyor                        | 33 (94.3)       |
| <b>Alkol kullanımı, n (%)</b>      |                 |
| Kullanmıyor                        | 28 (80)         |
| Sosyal içici                       | 7 (20)          |
| <b>Hastaneye ulaşım, n (%)</b>     |                 |
| Toplu taşıma                       | 25 (71.4)       |
| Özel araç veya yürüyerek           | 10 (28.6)       |

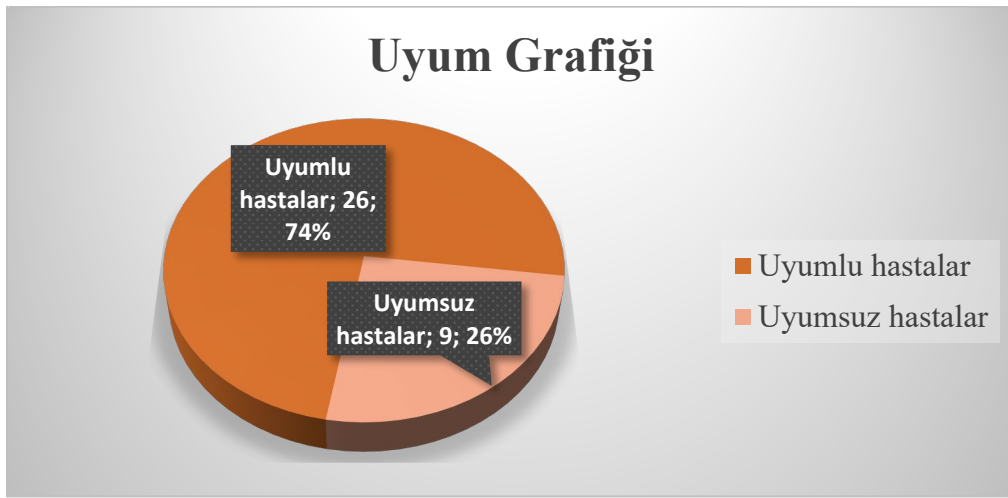
|                                                           |            |
|-----------------------------------------------------------|------------|
| <b>Tanı, n (%)</b>                                        |            |
| Allerjik rinit/rinokonjonktivit                           | 23 (65.7)  |
| Allerjik astım                                            | 7 (20)     |
| Arı allerjisi                                             | 5 (14.3)   |
| <b>İmmünoterapi türü, n (%)</b>                           |            |
| Ev tozu                                                   | 18 (51.4)  |
| Polen                                                     | 4 (11.4)   |
| Ev tozu ve polen                                          | 6 (17.1)   |
| Ev tozu ve küf                                            | 1 (2.9)    |
| Ev tozu, polen ve küf                                     | 1 (2.9)    |
| Arı                                                       | 5 (14.3)   |
| <b>Ek hastalık, n (%)</b>                                 |            |
| Eşlik eden hastalık yok                                   | 31 (88.6)  |
| Hipotirodi                                                | 2 (5.7)    |
| İnsülin direnci                                           | 1 (2.9)    |
| Peptik ülser                                              | 1 (2.9)    |
| <b>Allerji dışı ek ilaç kullanımı, n (%)</b>              |            |
| Ek ilaç kullanımı yok                                     | 31 (88.6)  |
| Levotiroksin                                              | 2 (5.7)    |
| Metformin                                                 | 1 (2.9)    |
| Pantoprazol                                               | 1 (2.9)    |
| <b>Gebelik sonlanım durumu, n (%)</b>                     |            |
| Halen gebe                                                | 4 (11.4)   |
| Normal sağlıklı doğum                                     | 29 (82.9)  |
| Düşük                                                     | 2 (5.7)    |
| <b>Planlı gebelik, n (%)</b>                              |            |
| Evet                                                      | 29 (82.9)  |
| Hayır                                                     | 6 (17.1)   |
| <b>Gebeliğe kadar AİT süresi (ay), median (IQR=25-75)</b> | 18 (10-36) |
| <b>VAS tedavi memnuniyet değeri, median (IQR=25-75)</b>   | 8 (7-10)   |

|                                                                            |         |
|----------------------------------------------------------------------------|---------|
| Medikasyon skoru (aeroallerjen immünoterapisi alanlar), median (IQR=25-75) | 1 (0-5) |
| SS: Standart sapma                                                         |         |

#### 4.2. Tedaviye Uyum ve Hastaların Dağılımı

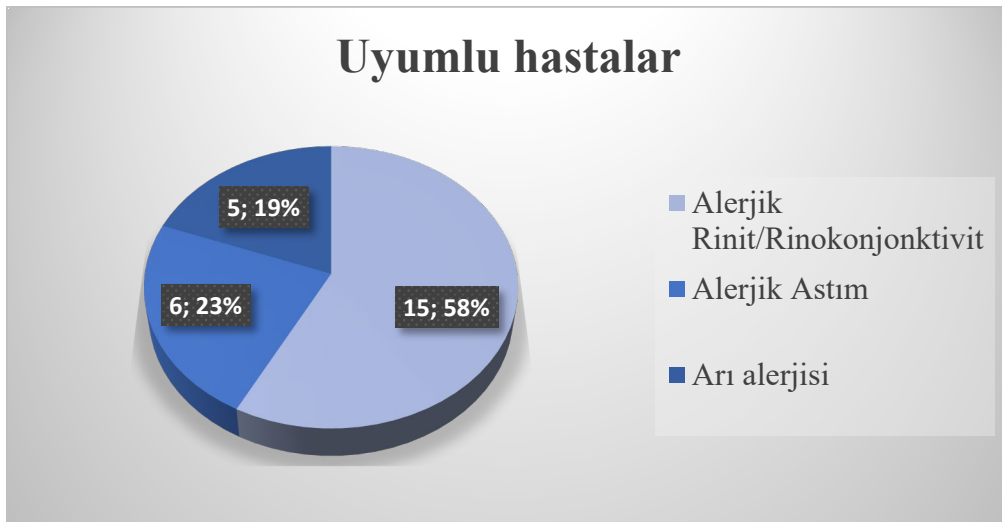
Çalışmaya dahil edilen 35 hastadan 26'sının allerjen immünoterapiye uyumlu olduğu belirlendi (%74, Şekil 8).

Şekil 8. Uyum grafiği



Uyumlu hastaların 15'i allerjik rinit/rinokonjonktivit (%58), 6'sı allerjik astım (%23), 5'i arı allerjisi endikasyonuyla tedavi alıyordu (Şekil 9). Arı allerjisi nedeniyle allerjen immünoterapi alan tüm hastalarımızın tedaviye uyumlu olduğu görüldü.

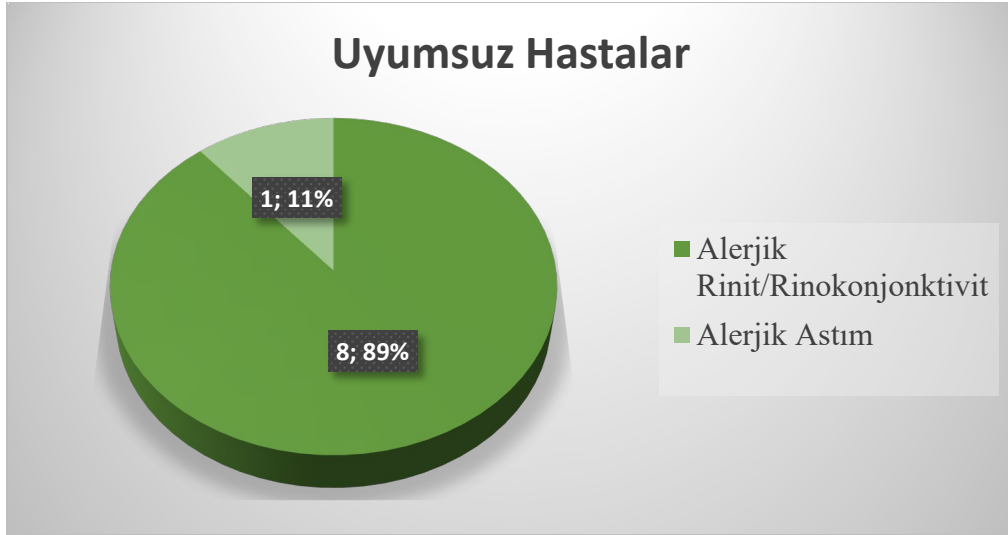
Şekil 9. Uyumlu hastaların dağılımı



Tedaviye uyumsuz hastaların ise 8'i allerjik rinit/rinokonjonktivit (%89), 1'i allerjik astım (%11) tanıları ile tedavi almışlardı (Şekil 10).

Hastaların 7'si tedaviyi gebeliğinin 1. ayında, diğer ikisi gebeliğinin 5 ve 6. ayında bırakmıştı. Gebeliğinin ilerleyen döneminde tedaviyi bırakan hastaların, pandemi sürecinde hastaneye gelmek istemedikleri öğrenildi.

**Şekil 10. Uyumsuz hastaların dağılımı**



Tedaviye uyumsuz hastalara, allerjen immünoterapiyi bırakma nedenleri çoktan seçmeli ve açık uçlu sorular ile sorulduğunda, hastaların özellikle teratojenite kaygısı (%66) ve takipli olduğu kadın hastalıkları ve doğum hekiminin önerisi (%55) olduğu saptandı (Tablo 7).

**Tablo 7. Uyumsuz hastaların tedaviyi bırakma nedenleri**

|                                                                       |                                                                                                                                                                                      | Hastalar (Uyumsuz grup, n=9) |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|
|                                                                       |                                                                                                                                                                                      | 1.                           | 2. | 3. | 4. | 5. | 6. | 7. | 8. | 9. |
| Tedaviye devam etmeme nedenleri (çoktan seçmeli ve açık uçlu sorular) | *Doktorum tedaviyi bırakmamı önerdi.                                                                                                                                                 | X                            |    |    | X  |    | X  | X  | X  |    |
|                                                                       | Tedaviden fayda görmedim.                                                                                                                                                            |                              |    |    |    |    |    |    | X  |    |
|                                                                       | Bebeğime zarar vereceğini düşündüm.                                                                                                                                                  |                              | X  |    | X  |    | X  | X  | X  | X  |
|                                                                       | Covid-19 pandemisi nedeniyle hastaneye gelmek istemedim.                                                                                                                             |                              |    | X  |    | X  |    |    |    |    |
|                                                                       | Tedavi çok uzun süreceği için bıraktım.                                                                                                                                              |                              |    |    |    |    |    |    |    | X  |
|                                                                       | Çok sık hastaneye gelmem gerektiği için tedaviyi bıraktım.                                                                                                                           |                              |    |    |    |    |    |    |    | X  |
|                                                                       | **Ek tıbbi sorunum olduğu için bıraktım.                                                                                                                                             | X                            |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                                                                       | *Kadın hastalıkları ve doğum hekimi<br>**Hastanın açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı olması üzerine Kadın Hastalıkları ve Doğum hekimi tarafından tedaviyi bırakması önerilmiş. |                              |    |    |    |    |    |    |    |    |

#### 4.3. Tedaviye Uyumu Etkileyen Faktörler

Tedaviye uyumlu ve uyumsuz gruplar karşılaştırıldığında, gruplar arasında yaş ortalaması, meslek, ikamet adresi, eğitim durumu, hanenin aylık geliri, sigara veya alkol kullanımı, hastaneye ulaşım aracı, hangi endikasyon ile tedavi aldığı, immünoterapi türü, medikasyon skoru, gebeliğin nasıl sonlandığı ve planlı olup olmadığı açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Hastaların VAS tedavi memnuniyeti median değeri uyumlu grupta (IQR=25-75; 9, 7-10) anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p=0.025$ ). Gebeliğe kadar verilen allerjen immünoterapi süresi karşılaştırıldığında uyumlu grupta (IQR=25-75; 25, 12-37.25) daha uzun olduğu belirlendi ( $p=0.004$ ).

Tedaviye uyumlu ve uyumsuz grupların karşılaştırılması Tablo 8’de özetlenmiştir.

**Tablo 8. Tedaviye uyumlu ve uyumsuz grupların demografi ve klinik özelliklerinin karşılaştırması**

|                                    | Hastalar      |               | <i>p</i> değeri |
|------------------------------------|---------------|---------------|-----------------|
|                                    | Uyumlu (n=26) | Uyumsuz (n=9) |                 |
| <b>Yaş (yıl), ortalama±SS</b>      | 32.50±3.32    | 31.55±3.12    | AD              |
| <b>Meslek, n (%)</b>               |               |               |                 |
| Çalışmıyor                         | 12 (46.2)     | 6 (66.7)      | AD              |
| Mavi yaka                          | 1 (3.8)       | 0 (0)         | AD              |
| Beyaz yaka                         | 8 (30.8)      | 2 (22.2)      | AD              |
| Sağlık çalışanı                    | 2 (7.7)       | 0 (0)         | AD              |
| Öğretmen                           | 2 (7.7)       | 1 (11.1)      | AD              |
| Avukat                             | 1 (3.8)       | 0 (0)         | AD              |
| <b>İkamet adresi, n (%)</b>        |               |               |                 |
| İstanbul içi                       | 21 (80.8)     | 7 (77.8)      | AD              |
| İstanbul dışı                      | 5 (19.2)      | 2 (22.2)      | AD              |
| <b>Eğitim durumu, n (%)</b>        |               |               |                 |
| İlkokul                            | 8 (30.8)      | 0 (0)         | AD              |
| Lise                               | 2 (7.7)       | 2 (22.2)      | AD              |
| Üniversite                         | 16 (61.5)     | 7 (77.8)      | AD              |
| <b>Hanenin aylık geliri, n (%)</b> |               |               |                 |
| <3500 TL                           | 6 (23.1)      | 1 (11.1)      | AD              |
| 3500-5000 TL                       | 7 (26.9)      | 2 (22.2)      | AD              |
| >5000 TL                           | 13 (50)       | 6 (66.7)      | AD              |
| <b>Sigara kullanımı, n (%)</b>     |               |               |                 |
| Kullanıyor                         | 2 (7.7)       | 0 (0)         | AD              |
| Kullanmıyor                        | 24 (92.3)     | 9 (100)       | AD              |
| <b>Alkol kullanımı, n (%)</b>      |               |               |                 |

|                                                                                           |               |            |             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|-------------|
| Kullanmıyor                                                                               | 20 (76.9)     | 8 (88.9)   | AD          |
| Sosyal içici                                                                              | 6 (23.1)      | 1 (11.1)   | AD          |
| <b>Hastaneye ulaşım, n (%)</b>                                                            |               |            |             |
| Toplu taşıma                                                                              | 20 (76.9)     | 5 (55.6)   | AD          |
| Özel araç veya yürüyerek                                                                  | 6 (23.1)      | 4 (44.4)   | AD          |
| <b>Tanı, n (%)</b>                                                                        |               |            |             |
| Allerjik<br>rinit/rinokonjonktivit                                                        | 15 (57.7)     | 8 (88.9)   | AD          |
| Allerjik astım                                                                            | 6 (23.1)      | 1 (11.1)   | AD          |
| Arı allerjisi                                                                             | 5 (19.2)      | 0 (0)      | AD          |
| <b>İmmünoterapi türü, n (%)</b>                                                           |               |            |             |
| Ev tozu                                                                                   | 13 (50)       | 5 (55.6)   | AD          |
| Polen                                                                                     | 3 (11.5)      | 1 (11.1)   | AD          |
| Ev tozu ve polen                                                                          | 4 (15.4)      | 2 (22.2)   | AD          |
| Ev tozu ve küf                                                                            | 1 (3.8)       | 0 (0)      | AD          |
| Ev tozu, polen ve küf                                                                     | 0 (0)         | 1 (11.1)   | AD          |
| Arı                                                                                       | 5 (19.2)      | 0 (0)      | AD          |
| <b>Gebelik sonlanım durumu, n (%)</b>                                                     |               |            |             |
| Halen gebe                                                                                | 3 (11.5)      | 1 (11.1)   | AD          |
| Normal sağlıklı doğum                                                                     | 21 (80.8)     | 8 (88.9)   | AD          |
| Düşük                                                                                     | 2 (7.7)       | 0 (0)      | AD          |
| <b>Planlı gebelik, n (%)</b>                                                              |               |            |             |
| Evet                                                                                      | 22 (84.6)     | 7 (77.8)   | AD          |
| Hayır                                                                                     | 4 (15.4)      | 2 (22.2)   | AD          |
| <b>Gebeliğe kadar AİT süresi (ay),<br/>median ( IQR=25-75)</b>                            | 25 (12-37.25) | 9 (5.5-16) | <b>.004</b> |
| <b>VAS tedavi memnuniyet değeri,<br/>median (IQR=25-75)</b>                               | 9 (7-10)      | 5 (4-9)    | <b>.025</b> |
| <b>Medikasyon skoru (aeroallerjen<br/>immünoterapisi alanlar), median<br/>(IQR=25-75)</b> | 1 (0-5)       | 1 (0-5)    | AD          |
| <i>SS: Standart sapma, AD: Anlamlı değil</i>                                              |               |            |             |

## 5. TARTIŞMA

Retrospektif, gözlemsel bu çalışmada, kliniğimizde takipli allerjik rinit/rinokonjonktivit, allerjik astım ve arı allerjisi nedeniyle AİT uygulanan doğurgan çağdaki kadın hastalarda, tedavi sırasında gebe kalmaları halinde tedavi başarısında oldukça önemli yeri olan tedaviye uyum süreci ve uyumu etkileyen faktörler değerlendirilmiştir. Literatür incelendiğinde daha önce AİT'e uyum ve tedaviye uyumu etkileyen faktörler araştırılmış olup gebe popülasyonuna yönelik herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Araştırmamız bu alanda yapılan ilk çalışma olması nedeniyle önem teşkil etmektedir.

Tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi AİT'de de tedaviye uyum konusunda zorluklar yaşanmaktadır. Gebelikte de hastaların özellikle teratojenite kaygısı gibi sebeplerle mevcut tedavilerini bırakmaları tedaviye uyum sürecini güçleştirmektedir. Literatürde gebeliğin tedaviyi bırakma nedenleri arasında gösterildiği çalışmalar mevcuttur (2,3,55,56,65,66,69,72). Tedaviye uyumun azalması, tedavi etkinliğinde yetersizliğe, hayat kalitesinde bozulmaya ve morbidite artışına neden olmaktadır. Çalışmamızda, 26 hastamız uyumlu olarak değerlendirilmiş ve hastalarımızın tedaviye uyum oranı %74 olarak saptanmıştır. Daha önce yapılan uyum çalışmaları incelendiğinde gebe popülasyonunda bu oran yüksek olarak kabul edilebilir (Tablo 4, %16-89). Bu uyum oranı, kliniğimizdeki hasta-hekim ve hasta-hemşire ilişkisi, hastaların her zaman iletişime geçebilecekleri telefon numarası ile ulaşabilmesi, tedaviye başlamadan önce hasta ve yakınlarına detaylı bilgi verilmesi (çalışma popülasyonu için gebelik sürecinde kullanımı gibi) ile açıklanabilir.

Gruplar arasında VAS tedavi memnuniyet değeri karşılaştırıldığında, anlamlı olarak uyumlu grupta daha yüksek bulundu ( $p=0.025$ ). Ancak uyumsuz hastalar arasında tedaviden memnun, semptomlarının düzeldiğini ifade eden, VAS tedavi memnuniyet değeri yüksek saptanan hastalar da gözlemlendi. Tedaviyi bırakma nedenleri arasında teratojenite kaygısı, takipli olduğu kadın doğum hekiminin önerisi, pandemi sürecinde hastaneye gelmek istememe gibi durumlar mevcuttu. Bu da, mevcut nedenlere yönelik alınacak önlemlerle tedavi uyumunun daha da artırılabilceğini göstermektedir.

Çalışmamızda dikkat çeken bir konu da gebeliğe kadar geçen allerjen immünoterapi süresinin uyumlu grupta anlamlı olarak daha uzun saptanmasıydı ( $p=0.004$ ). Yani hastalarımız, gebeliğe kadar almış olduğu tedavi ne kadar fazla ise tedaviye o kadar uyumluydu. Bu bağlamda literatür gözden geçirildiğinde çalışmamızı destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. Lemberg ve ark., 2017 (66) tedavinin ilk yılında, tedaviyi bırakma oranını

daha yüksek saptamıştır. Musa ve ark. (3), Pajno ve ark. (57) ve Yang ve ark. (67) tedaviyi ilk yıl içerisinde bırakma oranlarını yüksek, sonrasında da bu oranın azaldığını bildirmişlerdir. Yine Hsu ve ark. (61), SKİT'nin ilk 3 ayda tedaviyi bırakma oranını yüksek saptamıştır. Kalkan ve ark. (70), Aytekin ve ark. (71) Covid-19 pandemisi sürecinde yaptıkları uyum çalışmalarında, uyumlu grupta daha uzun allerjen immünoterapi süresi saptamışlardır.

Arı allerjisi nedeniyle allerjen immünoterapi alan hastalarımızın hepsinin gebelikte tedaviye uyum sağladığı görülmüştür. Daha önce yapılan venom immünoterapisine uyum çalışmasında da yüksek uyum oranı saptanmıştır (72). Arı allerjisi olan hastalarda tekrar anafilaksi gelişme endişesinin tedaviye uyumu artırmış olabileceğini düşündük.

Hastalarımızın tedaviyi bırakma nedenleri sorgulandığında, teratojenite kaygısı (%66) ve takipli olduğu kadın hastalıkları ve doğum hekiminin önerisi (%55) olduğu ön plana çıkmaktadır. Diğer nedenler arasında, 2 hasta Covid-19 pandemisi nedeniyle hastaneye gelmek istemediğini (%22), 1 hasta tedavinin etkisiz olduğunu (%11), 1 hasta ek tıbbi sorunu olduğunu (%11), 1 hasta da tedavinin uzun süreceğini ve sık sık hastaneye gelmek istemediğini ifade etmişti. Daha önce yapılan uyum çalışmalarında tedavi maliyeti ve ekonomik sorunlar (2,51,53,55,57,61,64,69), semptomların düzelmesi (50,51,53,67,71), yan etkiler (3,51,55,56,61,66,67,71,72), ikamet değişikliği (2,51,55,66,71) gibi durumlar da uyumsuzluk nedenleri arasında bulunduğunu gördük. Ancak bunlardan herhangi biri bizim hastalarımız tarafından tedaviyi bırakma nedeni olarak belirtilmedi.

Çalışmamızda tedaviye uyumlu ve uyumsuz olan gruplar arasında anlamlı yaş farkı saptanmadı. Literatüre bakıldığında benzer çalışmalar bulunmakla birlikte (2,65,69,70,71), yaş ile uyumun arttığı çalışmalar da mevcuttur (55,62,63,66,68). More ve ark. (56), <18 yaş ve >45 yaşında hastaların, Yang ve ark. (67) ise çocukların daha uyumlu olduklarını göstermişlerdir.

Hastalarımızın mesleği, eğitim durumu, ikamet adresi, hastaneye ulaşım imkanı, sigara ve alkol kullanımı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Daha önce yapılan çalışmalarda, meslek (2,65), ikamet adresi (2,62,68,70) ve eğitim durumu (65) için benzer bulgular belirtilmiştir.

Aylık hane geliri sorgulandığında ise tedaviye uyumu etkilediğine dair bulgu saptanmadı. 2017'de kliniğimizde yapılan uyum çalışmasında da benzer bulgular saptanmıştır (65). 2013'te ABD'de yapılan çalışmada yıllık gelir açısından değerlendirildiğinde uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (62). Ancak bazı çalışmalarda ise

hastaların tedaviyi bırakma nedenleri arasında tedavi maliyeti ve ekonomik sorunlar olduğu saptanmış (2,51,53,55,57,61,64,69). Türkiye’de allerjen immünoterapinin, SGK’nın geri ödeme kapsamında olması ile bu durum açıklanabilir.

Tedaviye uyumlu ve uyumsuz olan gruplar arasında hangi endikasyon ile tedavi aldığı ve immünoterapi türü açısından farklılık saptanmadı. Literatürde bunun ile ilgili farklı sonuçlar mevcuttur. Allerjik rinit ve astımın birlikteliğinin uyumu artırdığı (54), konjonktivit tanısı olan hastaların daha uyumsuz olduğu (60), yine astım veya arı allerjisi olan hastalarda tedaviyi bırakmanın anlamlı olarak daha yüksek olduğunun (71) görüldüğü çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bir çok otör (52,56,65,67,68,69,70) tanı ile ilgili bir fark saptamamıştır. İmmünoterapi türü değerlendirildiğinde çalışmamıza benzer bulgular mevcuttur (2,60,65,68,69,70,71).

Plansız gebeliklerde tedavinin hekime danışılmaksızın bırakılabileceği öngörülmektedir. Ancak, çalışmamıza bakıldığında gebelik sonlanım durumu ve gebeliğin planlı olup olmadığı tedaviye uyumu etkilemediği görülmüştür.

Sonuç olarak, gebelerde allerjen immünoterapiye uyumu değerlendiren bu ilk gerçek yaşam verilerinin kullanıldığı çalışma ile hastaların yakın takip edildiği ve immünoterapi enjeksiyonlarının hekim gözetiminde yapıldığı kliniğimizde AİT’e uyum oranı %74 olarak yüksek bulunmuştur. Tedaviden memnun kalınmasının uyumu artırdığı görülürken AİT’in erken süreçlerinde gebe kalanların tedaviye uyumunun kötü olduğu saptanmıştır. Tedaviyi bırakmanın en önemli nedenlerinin teratojenite kaygısı ve kadın doğum hekiminin önerisi olduğu görülmüştür. Tedavi başarısında uyumun çok önemli olduğu AİT’te hastaların doğru bilgilendirilmeleri ve kadın doğum hekimleri ile bu konuda istişarede bulunulmasının uyumu artırabileceği düşünülebilir. Bu konuda yapılacak daha kapsamlı çalışmalar ile bulgularımız desteklenmelidir.

## 6. KAYNAKLAR

1. Allerjen İmmünoterapisi Ulusal Rehberi, 2016.
2. Tat TS. Adherence to Subcutaneous Allergen Immunotherapy in Southeast Turkey: A Real-Life Study. *Med Sci Monit.* 2018 Dec 11;24:8977-8983. doi: 10.12659/MSM.910860.
3. Fardous Musa, Mona Al-Ahmad, Nermina Arifhodzic et al. Compliance with allergen immunotherapy and factors affecting compliance among patients with respiratory allergies. PMID: 27820664 PMCID: PMC5360151 DOI: 10.1080/21645515.2016.1243632.
4. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1 Suppl):S1-55.
5. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int.* 2014;23(8):282-319.
6. Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy.* 2015;70(8):897-909.
7. Reisman RE. Natural history of insect sting allergy: relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;90(3 Pt 1):Helbling A335-9.
8. Freeman J. Further observations on the treatment of hay fever by hypodermia inoculations of pollen vaccine. *Lancet* 1912;2:814.

9. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;1:1572.
10. Dunbar WP. Weiterer Beitrag zur Ursache und spezifischen Heilung des Heufiebers. *Dtsch Med Wochenschr.* 1903;29:149-152.
11. Yulia Dorofeeva, Igor Shilovskiy, Inna Tulaeva et al. Past, present, and future of allergen immunotherapy vaccines. *Allergy.* 2021 Jan; 76(1): 131–149. Published online 2020 Apr 29. doi: 10.1111/all.14300.
12. Frankland AW, Augustin R. Prophylaxis of summer hay-fever and asthma. *Lancet.* 1954;263:1055-1057.
13. Ishizaka K, Ishizaka, T., Hornbrook, M.M. Physicochemical properties of human reaginic antibody. IV Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic antibody. *J Immunol* 1966;97:75.
14. Prausnitz C, Küstner, H. Studien über die Überempfindlichkeit Zentralblat Bakteriell 1921;86:160
15. Loveless MH. Immunological studies in pollenosis I. The presence of two antibodies related to the same pollen antigen in the serum of treated hay fever patients. *J Immunol* 1940; 38:25.
16. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, et al. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 1978;299:157–61.
17. Committee on the Safety of Medicines. CSM update. Desensitizing vaccines. *Br Med J* 1986;293:948.
18. Scadding K, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to dust mite. *Clin Allergy* 1986;16:483–91.
19. Thompson CA. Sublingual immunotherapy approved for grass pollen allergies. *Am J Health Syst Pharm* 2014;71:770.
20. Soyer OU, Akdis M, Ring J, Behrendt H, Cramer R, Lauener R, Akdis CA. Mechanisms of peripheral tolerance to allergens. *Allergy* 2013; 68(2): 161-170.
21. Jutel M, Akdis M, Akdis CA. Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:1786–800.
22. Meiler F, Zumkehr J, Klunker S, Ruckert B, Akdis CA, Akdis M. In vivo switch to IL-10-secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure. *J Exp Med.* 2008;205:2887–98.
23. James LK, Durham SR. Update on mechanisms of allergen injection immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(7):1074-88.

24. Larché M, et al. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. Nat Rev Immunol. 2006. PMID: 16998509 Review.
25. Montserrat Alvaro-Lozano, Cezmi A. Akdis, Mubeccel Akdis et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. Pediatr Allergy Immunol. 2020 May; 31(Suppl 25): 1–101. Published online 2020 May 21. doi: 10.1111/pai.13189 PMID: PMC7317851.
26. Scadding GW, Calderon MA, Shamji MH et al. Effect of 2 years of treatment with sublingual grass pollen immunotherapy on nasal response to allergen challenge at 3 years among patients with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: The GRASS randomized clinical trial. JAMA. 2017; 317: 615-625.
27. Globińska A, Boonpiyathad T, Satitsuksanoa P et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Diverse mechanisms of immune tolerance to allergens. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018 Sep;121(3):306-312. doi: 10.1016/j.anai.2018.06.026. Epub 2018 Jun 30.
28. Cezmi A Akdis, Mübeccel Akdis. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. World Allergy Organ J. 2015; 8(1): 17. Published online 2015 May 14. doi: 10.1186/s40413-015-0063-2. PMID: PMC4430874.
29. Moingeon P. Adjuvants for allergy vaccines. Hum Vaccin Immunother. 2012;8(10):1492-8.
30. Zuidmeer-Jongeban L, Huber H, Swoboda I, Rigby N, Versteeg SA, Jensen BM, et al. Development of a hypoallergenic recombinant parvalbumin for first-in-man subcutaneous immunotherapy of fish allergy. Int Arch Allergy Immunol. 2015;166(1):41-51.
31. Gafvelin G, Thunberg S, Kronqvist M, Gronlund H, Gronneberg R, Troye-Blomberg M, et al. Cytokine and antibody responses in birch-pollen-allergic patients treated with genetically modified derivatives of the major birch pollen allergen Bet v 1. Int Arch Allergy Immunol. 2005;138(1):59-66.
32. Zhang L, Wang C, Han D, Wang X, Zhao Y, Liu J. Comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with dermatophagoides pteronyssinus in the treatment of persistent allergic rhinitis. Int Arch Allergy Immunol. 2009;148(2):161-9. doi: 10.1159/000155747. Epub 2008 Sep 19. PMID: 18802361.
33. Hejjaoui A, Ferrando R, Dhivert H, Michel FB, Bousquet J. Systemic reactions occurring during immunotherapy with standardized pollen extracts. J Allergy Clin Immunol. 1992;89(5):925-33.
34. Position paper: Immunotherapy. Allergy 1993;48(14 Suppl):9-35.

35. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology: Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol.* 2007, 120 (3 Suppl): S25-85.
36. Bao Y, Chen J, Cheng L et al. Chinese Guideline on allergen immunotherapy for allergic rhinitis. *J Thorac Dis.* 2017 Nov;9(11):4607-4650. doi: 10.21037/jtd.2017.10.112.
37. Roy SR, Sigmon JR, Olivier J et al. Increased frequency of large local reactions among systemic reactors during subcutaneous allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99(1):82.
38. Calabria CW, Coop CA, Tankersley MS. The LOCAL Study: Local reactions do not predict local reactions in allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):739.
39. Ohashi Y, Nakai Y, Murata K. Effect of pretreatment with fexofenadine on the safety of immunotherapy in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96(4):600.
40. Williams AP, Krishna MT, Frew AJ. The safety of immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(4): 513-514.
41. Pesek RD, Lockey RF. Treatment of Hymenoptera venom allergy: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; **14**: 340– 346.
42. Krishna MT, Ewan PW, Diwakar L, Durham SR, Frew AJ, Leech SC et al. Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 1201– 1220.
43. Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, Birnbaum J, Muller U, Hypersensitivity EIGoIV. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy.* 2005;60(12):1459-70.
44. Metzger WJ, Turner E, Patterson R. The safety of immunotherapy during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1978;61:268-72, III.
45. Shaikh WA. A retrospective study on the safety of immunotherapy in pregnancy. *Clin Exp Allergy* 1993;23:857-60, III.
46. Shaikh WA, Shaikh SW. A prospective study on the safety of sublingual immunotherapy in pregnancy. *Allergy.* 2012;67(6):741-3.
47. Schwartz HJ, Golden DB, Lockey RF. Venom immunotherapy in the Hymenoptera-allergic pregnant patient. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85: 709-12, III.

48. Novak N, Buhj T, Pfaar O. Adherence during early allergen immunotherapy and strategies to motivate and support patients. *EMJ* 2018;3(3):21-29.
49. Muraro A, Roberts G, Halken S, Agache I, Angier E, Fernandez-Rivas M, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: Executive statement. *Allergy* 2018; 73:739-743.
50. Cohn JR, Pizzi A. Determinants of patient compliance with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91:734-737.
51. Lower T, Hensy J, Mandik L, Janosky J, Friday Jr GA. Compliance with allergen immunotherapy. *Ann Allergy* 1993; 70:480-482.
52. Tinkelman D, Smith F, Cole WQ 3rd, et al. Compliance with an allergen immunotherapy regime. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74:241–246.
53. Ruiz FJ, Jimenez A, Cocolletzi J, et al. Compliance with and abandonment of immunotherapy. *Rev Alerg Mex* 1997; 44:42–44.
54. Donahue JG, Greineder DK, Connor-Lacke L, et al. Utilization and cost of immunotherapy for allergic asthma and rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82:339–347.
55. Rhodes BJ. Patient dropouts before completion of optimal dose, multiple allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82:281-286.
56. More DR, Hagan LL. Factors affecting compliance with allergy immunotherapy at a military medical center. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88:391-394.
57. Pajno GB, Vita D, Caminiti L, Arrigo T, Lombardo F, Incorvaia C, et al. Children's compliance with allergen immunotherapy according to administration routes. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:1380-1381.
58. Hommers L, Ellert U, Scheidt-Nave C, et al. Factors contributing to conductance and outcome of specific immunotherapy: data from the German National Health Interview and Examination Survey. *Eur J Public Health* 2007; 17:278–284.
59. Hankin CS, Cox L, Lang D, Levin A, Gross G, Eavy Get al. Allergy immunotherapy among Medicaid-enrolled children with allergic rhinitis: patterns of care, resource use, and costs. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:227-232.
60. Mahesh PA, Vedanthan PK, Amrutha DH, et al. Factors associated with nonadherence to specific allergen immunotherapy in management of respiratory allergy. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2010; 52:91–95.

61. Hsu NM, Reisacher WR. A comparison attrition rates in patients undergoing sublingual immunotherapy vs subcutaneous immunotherapy. *Int Forum Allergy Rhinol* 2012; 2:280-284.
62. Guenechea-Sola M, Hariri SR, Galoosian A, Yusin JF. A retrospective review of veterans' adherence to allergen immunotherapy over 10 years. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112:71-82.
63. Kiel MA, Röder E, Gerth van Wijk R, Al MJ, Hop WC, Rutten-van Mölken MP. Real-life compliance and persistence among users of subcutaneous and sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132:353-360.
64. Silva D, Pereira A, Santos N, Placido JL. Costs of treatment affect compliance to specific subcutaneous immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2014; 46:87-94.
65. Gelincik A, Demir S, Olgaç M, İşsever H, Khishigsuren B, Özşeker F et al. High adherence to subcutaneous immunotherapy in a real-life study from a large tertiary medical center. *Allergy Asthma Proc* 2017; 38(6):78-84.
66. Lemberg ML, Berk T, Shah-Hosseini K, Kasche EM, Mösges R. Sublingual versus subcutaneous immunotherapy: patient adherence at a large German allergy center. *Patient Preference and Adherence* 2017; 11:63-70.
67. Yang Y, Yang L, Wang J, Huang N, Wang X et al. Risk factors and strategies in nonadherence with subcutaneous immunotherapy: a real life study. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018; 8(11):1267-1273.
68. Lee JH, Lee SH, Ban GY, Ye YM, Nahm DH, Park HSet al. Factors associated with adherence to allergen specific subcutaneous immunotherapy. *Yonsei Med J* 2019; 60:570-577.
69. Lourenco T, Fernandes M, Coutinho C, Lopes A, Spinola Santos A, Neto M, Pereira Barbosa M. Subcutaneous immunotherapy with aeroallergens Evaluation of adherence in real life. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2020 Mar;52(2):84-90. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.122. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31789490.
70. Koca Kalkan I, Ates H, Aksu K, Yesilkaya S, Topel M, Cuhadar Ercelebi D, Turkyilmaz S, Oncul A, Demir S. Real-life adherence to subcutaneous immunotherapy: What has changed in the era of the COVID-19 pandemic. *World Allergy Organ J*. 2021 Jul;14(7):100558. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100558. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34122718; PMCID: PMC8185179.

71. Aytakin ES, Soyer Ö, Şekerel BE, Şahiner ÜM. Subcutaneous Allergen Immunotherapy in Children: Real Life Compliance and Effect of COVID-19 Pandemic on Compliance. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(7):631-636. doi: 10.1159/000514587. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33887728; PMCID: PMC8247823.
72. Bilò MB, Kamberi E, Tontini C, Marinangeli L, Cognigni M, Brianzoni MF, Garritani MS, Antonicelli L. High adherence to hymenoptera venom subcutaneous immunotherapy over a 5-year follow-up: A real-life experience. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Mar-Apr;4(2):327-9.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2015.09.014. Epub 2015 Nov 7. PMID: 26563675.



## 7. EKLER

### 7.1. Hasta Takip Formu

#### **Allerjen immünoterapi uygulanan gebe hastalarda tedaviye uyumu ve uyumu etkileyen olası faktörlerin araştırılması amacıyla oluşturulan anket formu**

Sayın hastalarımız; bu anket allerjen immünoterapi başlanan kadın hastalarımızın takiplerinde gebelik durumu olması halinde tedaviye uyumun değerlendirilmesi ve tedavi uyumunu etkileyen nedenleri araştırma amacıyla oluşturulmuştur. Cevaplarınız sonucunda herhangi bir tedavi değişikliği yapılmayacak olup durum değerlendirilmesi planlanmıştır. Lütfen aşağıdaki soruları cevaplayınız. Aklınıza takılan bir soru olması halinde Dr. M.Akif Yağlı ile iletişime (tel: 05347419847) geçebilirsiniz.

**1-Ad-Soyad:**

**2-Yaş:**

**3-Meslek:**

**4-Telefon numarası:**

**5-Ev adresi (Semt ve şehir yazmanız yeterlidir.):**

**6-Öğrenim durumu:**

Okur-yazar değil ( ) İlkokul ( ) Lise ( ) Üniversite ( )

**7-Haneninizin aylık geliri:**

3.500 TL altında ( ) 3.500-5.000 TL arasında ( ) 5.000 TL üzerinde ( )

**8-Sigara kullanımı:** İçmiyorum ( ) İçiyorum ( ) Bıraktım ( )

Alkol kullanımı: Kullanmıyorum ( ) Sosyal İçici ( ) Yoğun kullanıyorum ( )

**9-Hastaneye ulaşım aracınız nedir?**

Toplu taşıma ( ) Özel Araç ( ) Yürüyerek ( )

-Toplu taşıma ise kaç vesayet ile geliyorsunuz? .....

**10-Ek hastalıklarınız ve kullandığınız ilaçlar:**

Kalp Hastalığı ( ) Şeker Hastalığı ( ) Hipertansiyon ( ) Tiroid Hastalığı ( )

KOAH ( ) Diğer:.....

Kullandığınız İlaçlar:.....

**11-Hangi tanı ile immünoterapi kullanıyorsunuz?**

Allerjik rinit/rinokonjonktivit ( ) Astım ( ) Arı allerjisi ( )

**12- Halen aşı tedavisi alıyor musunuz?**

Evet ( )

Ne zaman başladı? .....

Hayır ( )

Tedavinin sonlandırılma nedeni: .....

Tedavi süresi (Örnek Nisan 2016 başlandı, Temmuz 2018 kesildi):

.....

**13-İmmünoterapi (aşı) türünüz nedir?:**

Toz ( )      Polen ( )      Arı ( )      Küf ( )      Kedi ( )      Diğer.....

**14-İmmünoterapi (aşı tedavisi) ile birlikte kullandığınız allerji ilaçlarınız nelerdir?**

.....

**15-Aşı tedavisi aldığınız süre zarfında gebe kaldınız mı? Evet ( ) Hayır ( )**

-Gebe kaldıysanız, gebeliğiniz nasıl sonuçlandı?

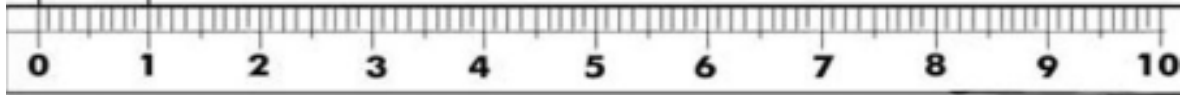
-Normal, sağlıklı doğum ( )

-Düşük ( )

-Ölü Doğum ( )

-İsteğe bağlı gebeliği sonlandırma ( )

**16-Aşı tedavisini kullanırken gebe kaldığınızı öğrendiğinizde mevcut aşı tedavisinden memnuniyetinize 1 ile 10 arasında değer verecek olsanız kaç verirdiniz. Lütfen cetvel üzerinde işaretleyiniz. (0: hiç memnun değildim, 10: çok memnundum.)**



**17- Gebeliğiniz planlı bir gebelik miydi?**

Evet ( )

Gebe kalmadan önce allerji doktorunuza danıştınız mı?

Hayır ( )

Gebe kaldığınızı öğrendiğinizde aşı tedavisi alıyor olmanızdan dolayı endişelendiniz mi?

**18- Gebeliğinize kadar aldığınız allerjen immünoterapi (aşı) süresi kaç aydır?**

.....

**19- Gebe kaldıktan sonra mevcut aşı tedavisine (2 aşı arası süre) 2 ay ve daha fazla ara verdiniz mi?:**

Evet ( )

Hayır ( )

\*\*\*Tedaviye ara verdiyseniz ve/veya tedaviyi bıraktıysanız, tedavinin kaçınıcı yılında ara verdiniz yada bıraktınız.....

\*\*\*Tedaviye ara verdiyseniz ve/veya tedaviyi bıraktıysanız, gebeliğinizin kaçınıcı ayında ara verdiniz yada bıraktınız.....

**20-Gebe kaldıktan sonra aşı tedavisine ara vermeyen/bırakmayan hastalarımız (18 numaralı soruya hayır cevabı veren hastalarımız);**

-Gebe kaldıktan sonra aşı tedavisi ile birlikte kullandığınız allerji ilaçlarınızı yazınız.

.....

-Gebe kaldıktan sonra varsa kestiğiniz (sizin veya doktorunuzun tavsiyesi ile) allerji ilaçlarınızı yazınız.

.....

**21-Gebe kaldıktan sonra aşı tedavisine ara vermeyen/bırakmayan hastalarımız (18 numaralı soruya hayır cevabı veren hastalarımız);**

Tedaviye devam ettim çünkü (1'den fazla soruya işaretleme yapabilirsiniz.);

Doktorum tavsiye etti. ( ) (hangi doktorunuz olduğunu yazınız, allerji?, kadın doğum? gibi)

Tedaviden fayda gördüm. ( )

Diğer (başka sebep varsa yazınız)

.....

\*\*17 nolu soruya cevabınız hayır (Gebe kaldıktan sonra aşı tedavisine ara vermeyen/bırakmayan hastalarımız) ise anketimiz bitmiştir, katkılarınız için teşekkür ederiz.

\*\*\*\*Cevabı evet olan hastalarımız lütfen anket sorularına cevap vermeye devam ediniz.

**22- Gebe kaldıktan sonra aşı tedavisini ara veren/bırakan hastalarımız (18 numaralı soruya evet cevabı veren hastalarımız);**

-Gebe kaldıktan sonra aşı dışında kullandığınız allerji ilaçlarını yazınız

.....

-Gebe kaldıktan sonra aşı dışında bıraktığınız allerji ilaçlarınızı yazınız

.....

**23-Gebe kaldıktan sonra aşı tedavisini ara veren/bırakan hastalarımız (18 numaralı soruya evet cevabı veren hastalarımız);**

Tedaviye devam etmedim çünkü (1'den fazla soruya işaretleme yapabilirsiniz.);

Doktorum tedaviyi kesmemi söyledi. ( ) (hangi doktorunuz olduğunu yazınız, allerji?, kadın doğum? gibi)

Tedaviden fayda görmedim, şikayetlerim devam etti. ( )

Tedaviden fayda gördüm bu nedenle artık gerek kalmadığını düşündüm. ( )

Bebeğime zarar vereceğini düşündüm. ( )

Gebelik ile ilişkili hastalık gelişti o nedenle tedaviyi bıraktım.

(Ne olduğunu lütfen yazınız.) .....

Yan etki gelişti. ( ) (Ne olduğunu lütfen yazınız.)

.....

Hastaneye gelmekte zorluk yaşadım. ( )

Pandemi sürecinde hastaneye gelmek istemedim. ( )

Tedavi çok uzun süreceği için kestim. ( )

Çok sık hastaneye gelmem gerekiyordu. ( )

Ekonomik nedenler ( )

Herhangi bir nedeni yok. ( )

Diğer (başka sebep varsa yazınız) .....

**Anketimiz tamamlanmıştır. Katkılarınız için teşekkür ederim**

**Dr. Mehmet Akif Yağlı**

## 7.2. Gönüllü Olur Formu

### Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Sayın Hastamız,

Bugün sizden yapacağımız “Gebelerde allerjen immünoterapiye uyumun ve uyumu etkileyen olası faktörlerin araştırılması” başlıklı çalışmaya katılmanız istenmektedir. Lütfen bu belgeyi dikkatle okuyunuz ve anlamadığınız veya aklınıza gelen her şeyle ilgili sorularınızı çekinmeden sorunuz. Eğer bu çalışmanın bütün ayrıntılarını anladığınızı düşünür, katılımcı olarak bütün haklarınızı anlar ve çalışmaya katılmaya gönüllü olursanız, bu bilgilendirilmiş olur belgesini imzalayınız.

Allerjen immünoterapi (aşı tedavisi) allerjik hastalığın doğal gidişini değiştirebilen tek tedavi yöntemidir. Allerjik rinit, konjonktivit, astımda ve arı zehirine bağlı allerjik reaksiyonlarda bu tedaviyi kullanmaktayız. Allerjen immünoterapi (aşı tedavisi) hedefe yönelik, etkili bir tedavi olup düzenli olarak uygulanması gerekmektedir. Allerjen ekstresi belirli aralıklarla doz arttırılarak cilt altına enjektör (şırınga) ile verilerek hastada bu allerjene karşı tolerans gelişmesi beklenmektedir. Böylece hastanın şikayetleri kaybolur ve hastalık tedavi edilmiş olunur. Bu nedenle tedaviye uyum göstermek önemlidir.

Gebelik döneminde hastaya aşı tedavisi başlanmaz ancak hasta tedavi sırasında gebe kalmışsa aşı tedavisine devam edilir. Şimdiye kadar aşı tedavisinin bebeğe zarar verdiği gözlenmemiş ve bildirilmemiştir. Aşı tedavisi hem anne hem de bebek açısından güvenlidir. Daha önce yapılan çalışmalarda aşı tedavisini bırakma sebepleri arasında gebelik olduğu vurgulanmış ancak gebelerin tedaviye devam etmek istememesini etkileyen nedenler sorgulanmamıştır. Bu nedenle kliniğimizden takipli aşı tedavisi uygulanan doğurgan çağıdaki kadın hastalarımızın tedavi almaktayken gebe kalması halinde tedaviye olan uyumunu ve bu uyumu etkileyen sebepleri araştırmayı planladık. “Gebelerde allerjen immünoterapiye uyumun ve uyumu etkileyen olası faktörlerin araştırılması” isimli çalışmamıza 30 hasta dahil edilmesi planlanmıştır.

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu anlayıp onam vermeniz halinde sizden soru cevap yoluyla veya kendi kendinize cevaplayabileceğiniz şekilde hazırladığımız formumuzu doldurmanız istenecektir. Bu formda yaş, meslek, ikamet adresi, öğrenim durumu, hanenin aylık geliri, sigara ve alkol kullanımı, hastaneye ulaşım aracı, ek hastalıklar, kullanılan ilaçlar, allerjen immünoterapi türü, tedavi süresi, gebelikte kullanım durumu, tedaviyi bıraktıysanız sonlandırma nedenleri, aşı tedavisine olan memnuniyetiniz ile ilgili sorular olacaktır. Bu

soruları eksiksiz, doğru ve size en uygun olanı cevaplamanız istenecektir. Herhangi bir sorunuz olduğunda Dr. Mehmet Akif Yağlı'ya ulaşabilirsiniz.

Bu araştırma için hiçbir şekilde normal tedavinizin dışına çıkmanız gerekmemektedir. Bu çalışmanın sizin için herhangi bir masrafı yoktur. Kimliğiniz ile ilgili bilgiler gizli tutulacaktır. Bu araştırmaya katılmayı kabul etmeseniz bile, klinikte yürütülen tedavinizde hiçbir aksama olmayacaktır. Çalışmadan istediğiniz anda ayrılabilirsiniz. Ayrıca uygun görülmesi durumunda araştırmacı tarafından da çalışmadan çıkarılabilirsiniz.

Ayrıca size ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi hususunda bu çalışmayı yapan kişilere yetki vermiş oluyorsunuz. Çalışmanın koordinatörü İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı İmmunoloji ve Allerji Bilim Dalı öğretim Üyesi Doç. Dr. Semra Demir olup verdiğiniz bilgilerle yapılacak çalışma hakkında soru ve/veya sorunlarınız olması durumunda istediğiniz zaman Dr. Mehmet Akif Yağlı'dan (0534 741 98 47) telefonda bilgi edinebilirsiniz.

Bu çalışma ile allerjen immünoterapi uygulanan hastalarda gebelik gelişmesi halinde tedaviye uyumu ve uyumu etkileyen nedenleri belirlemek hedeflenmiştir. Tedaviye uyumu artırmak amacıyla hasta takiplerinin nasıl yapılması gerektiği konusunda yeni bilgiler edinmemize yardımcı olarak bilime katkıda bulunacaksınız. Bilimsel çalışmalara destek ve katkınız için teşekkür ederiz.

#### Katılımcının/Hastanın Beyanı

Sayın Prof. Dr. Aslı Gelincik, Doç. Dr. Semra Demir, Dr. Mehmet Akif Yağlı, Uzm. Dr. Osman Ozan Yeğit, Uzm Dr Deniz Eyice Karabacak tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması

halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu formun bir kopyası bana verilecektir. Yukarıda gönüllü araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı, İmzası, Adresi (varsa telefon no, faks no):

Tarih:

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı, İmzası:

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı, imzası, Görevi: