

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ALERJİK RİNİT VE/VEYA ASTIM TANILI MONOSENSİTİZE HASTALARDA
İMMÜNÖTERAPİNİN YENİ DUYARLANMA ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

DR. ŞERİFE KALKAN

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ALERJİK RİNİT VE/VEYA ASTİM TANILI MONOSENSİTİZE HASTALARDA
İMMÜNÖTERAPİNİN YENİ DUYARLANMA ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

DR. ŞERİFE KALKAN

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: DR. ÖĞR. ÜYESİ İŞİL ESER ŞİMŞEK
ETİK KURUL ONAY TARİHİ: 19.11.2019 – PROJE NO: 2019/267

2020

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca gösterdikleri ilgi, aktardıkları bilgi birikimleri ve yardımlarından dolayı Anabilim Dalımızın kurucu öğretim üyesi Prof. Dr. Ayşe Sevim Gökalp ve Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Metin Aydoğan başta olmak üzere, tezimin hazırlıklarında deneyimi ve bilgisi ile desteğini benden esirgemeyen danışman hocam sayın Dr. Öğrt. Üyesi Işıl Eser Şimşek'e ve anabilim dalımızda görev yapan tüm saygıdeğer hocalarıma;

Asistanlığım süresince aynı çalışma ortamını paylaştığım asistan arkadaşlarıma, bölümümüzdeki tüm yan dal uzmanları, hemşire, sekreter ve personelimize; arkadaşlarım Dr. Duygu Köse, Zeynep Aydoğan ve Gizem Koçak'a

Yaşamımın her anında bana olan maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen annem, babam ve ablama,

Beş yıllık asistanlığım boyunca her türlü sorunumda yanımda olan, yüzümü güldüren, destek ve sevgisini esirgemeyen sevgili eşim Acarcan Kalkan'a ve ailesine sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Şerife Kalkan

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	2
İÇİNDEKİLER.....	3
KISALTMALAR	5
TABLolar.....	6
ŞEKİLLER	7
1. GİRİŞ ve AMAÇ	8
2. GENEL BİLGİLER.....	9
2.1. Alerjik rinit	9
2.1.1. Tanım.....	9
2.1.2. İnsidansı.....	9
2.1.3. Patogenez.....	10
2.1.4. Risk faktörleri	10
2.1.5. Risk etkenleri.....	11
2.1.6. Bulgu ve semptomlar.....	11
2.1.7. Klinik.....	12
2.1.8. Alerjik rinit sınıflaması.....	12
2.1.9. Tedavi	13
2.2. Astım	15
2.2.1. Tanım.....	15
2.2.2. İnsidans	15
2.2.3. Patogenez.....	15
2.2.4. Astımın risk faktörleri	16
2.2.5. Klinik.....	18
2.2.6. Bulgular ve semptomlar.....	18
2.2.7. Astım ağırlığının sınıflandırılması	18
2.2.8. Tanı	19
2.2.9. Astım kontrol düzeyi	20
2.2.10. Astım tedavisi ve izlemi	21
2.3. Alerjen spesifik immünoterapi (SIT).....	30
2.3.1. Alerjen spesifik immünoterapinin etki mekanizmaları	30

2.3.2. SIT'in kısa ve uzun süre koruyucu etkisi	31
2.3.3. SIT'in yeni duyarlanma üzerindeki etkisi	31
2.3.4. Alerjen spesifik immünoterapi endikasyonları.....	32
2.3.5. Alerjen spesifik immünoterapi kontrendikasyonları	32
2.3.6. Alerjen spesifik immünoterapi yan etkiler	32
2.3.7. Alerjen spesifik immünoterapide kullanılan alerjen ekstraları.....	33
2.3.8. Alerjen spesifik immünoterapide doz, uygulama yöntemleri ve süresi	34
3. GEREÇLER VE YÖNTEM	35
3.1. Hastalar ve izlem	35
3.1.1. Çalışmaya alınma kriterleri	35
3.1.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri.....	35
3.1.3. Deri testi (prick testi).....	36
3.1.4. Medikal skor.....	36
3.1.5. SCIT	36
3.1.6. Farmakolojik tedavi.....	37
3.2. İstatistiksel değerlendirme.....	38
4. BULGULAR	39
4.1. Tedavi öncesi dönemde SCIT ve farmakoterapi gruplarının değerlendirilmesi	39
4.1.1. Demografik özellikler.....	39
4.2. Beş yıllık tedavi izlemi sonrası SCIT ve farmakoterapi gruplarının karşılaştırması 41	
4.2.1. Yeni duyarlanma.....	41
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
7. ÖZET	51
8. ABSTRACT	52
9. EKLER	53
Ek-1: SCIT uygulama şeması.....	53
Alutard subkutan immünoterapi	53
10. KAYNAKLAR.....	55

KISALTMALAR

ACE:	Anjiotensin dönüştürücü enzim
AD:	Atopik Dermatit
AR:	Alerjik rinit
ARIA:	Alerjik Rinit ve Astım Üzerine Etkisi
EAACI:	Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi
FEV:	Zorlu ekspiratuar volüm
GINA:	Astım için global girişim
Ig:	İmmüoglobülin
IFN:	İnterferon
IKS:	İnhaler kortikosteroid
IL:	İnterlökin
ISAAC:	Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerjiler Çalışması
İT:	İmmünoterapi
KEBA:	Kısa etkili B2 agonist
LABA:	Uzun etkili B2 agonist
LTRA:	Lökotrien reseptör antagonistleri
mcg:	Mikrogram
PaCO2:	Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
PaO2:	Parsiyel arteriyeloksijen basıncı
PEF:	Zirve akım hızı
PEFmetre:	Tepe akım hızı ölçeri
SaO2:	Oksimetre ile ölçülen oksijen satürasyonu
SFT:	Solunum fonksiyon testi
SIT:	Spesifik alerjen immünoterapi

TABLolar

1.Tablo. Astımın ağırlık sınıflaması.....	18
2.Tablo. Astımda kontrol düzeyleri ⁸¹	20
3.Tablo. Atak şiddetinin belirlenmesinde yararlanılan kriterler.....	22
4.Tablo. İnhale ve intranasal kortikosteroid doz skorlaması.....	36
5.Tablo. İmmünotepide kullanılan alerjen ekstratların konsantrasyonları.	37
6.Tablo. Çalışma grubunun demografik özellikleri.....	39
7.Tablo. Çalışmamızdaki alerjen duyarlılığının dağılımı.....	39
8.Tablo. Olguların klinik ve demografik özellikleri.....	40
9.Tablo. Gruplardaki ev tozu alerjenine duyarlı hastaların Df ve Dp çaplarının değerlendirilmesi.	41
10.Tablo. İki grubun medikal skor öncesi ve sonrasının karşılaştırılması.	41
11.Tablo. İki grubun yeni duyarlanma açısından değerlendirilmesi.	42
12.Tablo. Tanı ile yeni duyarlanma arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.	42
13.Tablo. Duyarlı olunan alerjenlerin yeni duyarlanma açısından değerlendirilmesi.....	43
14.Tablo. Yeni duyarlılanma olan hastaların tedavi öncesi ve 5 yıllık izlem sonrası medikal skor değişiminin karşılaştırılması.	43
15.Tablo. Yeni duyarlılanma olmayan hastaların tedavi öncesi ve 5 yıllık izlem sonrası medikal skor değişiminin karşılaştırılması.	44
16.Tablo. Ev tozuna sensitif olan hastalarda, grupların yeni duyarlanma açısından karşılaştırılması.....	44
17.Tablo. İmmünotepide kullanılan alerjen ekstratların konsantrasyonları.	54

ŞEKİLLER

1.Şekil. Alerjik rinit sınıflaması.	12
2.Şekil. Astım atak yönetimi.	24
3.Şekil. Beş yaş altı çocuklarda astım basamak tedavisi.	27
4.Şekil. Beş yaş ve üstü çocuklar için astım basamak tedavisi.	28
5.Şekil. Subkutan immünoterapi tedavi çizelgesi.	54



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Spesifik alerjen immünoterapi (SIT), alerjik rinit ve/veya alerjik astım ve venom alerjisi olan hastalarda 20.yüzyılın başından beri uygulanan bir tedavi yöntemidir ¹.

İmmünoterapi alerjen hastalıklarda doğal seyri değiştirebilen tek tedavidir. Amaç yavaş yavaş artan dozlarda hastaya duyarlı olduğu alerjenin verilip, hasta tekrar o alerjenle karşılaştığında bireyde oluşan semptomların önlenmesidir ².

İmmünoterapinin alerjik semptomları ve ilaç kullanım ihtiyacını azalttığı, monosensitize hastalarda yeni duyarlanma gelişimini ve alerjik rinitli hastalarda da astım gelişimini önlediğini gösteren çalışmalar mevcuttur ^{3,4}.

SIT ile yeni duyarlılıkların önlenmesi konusu birçok çalışmada ele alınmıştır ⁵⁻⁷. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda alerjen immünoterapinin yeni inhaler alerjen duyarlılık gelişimini engellemediği gösterilmiş ^{8,9} olmakla beraber bu konu hakkında halen tartışmalar devam etmektedir. Kliniğimizde SIT 2010 yılından beri uygulanmaktadır. Bu çalışmanın amacı monosensitize AR ve/veya astım tanılı hastalarda spesifik alerjen immünoterapinin yeni duyarlanma gelişimi üzerine etkisini göstermektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alerjik rinit

2.1.1. Tanım

Çocuklarda en sık görülen alerjik hastalıklardan olan alerjik rinit, non-infeksiyöz rinitler içinde en yaygın olandır ve alerjenlere karşı gelişen Ig E aracılıklı immün cevap ile ortaya çıkar. Burun mukozasının enflamasyonu sonucu oluşan burun akıntısı, kaşıntısı, tıkanıklığı ve hapşırık gibi bulgularla seyreder. Buna göz, damak kaşıntısı ve postnazal akıntı eşlik edebilir ¹⁰.

Alerjik rinit hayatı tehdit eden bir hastalık değildir ama hayat kalitesini olumsuz etkileyen bir hastalıktır. Sağlık harcamalarında önemli bir yer almıştır. Aynı zamanda alerjik rinitin astım ile beraberliği sıktır ve astımın kontrolünü zorlaştırmaktadır. Bu nedenle çocuklarda ayrıntılı öykü, fizik muayene ve tanı yöntemleri ile alerjik rinitin tanısının konulup, uygun tedavi edilmesi çok önemlidir.

Alerjik rinit ve tedavisi için hazırlanmış en önemli rehber 'ARIA' dır (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) ¹¹.

2.1.2. İnsidansı

Alerjik rinit yaygındır. ABD ve diğer sanayileşmiş ülkelerdeki çocukların ve yetişkinlerin yüzde 10 ila 30'unu etkiler. Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerjiler Çalışması'nda (ISAAC) astım, rinokonjonktivit ve egzama prevalansı 98 ülkede yaklaşık 1.2 milyon çocukta sistematik olarak değerlendirildi. Rinokonjonktivit prevalansı 6-7 yaşlarında ve 13-14 yaşlarında sırasıyla %8.5 ve %14.6 bulundu ¹².

Civelek ve arkadaşları tarafından ISAAC faz II dokümanları kullanılarak Türkiye'nin değişik bölgelerindeki beş farklı şehirde 9-11 yaşlarında 6.963 çocuk ile yapılan araştırmada AR prevalansı %23.5 olarak tespit edilmiştir ¹³.

Adana'da yapılan çalışmada 6-18 yaş grubundaki çocuklarda AR prevalansı %13.6 olarak bulunmuştur ¹⁴.

Türkiye’de 13-14 yaş grubundaki çocuklarda AR prevalansının %2.9-23.1 olduğu, ancak genel olarak Batı bölgeleri ve şehirlerde bu oranın daha yüksek izlendiği bildirilmiştir ^{15,16}.

Genellikle az gelişmiş bölgelerde daha düşük iken sanayileşmenin olduğu yerlerde daha sık görülmektedirler ¹⁷.

Yapılan bazı çalışmalarda batılı ülkelerde alerjik rinit prevalansında yıllara göre artış görüldüğü bildirilmiştir. Hijyen alanındaki gelişmeler, çoğu parazitin ortadan kaldırılması, evsel ısıtma ve havalandırmadaki değişiklikler, fiziksel aktivitedeki düşüş ve yaşam tarzı değişiklikleri nedeniyle diyetteki değişiklikler ve çevresel toksik maddelerin kullanımının artması gibi nedenlerin alerjik rinit prevalansının artırdığı düşünülmektedir ¹⁸.

2.1.3. Patogenez

Allerjik rinit Tip 1 aracılı bir reaksiyon olup IgE bağımlı nazal mukozanın enflamasyonudur. İlk alerjene maruz kalındığında antijen sunan hücreler duyarlanmış olur ve sonucunda T ve B lenfositleri ve alerjene spesifik T hücreleri ve alerjene özgü IgE antikorları üretilir. Aynı alerjene tekrar maruz kalındığında; mast hücre üzerindeki Ig E ile çapraz bağlanması ile histamin gibi mediatörler salgılanır ve burun semptomları ortaya çıkar. Birkaç saat içinde, T lenfositler, eozinofiller ve bazofiller burun mukozasına sızarak geç faz alerjik yanıtı yol açarlar ¹⁹.

2.1.4. Risk faktörleri

Allerjik rinit ve astım gibi alerjik hastalıkların dünya genelinde artan bir şekilde görülme sıklığı, son on yılda gözlenmiştir. Bu hastalıkların prevalansının artmasının nedenleri henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Birçok epidemiyolojik çalışma, bakteriyel ürünlere (yani endotoksin) çevresel olarak maruz kalmanın, her yerde bulunan alerjenlere tolerans geliştirilmesinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir. Bu nedenle, hijyen hipotezi, yaşam tarzlarının modernizasyonu ve yaşam koşullarındaki iyileşmeyle yakından bağlantılı olduğu için özellikle cazip hale gelmiştir ²⁰.

Bir çalışmada annede alerjik hastalık öyküsü, anne sütü ile 4 aydan daha kısa sürede beslenme, 4 aydan önce formül mamanın diyetten girmesi, prenatal ve postnatal sigara maruziyetinin alerjik hastalık riskini artırdığını düşünülmüştür ²¹.

2.1.5. Risk etkenleri

Alerjik hastalıklar multifaktöriyel kalıtım gösteren hastalıklardır. Bazı çalışmalarda ailesel atopinin alerjik hastalıkların görülmesinde önemli bir etken olduğu belirtilmiştir ²².

- Ailede atopi öyküsü
- Erkek cinsiyeti
- Polen mevsiminde doğum
- İlk çocuk olma
- Erken antibiyotik kullanımı
- Yaşamın ilk yılında maternal sigaraya maruz kalma
- Toz akarı alerjeni gibi iç mekân alerjenlerine maruz kalma
- 6 yaşından önce serum İmmüoglobülin E (IgE) > 100 ıu / mL olması
- Spesifik IgE varlığı ²³

Türkiye’de yapılan bir çalışmada alerjik rinit için ailede alerji öyküsü, gecekondü tipi ev, sigara içilmesi ve evin rutubetli olması risk faktörü olarak bulunmuştur ²⁴.

Son 25 yılın literatür değerlendirilmesiyle yapılan bir çalışmada polisiklik aromatik hidrokarbonlara maruz kalma, trafik yoğunluğu yüksek, nemli ve küflü ortamlarda yaşama, elektrikle pişen gıda yeme, erkek cinsiyet, PTNP22 ve CTLA-4 geninde tek nükleotid polimorfizmi olması, fast food ve margarin tüketimi, son bir yıl içinde parasetamol kullanımı, tüberküloz öyküsü, parenteral atopi, yüksek total serum IgE düzeyi, uterus enfeksiyonuna maruz kalma, formül mama ile besleme ve sezaryen doğum öyküsü alerjik rinit ve astım için risk faktörü olarak belirtilmiştir ²⁵.

İnhaler alerjenlerde alerjik rinit gelişimine katkıda bulunan risk etkenlerin arasında bulunmaktadır. İnhaler alerjenler ev içi ve ev dışı olmak üzere ikiye ayrılır. Ev içi alerjenler akarlar, hayvan tüyleri, böcekler, bazı mantar türleridir. Ev dışı alerjenler ise ağaç, çayır, polen, küf mantarı sporları gibi alerjenlerdir ¹⁰.

2.1.6. Bulgu ve semptomlar

Pediyatrik alerjik rinit bulgu ve semptomları aşağıdakileri içerir ²⁶:

- Burun akıntısı, burun tıkanıklığı, postnazal akıntı
- Tekrarlayan hapşırma

- Damak, burun, kulak veya gözlerin kaşınması
- Horlama
- Sık boğaz ağrısı
- Boğazın sürekli temizlenmesi, öksürük
- Baş ağrısı

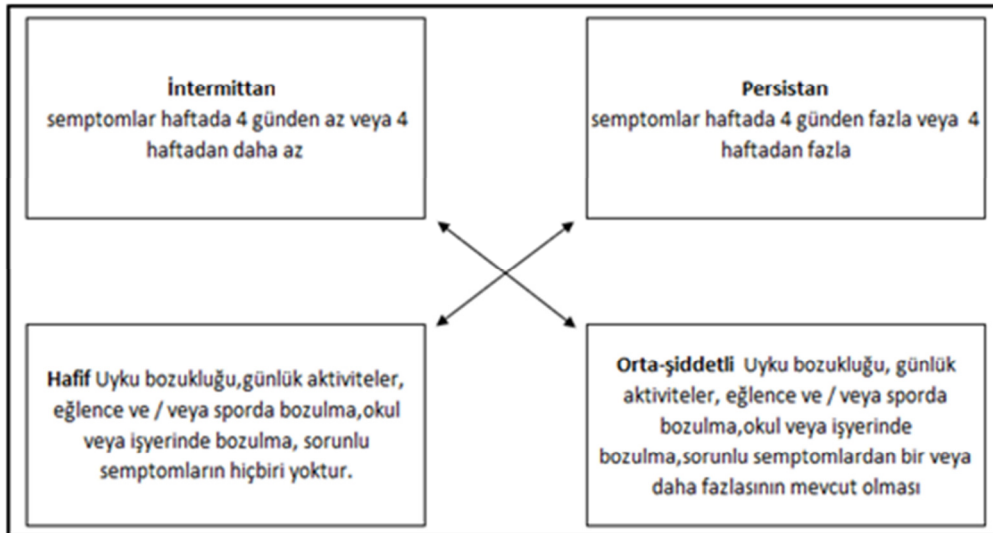
2.1.7. Klinik

Alerjik rinit çocuklarda en sık görülen alerjen hastalıktır. Burun mukozasının enflamasyonu sonucu oluşan burun akıntısı, kaşıntısı, tıkanıklığı ve hapşırık gibi bulgularla seyreder. Buna göz, damak kaşıntısı ve postnazal akıntı eşlik edebilir ¹⁰.

Alerjik rinitin akut veya kronik sinüzit, orta kulak iltihabı, uyku bozukluğu veya apne, diş problemleri, östaki borusu disfonksiyonu gibi komplikasyonları da vardır ²⁷.

2.1.8. Alerjik rinit sınıflaması

ARIA (Alerjik Rinit ve Astım Üzerine Etkisi) çalışma grubu tarafından Alerjik Rinit; semptomların devam süresine göre intermittan (aralıklı) veya persistan (sürekli), hastalığın şiddetine göre hafif veya orta/ağır olarak sınıflandırılmıştır ²⁸.



1.Şekil. Alerjik rinit sınıflaması.

2.1.9. Tedavi

Alerjik rinitin tedavisi alerjenden uzaklaşma, farmakoterapi ve immünoterapidir ²⁹. Alerjik rinit tedavisinde birinci basamak tedavi alerjenden kaçınma ve hasta eğitimidir. Alerjik rinitli hastalar semptomlarını arttırdıkları bilinen sigara dumanı, evcil hayvanlar gibi alerjenlerden uzak durmalıdır ³⁰.

Ev tozu akarı alerjen varlığında yatak yorgan ve yastığın toz geçirmez örtüler ile kaplanması, halı gibi toz tutan eşyaların evden uzaklaştırılması, haftalık çarşaf, yastık ve yorgan kılıfının yıkanması, ev temizlerken maske takılması önerilmektedir ³¹.

Polen alerjisi olanların polen mevsimlerinde pencereleri kapalı tutması, hava filtrelerini kullanması, özellikle sabahları olmak üzere açık havada gezmemesi, dışarıdan eve girildiğinde kıyafetlerin değiştirmesi ve duş alması semptomlarının azalmasını sağlar ³².

Farmakolojik tedavi intranazal kortikosteroidler, oral ve intranazal antihistaminikler, intranazal antikolinergikler ve lökotrien reseptör antagonistleri içerir ^{33,34}.

Subkutan immünoterapi alerjik rinitte ve astımda kullanılan bir tedavidir ³⁵.

EAACI (Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi) çimen ve huş poleni alerjisi olan orta-şiddetli AR'li hastalarda, astımdan korumak ve AR semptomlarını ve ilaç ihtiyacını azaltmak için en az 3 yıl IT önermektedir ³⁶.

Farmakolojik tedavi

İntranazal kortikosteroidler

İntranazal kortikosteroidler alerjik rinitin ana tedavisidir ²⁹. Kortikosteroidler sitokin salınımını azaltıcı kuvvetli bir antiinflamatuvar kapasiteye sahiptirler ve nazal mukozada eozinofillerin, T hücrelerin, antijen sunucu hücrelerin infiltrasyonunu azaltırlar ³⁷.

Burun akıntısı ve kaşıntısı, hapşırık, burun tıkanıklığı gibi alerjik rinit bulgularını kontrol altına almada etkilidirler ³⁸.

İntranazal glukokortikoidlerle alerjik rinit tedavisi astım semptomlarını önleyebilir veya iyileştirebilir ve hava yolu aşırı duyarlılığını azaltabilir ³⁹.

Yapılan çalışmalar intranazal steroidlerin etkinliğinin nazal kromolin ve antihistaminik gibi monoterapilerden daha üstün olduğunu göstermiştir ^{40,41}.

Daha az emilen intranazal kortikosteroidler bulguları kontrol edebilecek en düşük dozda kullanılmalıdır. Betametazon gibi yüksek etkinliğe sahip intranazal kortikosteroidler çocuklarda tercih edilmemelidir ¹⁰.

Burunda irritasyon, boğaz ağrısı ve burun kanaması gibi istenmeyen yan etkiler intranasal kortikosteroid kullanan hastaların %10'unda görülür⁴².

Antihistaminikler

Oral antihistaminikler; histamine bağlı gelişen burun akıntısı, hapşırma, burun kaşınması ve göz bulgularına karşı etkindirler ama burun tıkanıklığına etkisi daha azdır⁴³.

1.ve 2.Kuşak antihistaminik ajanlar tedavide kullanılmaktadır. Birinci kuşak oral antihistaminikler etkilerini serotonerjik, adrenerjik ve muskarinik reseptörler üzerinden gerçekleştirirler. Bu sebeple ağız kuruluğu, taşikardi, idrar retansiyonu, iştah artışı gibi yan etkilere sahiptir. Ayrıca kan beyin bariyerini kolayca aştığı için sedasyon, halsizlik ve bilişsel işlev bozukluğu gibi yan etkilere yol açar. Yan etkilerinden dolayı tedavide ilk tercih olarak kullanılmazlar⁴⁴.

İkinci kuşak oral antihistaminikler (desloratadin, setirizin, loratadin) alerjik rinit tanılı hastalarda ilk önerilecek tedavilerdir⁴⁵.

Alerjik rinit tedavisinde intranasal antihistaminikler; oral antihistaminiklerle eşit oranda etkindirler. Günde 2 kez kullanılırlar⁴⁶.

Lökotrien reseptör antagonistleri

Lökotrien aktivitesini veya üretimini önler. Enflamatuvar yanıtı azaltır. Lökotrien antagonistlerinin (montelukast) hem astıma hem de alerjik rinit tedavisinde etkinliği vardır⁴⁷.

Diğer farmakolojik tedaviler

Dekonjenstanlar semptomimetik etki ile mukozal ödem ve burundaki konjesyonu azaltır. Fakat kaşınma, burun akıntısı, hapşırık gibi diğer rinit bulgularına etkisi yoktur. Nazal mukoza ödemi tekrarlayabileceği için 10 günden fazla kullanılmamalıdır. Kromonlar etki süreleri kısa olduğundan ve etkileri zayıf olduğundan pek tercih edilmemektedirler. Diğer bir tedavi seçeneği de immünoterapidir (ilerde ayrıntılı anlatılacaktır)⁴⁶.

2.2. Astım

2.2.1. Tanım

Astım; havayollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Herhangi bir tetikleyici etkene maruz kalma sonucu solunum yollarında oluşan aşırı duyarlılık zemininde hışıltı, öksürük, nefes darlığı, göğüste sıkışma ve ağrı gibi klinik bulgulara neden olur.

Polenler, ev tozu akarları, mantar sporları, hayvan tüyleri, hamam böceği, enfeksiyon, sigara dumanı, koku, egzersiz gibi etkenler astım semptomların oluşmasını veya şiddetlenmesine yol açabilir. Astımın en önemli özelliği ataklarla seyretmesidir ⁴⁸.

2.2.2. İnsidans

Dünya çapında 130 milyon insanın astım tanısı mevcuttur. Astım; gelişmiş ülkelerde (örneğin; ABD, Büyük Britanya, Avustralya, Yeni Zelanda) gelişmekte olan ülkelere göre 8-10 kat daha fazla görülmektedir ⁴⁹.

Çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalığı bronşiyal astımdır ⁵⁰.

Astım nedeniyle dünyada yılda yaklaşık 250.000 kişinin hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir ⁵¹.

Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda, astım sıklığının %2.8-%14.5 arasında değiştiği gösterilmiştir ^{52,22}.

Astım çocukluk çağının en sık rastlanan kronik hastalığıdır. Prevalans; ülke, ırk, cinsiyet, coğrafi bölge ve çevresel etkenlere göre değişir. Özellikle gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı giderek artmaktadır ⁵³.

Artan sanayileşme, hava kirliliği, çocukluk çağı enfeksiyonları, sigara dumanı, beslenme alışkanlıkları ve alerjenler gibi çevresel faktörler astım prevalansını etkileyen unsurlardır ^{54,24}.

2.2.3. Patogenez

Astımda hava yolu obstrüksiyonu, birçok patolojik olayın sonucudur. Küçük hava yollarının lümenini çevreleyen düz kaslar bronkokonstriksiyon olduğunda hava akışını kısıtlar. Mast hücreleri, eozinofiller, T ve B lenfositler, nötrofiller, alveolar makrofajlar, dentritik epitelyal hücreler enflamatuvar süreç başlatırlar. Proalerjik, proenflamatuvar

sitokinler ve kemokinler üreten yardımcı T lenfositleri ve diğer bağışıklık hücreleri bu enflamatuvar sürece aracılık eder. Enflamatuvar süreçte solunum yollarında inflamasyon, ödem, bazal membran kalınlaşması, subepitelyal kollajen birikimi, bronkokonstriksiyon ve mukus hipersekresyonuna neden olabilir ⁵⁵.

2.2.4. Astımın risk faktörleri

Çevresel ve kişisel faktörler arasındaki etkileşimler, hava akışını sınırlayarak ve hava yollarında bronkospazm, mukozal ödem ve mukus tıkaçları şeklinde fonksiyonel ve yapısal değişikliklere neden olur ve solunum yolu inflamasyonuna yol açar ⁵⁶.

Kişisel faktörler

Genetik

Ebeveynde astım öyküsü varlığı astım görülme riskini arttırmaktadır ⁵⁷.

Yalnızca bireye ait genetik özellikler dikkate alındığında astım görülme olasılığı %5-20 iken, anne veya babadan birinin astımlı olması durumunda çocukta astım görülme riski yüzde 20-30'a yükselmekte, anne ve babanın her ikisinin astımlı olması durumunda ise bu risk yüzde 60-70'lere ulaşmaktadır ⁵⁸.

Benzer çevresel koşullarda yaşayan tek yumurta ve çift yumurta ikizlerinin izlendiği çalışmalarda tek yumurta ikizlerinde astım oranı daha yüksek bulunmuş ⁵⁹.

Cinsiyet

Çocukluk döneminde astım erkeklerde daha fazla görülür. Kadınlarda görülme sıklığı ergenlikte artmaya başlar ve erken yetişkinlik döneminde kadın ve erkeklerde astım görülme sıklığı yaklaşık olarak eşittir. 40 yaşına gelindiğinde kadınlar erkeklerin önüne geçer ⁶⁰.

Obezite

Obezite, astım için bir risk faktörüdür. Obezite ve astım arasındaki ilişki biyolojik, fizyolojik ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimlerinden kaynaklanmaktadır. Obez ve astım birlikteliği olan hastalarda astım semptomları daha şiddetli olur ve tedavisi ve hastalığın kontrolü zordur ⁶¹.

Astımlı obez hastalarda sıklıkla uyku apne sendromu, gastroözofageal reflü, metabolik sendrom ve depresyon gibi çoklu komorbiteler bulunur. Bu komorbiteler astımın tedavisi ve kontrolünü zorlaştırabilir ⁶².

Atopi

Atopi kişinin herhangi bir alerjene maruz kaldıktan sonra o alerjene spesifik Ig E antikor üretmesi olarak tanımlanmaktadır ⁶³.

Yapılan çalışmalarda astım ile atopi varlığı, ailede atopi hikâyesi, Ig E düzeyi arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür ^{64,65}.

Atopi astım için yaşa bağımlı bir risk faktörüdür. Özellikle üç yaşın altındaki çocuklarda atopi, ileri yaşta astım için en önemli risk faktörüdür ⁶⁶.

Çevresel faktörler

Alerjenler

İç ve dış ortamdaki alerjenler, astımı ve alerjisi olan çocukların, özellikle üç yaşından büyük çocukların yüzde 80'inde astım için önemli bir tetikleyici faktördür. Bunlar ev tozu akarı, hamam böceği, evcil hayvan tüyleri, polen gibi alerjenlerdir ⁶⁷.

Enfeksiyon

Viral solunum yolu enfeksiyonları, özellikle solunum sinsityal virüsü (RSV) ve rinovirüs (RV), bebeklerde ve küçük çocuklarda hırıltılı solunumun en yaygın nedenleridir ve astım gelişimi üzerinde önemli etkileri vardır. Ayrıca viral enfeksiyonlar, astımı olan çocuklarda ve yetişkinlerde hırıltı ve astım alevlenmelerinin en yaygın nedenleridir ⁶⁸.

Sigara

Gebelikte annenin sigara içmesi doğacak çocuğun ilerde astıma yakalanma riskini artırmaktadır ⁶⁹.

Bir çalışmada sigara içen astım hastalarında sigara içmeyen astım hastalarına göre semptomların daha şiddetli olduğu belirtilmiştir ⁷⁰.

Diyet

Anne sütü ile 4 aydan daha kısa süreli beslenme veya 4 aydan önce formül mamaların diyetine girmesi, alerjik hastalık riskini arttırdığını düşünülmektedir ²¹.

Devereux ve Seaton fastfood ağırlıklı beslenmenin astım ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir ⁷¹.

2.2.5. Klinik

Astımda klinik, solunum yollarında obstrüksiyonun varlığına göre değişkenlik gösterir. Obstrüksiyon varlığında aşağıdaki tüm bulguları gösterebilir. Ancak bu bulguları yapan başka hastalıklar da mevcuttur. Burada unutulmaması gereken astımda görülen bulguların tekrarlayıcı olup nöbetler halinde gelmesi, şikayetlerin daha çok gece uyumadan önce veya sabaha doğru olması, mevsimsel değişkenlik göstermesi ve kliniğin kendiliğinden veya ilaçlarla düzelmesidir ⁷².

2.2.6. Bulgular ve semptomlar

- Wheezing: Hava akımı türbülansının ürettiği genelde expiryum sırasında duyulan ıslık sesi astımın en sık görülen semptomlarından biridir.
- Öksürük
- Egzersizle tetiklenen öksürük
- Nefes darlığı
- Göğüste sıkışma hissi ⁴⁹

2.2.7. Astım ağırlığının sınıflandırılması

Astımı tedavi etmeden önce hastalığın kliniğine göre sınıflandırmak gerekir. Çünkü ağırlık sınıfına göre tedavi düzenlenmektedir ⁷³.

Hastaların semptomlarının sıklığına ve şiddetine, atak sayısına, solunum fonksiyon testine göre sınıflaması yapılmıştır ⁷⁴. (Tablo 1)

1.Tablo. Astımın ağırlık sınıflaması.
İntermittan astım
Haftada <1 semptom
Kısa süreli ataklar
Gece semptomlarının ayda <2 olması
FEV1 veya PEF beklenenin %80' in üstündeyse
PEF veya FEV1 değişkenliği %20' in altındaysa
Hafif persistan astım
Semptomlar >1/hafta, ama <1/gün
Atakların aktiviteyi ve uykuyu etkilemesi
Gece semptomları ayda >2 olması
FEV1 veya PEF beklenenin %80' in üstündeyse
PEF veya FEV1 değişkenliği %20-30' un altındaysa

Orta persistan astım
Semptomlar her gün
Atakların aktiviteyi ve uykuyu etkilemesi
Gece semptomları haftada >1 olması
Her gün kısa etkili inhale Beta mimetik kullanım ihtiyacı
FEV1 veya PEF beklenenin %60-80
PEF veya FEV1 değişkenliği %20-30' un üstündeyse
Ağır persistan astım
Semptomlar her gün
Sık atak geçirme
Sık gece semptomları
Fiziksel aktivitede kısıtlanma var
FEV1 veya PEF beklenenin %60' ın altında
PEF veya FEV1 değişkenliği %30' un üstündeyse

2.2.8. Tanı

Klinik tanı

Anamnez

Astım tanısında anamnez çok önemlidir. Ataklar halinde gelen ve tekrarlayan öksürük; ağlama, gülme, efor veya koku gibi tetikleyicilerle olan hışıltı ve öksürük; anne ve babada astım öyküsü sorgulanmalıdır ⁵⁷.

Fizik muayene

Akut astımı olan hastalarda daha çok nefes darlığı, hışıltı, öksürük ve zorlu solunum görülür. Hışıltı genelde expiryumda duyulur. Hem inspiyum hem expiryumda duyuluyorsa hasta ağır ataktadır demektir. Eğer hışıltı hiç duyulmuyorsa veya sessiz akciğer varsa hastanın çok kötü olduğunu ve solunum arresti olabileceğini göstermektedir. Bu dönemde hastalar uykuya meyilli veya konfüze olabilirler. Bradikardi gibi bulgular görülebilir ⁷⁵.

Tanı ve takipte kullanılan testler

Solunum fonksiyon testleri

Astım değişken ekspiratuvar hava akımı sınırlaması ile karakterizedir. Zorlu ekspiratuvar akım birinci saniye (FEV1) ölçümü zorlu yapılan bir expiryumun birinci saniyesinde atılan hava miktarıdır. Obstrüktif akciğer hastalıkları dışındaki bazı hastalıklarda da FEV1 düşer. Bu nedenle hava yolu obstrüksiyonu göstergesi olarak FEV1'in FVC'ye oranının

(FEV1/FVC) alınması daha doğru olur. Bu oran %80 (çocuklarda daha çok %90'ın üstündedir) 'in üzerindedir. Bu oranın düşük olması astım lehinedir. PEFmetre ile ölçülen PEF ise ekspiratuar tepe akım hızıdır, astım olgularında düşmesi beklenir. Solunum fonksiyon testlerinin normal olması tanıyı ekarte ettirmez ⁷⁶.

PEF ölçümü

Bu yöntem bronkodilatöre yanıtı doruk akım hızı (PEF) ile değerlendirir. Sabah ve akşam PEF değerleri ayrı ayrı ölçülür. Günlük değişkenlik oranı > %20 (bronkodilatör kullananda >%10) ise bu bulgu astım tanısını destekler özelliktedir ⁷⁷.

Alerjinin değerlendirilmesi

Deri prick testi atopiyi göstermek amaçlı sıklıkla kullanılan bir metottur. Deri prick testi sayesinde kişinin duyarlı olduğu alerjenler saptanıp, bu alerjenlerle teması engellenir ve buna bağlı olarak medikal tedavisi düzenlenmektedir ⁷⁸.

Birçok çalışmada astımda eozinofil sayısının ve Ig E'nin yüksek olduğu görülmüştür ⁷⁹.

Hava yolu aşırı duyarlılığının ölçülmesi

Egzersiz ile yapılan bronşprovakasyon testi, metakolin ve histamin ile yapılan bronşprovakasyon testine göre astım tanısını koymada daha özgündür. Özellikle egzersiz ile artan hışıltı ve öksürük atakları astım tanısını koymada çok yardımcıdır ⁷⁷.

2.2.9. Astım kontrol düzeyi

Hastalarda ilk olarak tedavi astım şiddetine göre başlanır. Astım tedavisinin devamı kontrol düzeyine göre planlanır ⁴⁸. Astım kontrolü tablo 2'de ⁸⁰ verilmiştir.

2.Tablo. Astımda kontrol düzeyleri ⁸¹.			
Özellik	Kontrol altında	Kısmen kontrol altında	Kontrol altında değil
Gündüz semptomları	Haftada 2 kez veya daha az/yok	Haftada 2 kezden fazla	Kısmen kontrol altında olan astımın 3 veya daha fazla özelliğinin bir hafta içinde bulunması
Aktivite kısıtlanması	Yok	Varsa	
Gece semptomları veya uyanmaları	Yok	Varsa	
Semptom giderici ilaç gereksinimi	Haftada 2 kez veya daha az/yok	Haftada 2 kez den fazla	

2.2.10. Astım tedavisi ve izlemi

Çocuklarda astım tanısını koymadan önce anamnezi ayrıntılı alıp benzer bulguları yapabilecek hastalıkları ekarte etmek önemlidir. Astım tedavisindeki amaç; semptomları, atak sıklığını azaltmak, gece semptomlarını ortadan kaldırmak, ilaç ihtiyacını azaltmak (böylelikle ilaç yan etkilerinin de önüne geçmek), egzersiz kısıtlılığını önlemektir⁷³.

Akut atak tedavi

Astım atağı, solunum yolu obstrüksiyonu sonucu olarak astım semptomlarının ani ve ilerleyici olarak ortaya çıkmasına denir. Solunum yolu obstrüksiyonu sonucu azalan hava akım hızı spirometre veya PEFmetre (expiryum zirve akım ölçeri) hızı ölçeri ile ölçülebilir. Ayrıca atak şiddetini belirlemek için FEV1 (birinci saniyedeki zorlu expiryum hacmi), SaO2 (oksimetre ile ölçülen oksijen satürasyonu) ve PEF (expiryum zirve akım hızı) değerinden yararlanır⁴⁸.

Astım atağını tetikleyenler, tetikleyicilere maruz kalma ve astım tedavisinin yetersiz olması gibi nedenlerdir⁷⁴.

Astım atakları hafif veya yaşamı tehdit edecek kadar şiddette olabilir. Daha önce entübasyon gerektirecek kadar solunum sıkıntısı yaşamak, son bir yıl içinde astım atak ile ≥ 2 kez acil servise ve hastaneye yatış öyküsü olması, son bir yıl oral glukokortikoid tedavisi alıyor veya tedaviyi yeni bırakmış olmak, inhale glukokortikoid tedavisi almıyor olmak, sedatif kullanmayı gerektirecek psikiyatrik bozukluğu olmak, atak şiddetini ve semptomlarını algılayabilecek düzeyde olmamak, düşük sosyoekonomik düzey, komorbid hastalığı olan (kardiyovasküler hastalık veya kronik akciğer hastalıkları gibi), inhale hızlı etkili B2 agonist tedavisini çok sık ihtiyaç duyuyor olmak, astımın uzun süreli tedavisinde uyumsuz olmak ağır astım atağı için risk faktörüdür⁷².

Atak ile hastaneye başvuran hastalardan hızlı bir şekilde kısa bir öykü alınmalı ve daha sonra fizik muayenesi yapılmalıdır. Tetikleyici faktör, kullanmakta olduğu ilaç ve dozları, eşlik eden hastalıklar ve en son olan astım atağın şiddeti sorgulanmalıdır^{81,82}.

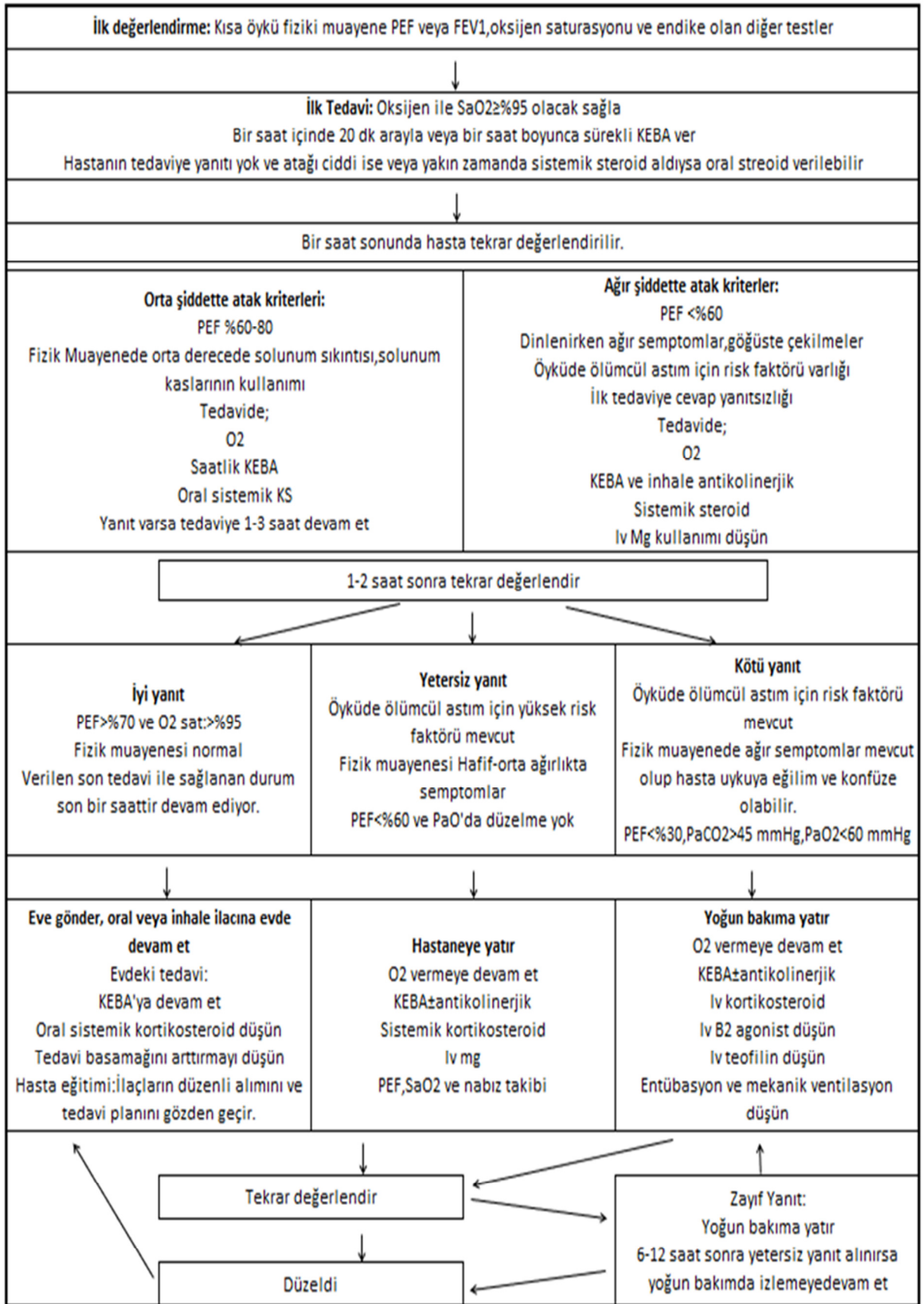
Astım atak tedavisinde yine hızlıca atak şiddetini belirlemek gerekir. Çünkü atak şiddeti tedavi planımızı belirlemede büyük önem taşır. Atak şiddetine göre sınıflama 3 numaralı tabloda verilmiştir⁴⁸.

3.Tablo. Atak şiddetinin belirlenmesinde yararlanılan kriterler

	Hafif	Orta	Ağır	Solunum yetmezliği - Solunum Durması
Nefes Darlığı	Yürürken nefes darlığı olur Yatabilir	Konuşurken nefes darlığı olur Kısa süreli ağlama olabilir Beslenme zorlaşır Oturmayı tercih eder	Dinlenirken nefes darlığı olur Çocukların beslenmesi azalır Öne doğru eğilirler	
Konuşma	Uzun cümle kurabilir	Kısa cümleler kullanır	Kendini Sözcüklerle ifade edebilir.	
Bilinç	Ajite olabilir	Genellikle ajite	Genellikle ajite	Uykulu veya konfüze
Solunum Sayısı	Artmış	Artmış	Artmış	
Yardımcı solunum kasları ve suprasternal çekilmeler	Genellikle yok	Genellikle var	Genellikle var	Paradoksik torako-abdominal hareket
Vizing	Ekspiryum sonunda	Ekspiryum boyunca	İnspiryum ve ekspiryum boyunca	Vizing yok, Sessiz akciğer
Nabız/dak	<100	100-120	>120	Bradikardi
Paradox nabız	Yok <10 mm Hg	Olabilir 10-25 mm Hg	Sıklıkla var >25 mm Hg (erişkin) 20-40 mm Hg (çocuk)	Olmaması solunum kaslarının yorgunluğunu gösterir
PEF İlk bronkodilatörden sonra en iyi değer in yüzdesi	>%80	%60-80	<%60 (<100 L/dk. ,erişkin) veya Bronkodilatöre yanıt < 2 saat	
PaO2 ve/veya PaCO2	Normal Genellikle gerekmez <45 mm Hg	>60 mm Hg <45 mm Hg	>60 mm Hg Siyanoz olabilir <45 mm Hg Solunum yetmezliği olabilir	
SaO2 (Oda havasında)	>%95	%91-95	<%90	

Astım atağı ve tedavi yönetimi şekil 2’de verilmiştir ⁸². Atak şiddetlenmeden tedaviye erken dönemde başlamak (yani daha evdeyken başlamak) çok önemlidir. Bu yüzden hastalara hangi astım belirtilerinde hangi ilaçları hangi dozda kullanmaları gerektiği ve hangi şartlarda hastaneye başvurması gerektiği yazılı bir şekilde verilmelidir. Hasta evde yaptığı tedaviye yanıt alamazsa hastaneye başvurmalıdır ⁸².

Çocuklarda atak şiddetini belirlemek güçtür. Çocuklarda astım atak tablosunun solunum yetmezliğine yol açma olasılığı çok fazladır. Bu çocukların anatomik fizyolojik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Küçük çocuklarda ilk atak tedavi sonrası devam eden Spo2 düşüklüğü (<%92) hastaneye yatırılmayı gerektirir. Orta ve ağır astımataklarında solunum yetmezliği düşünülüyorsa hastalardan arteriyel ve kapiller kan gazı alınmalıdır. Ventilasyonu en iyi gösteren PCO2 olsa da; PCO2 normal olup klinik kötü olan hastalarda kliniğe göre hastaların tedavi planı yapılmalıdır ⁴⁸.



2.Şekil. Astım atak yönetimi.

Oksijen

O₂ saturasyonu %94-98 olacak şekilde nazal kanül veya maske ile oksijen verilip hastayı hipoksiden korumak gerekmektedir⁸³.

İnhale kısa etkili B2 agonistler

Hastalarımızda astım semptomları başladığında hemen ilk bir saat içinde inhale kısa etkili B2 agonist (KEBA) verilmelidir. Hastalar 20 dk. ara ile 3 kez 2 şer puff olacak şekilde KEBA tedavisi almalıdır. Bir saat sonra tedaviye yanıt görülmezse hasta acile başvurmaktadır⁷⁶.

KEBA aracı huni veya nebül ile verilebilir. Ama ağır astım ataklarında nebül ile verilmesi tercih edilmelidir⁸⁴. İntravenöz yoldan verilen β 2 agonist ajanlarının daha etkin olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır⁸⁵.

İbratropiyum bromid

Astım atağında etkinliği KEBA kadar iyi olmadığı için KEBA ile birlikte kullanımı önerilmektedir⁸⁶.

Sistemik kortikosteroidler

Acil serviste orta ve ağır astım ataklarında sistemik kortikosteroid verilmelidir. Çünkü kortikosteroidler solunum yollarındaki obstrüksiyonun daha hızlı düzelmesini sağlar. Aynı zamanda atak tekrarını önler ve hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastalarda ise hastanede kalış süresini azaltır⁷².

Prednizolon tedavisi 0.5-2 mg/kg/gün olacak şekilde astım ataklarında 3-5 günlük verilebilir. İv kortikosteroid tedavisinin oral kortikosteroid tedavisine üstünlüğü yoktur. Bir haftadan az kullanımlarda ise azaltarak kesmeye gerek yoktur. Steroid tedavisi direk kesilebilir⁸⁷.

İv magnezyum sülfat

Magnezyum sülfat atak tedavisinde rutin önerilmez. Ancak hayatı tehdit eden astım atakta olan ve diğer tedavilere cevap vermeyen hastalarda 25-100 mg/doz (max doz: 2000 mg/doz) magnezyum sülfat 20 dakikadan uzun iv infüzyonla tedaviye yardımcı olarak verilebilir. Magnezyum sülfatın hızlı bronkodilatör etkisi ve hafif antienflamatuar etkisi vardır⁷².

Hastayı eve gönderirken inhale KEBA, oral sistemik ve inhale kortikosteroidde devam ettirilmelidir. Hastayı eğitmeli ve tedavi planını tekrar gözden geçirmeli ve yakın tarihe randevu verilip hasta yakın takip edilmelidir⁸².

Astımın uzun süreli tedavisi

Eğitim

Astımlı çocuklar ve aileleri hastalık hakkında bilgilendirilmeli, endişe ve korkuları giderilmelidir. Tedavi planı ayrıntılı bir şekilde anlatılmalıdır. Astım tetikleyicilerden kaçınma, uzun süreli astım tedavisi (her gün alması gereken ilaçları), sadece atak sırasında alması gereken tedavisi, tedaviye uyum göstermezse ne gibi komplikasyonların ortaya çıkabileceğinin öğretilmesi gerekmektedir. Aracı huni kullanımı veya nebül tedavisi eğitimi verilmelidir. Astım atak hareket planı hazırlanarak hastaya verilmelidir ⁴⁸.

Tetikleyicilerden kaçınma

Astım tetikleyici faktörlerin tanımlanması ve maruziyetin azaltılması gerekir. Ev tozu alerjisi olanlar evi her gün havalandırmalı, ev nem oranını %40'ın altında tutmalı, evde kumaş döşemeli eşyalar tercih edilmemeli, maske ile temizlik yapılmalı, haftada en az bir kez ev elektrik süpürgesi ile temizlenmeli ve yatak örtüleri 60 derecenin üzerinde yıkanmalı, evdeki tüylü oyuncaklar kaldırılmalı, özellikle yatak odası olmak üzere evde halılar kaldırılmalıdır. Polen alerjisi olanlar, polenin yayılma döneminde açık havada dolaşmaması, çıkacaksa da dış ortamda maske ve gözlük ile dolaşması ve eve gelince duş alınıp elbiselerini değiştirmesi önerilir. Astımlı hastalar ve astımlı çocuğu olan anne babalar kesinlikle sigara içmemeli, astımlı hastalar sigara dumanından kaçınmalıdır. Hastalar her yıl yılda bir kez grip aşısı olmalıdır ⁸⁸.

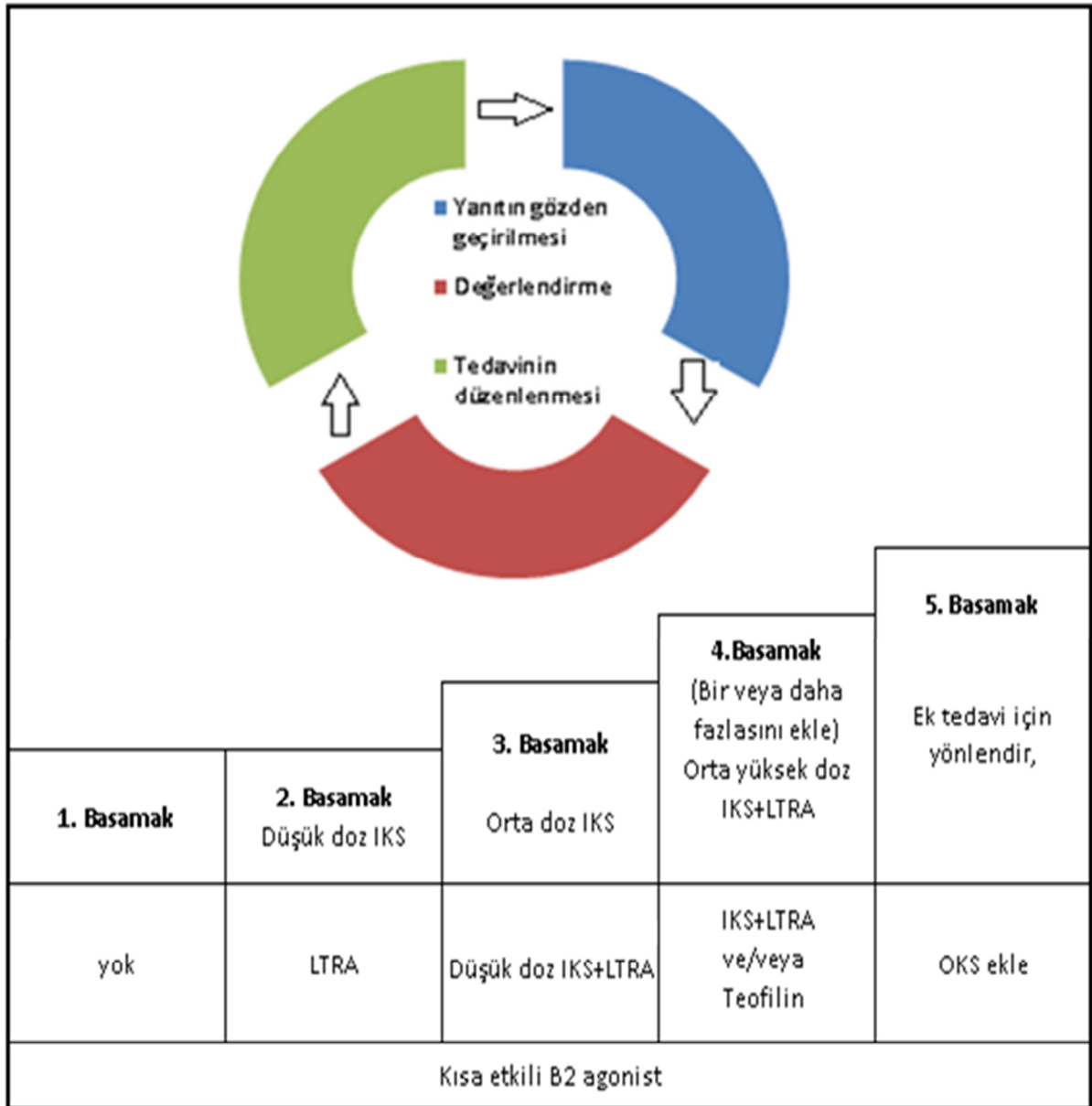
Uzun süreli tedavi

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar rahatlatıcı ve koruyucu olmak üzere ikiye ayrılır. Koruyucu ilaçlar hergün kullanılan ve klinik kontrolü sağlayan ilaçlardır. Bu grup içinde; inhale ve sistemik kortikosteroidler, uzun etkili B2 agonistler, lökotrien antagonistleri, yavaş salımlı teofilinler, kromonlar ve anti Ig E bulunmaktadır. Rahatlatıcı ilaçlar ise semptomların ortaya çıktığı zamanlar geçici olarak kullandığımız ilaçlardır. Bu grupta ise; hızlı etkili B2 agonistler, inhale antikolinergikler, kısa etkili teofilin ve sistemik kortikosteroidler yer alır ⁷².

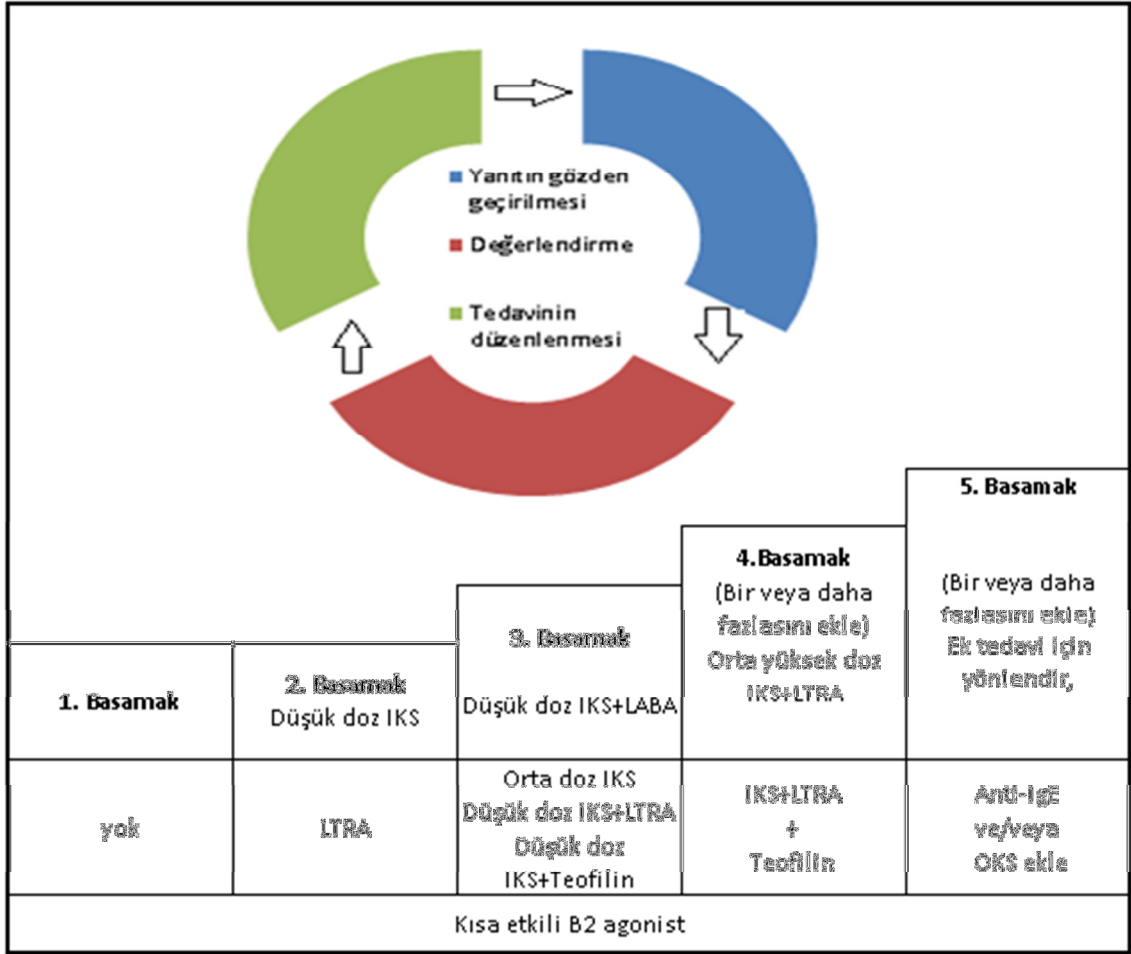
Astımın uzun süreli tedavisinde basamak tedavisi uygulanır. Hastalık kontrol altındaysa basamak düşülüp, kontrol altında değilse hastanın tekrar tedaviye uyumu, inhalasyon tekniği, tetikleyici faktör olup olmadığı gözden geçirilip gerekirse basamak yükseltilir. Çocuklarda basamak tedavisi 5 yaş esas alınarak düzenlenmiştir ⁴⁸. GINA ⁸⁹ rehberine göre

basamak tedavileri kısaca şekillerle gösterilmiştir (3.Şekil, 4.Şekil). Beş yaşından küçük çocuklarda LABA tedavisi yeterince bu konu ile ilgili çalışma olmadığı için önerilmemektedir. Aynı zamanda bu grup hastada tedavide anti IgE tedavisi yer almamaktadır.

Çocuklarda basamak tedavisinde üçüncü basamak ve sonrasında hastaların artık astım uzmanları tarafından takip edilmesi önerilmektedir ⁸⁹.



3.Şekil. Beş yaş altı çocuklarda astım basamak tedavisi.



4.Şekil. Beş yaş ve üstü çocuklar için astım basamak tedavisi.

İnhale kortikosteroidler

İnhale kortikosteroidler (IKS) her yaş grubunda astım tedavisinde kontrol edici ilaç olarak ilk seçilecek ilaçtır. Yapılan bir çalışmada düşük doz (<800 mcg/gün) inhale steroid tedavisi alan hastalarda kemik dansitesi açısından bu tedaviyi almayan grup ile arasında bir fark olmadığı görülmüştür. Yüksek doz kortikosteroid kullanan hastalar kemik dansitesi açısından yakın takip edilmelidir ⁹⁰.

Lökotrien reseptör antagonistleri

Bilinen LTRA'lerden bazıları montelukast, pranlukast ve zafirlukasttır. Astımın kontrol edici tedavisinde IKS kullanamayan hastalarda alternatif olarak veya IKS ile kombine olarak kullanılır. En yaygın bulunan LTRA olan montelukast 2-6 yaş arasında 4 mg/gün, 6-14 yaş arasında 5 mg/gün, 15 yaş üzerinde 10 mg/gün tek doz şeklinde kullanılması önerilir ⁹¹.

Uzun etkili inhale bronkodilatörler

Uzun etkili β_2 agonistler astımın kontrol edici ilaçlar arasında antienflamatuar ilaçlara ek olarak kullanılır. Etki süreleri 12 saattir ⁹².

Tek başlarına kontrol edici ilaç olarak kullanılmazlar. Beş yaşından küçük çocuklarda güvenilirlikleri tartışmalı olduğundan kullanımı önerilmemektedir ⁴⁸.

Teofilin

Terapötik doz ile toksik doz birbirine çok yakındır. Bu yüzden ilacın dozunu ayarlamak için çok dikkatli olunmalıdır ⁷³.

Anti IgE (omalizumab)

Omalizumab serumdaki Ig E molekülüne bağlanıp yok ederek etki eden bir ilaçtır. Bu tedavi total serum IgE düzeyi 30-700 IU/mL arasında olup ağır derecede şiddetli alerjik astımlı hastalara önerilmektedir. Dezavantajı tedavi maliyeti çok yüksektir ⁹³.

2.3. Alerjen spesifik immünoterapi (SIT)

İmmünoterapi alerjen hastalıklarda doğal seyri değiştirebilen tek tedavidir. Amaç yavaş yavaş artan dozlarda hastaya alerjen verilerek ve hasta tekrar o alerjenle karşılaştığında bireyde oluşan semptomları önlemektir². Venom alerjisi, alerjik astım ve rinokonjuktivitte uygulanmaktadır⁹⁴. İmmünoterapi atopik dermatitte de kullanılabilir, ama bununla ilgili az çalışma mevcuttur⁹⁵.

İmmünoterapinin alerjik semptomları ve ilaç kullanım ihtiyacını azalttığı, monosensitize hastalarda yeni duyarlanma gelişimini ve alerjik rinitli hastalarda da astım gelişimini önlediği gösteren çalışmalar mevcuttur^{3,4}. Abramson ve arkadaşlarının⁹⁶ 2010' da yayınladıkları yayında 88 çalışma ele alınmış. Hastaların üçte birinde İT ile astım semptomlarının kötüleşmesinin önlediği, dörtte birinde ise ilaç artırma ihtiyacına gerek kalmadığı sonucuna varılmıştır.

İmmünoterapi uygulama yöntemi olarak en sık SCIT (subkutan immünoterapi) ve SLİT (sublingual immünoterapi) kullanılır⁹⁷.

2.3.1. Alerjen spesifik immünoterapinin etki mekanizmaları

SCIT'in etki mekanizması ile ilgili yapılan çalışmalarda T-immun yanıtın Th2 immun yanıtın Th1 immun yanıtıya kaydığı görülür⁹⁸. Ayrıca SCIT'in eozinofil ve mast hücre gibi proinflamatuvar hücrelerin sayısını ve aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir⁹⁹. SCIT alerjen spesifik Ig E düzeyindeki artışı baskılayarak ve spesifik Ig G4 düzeyini artırarak etki gösterir^{100,101}.

B hücreler üzerlerinde bulunan CD23 reseptörü yardımı ile alerjen ile bağlanmış Ig E molekülünü içine alır ve alerjeni işleyip epitoplarnı T hücrelerine sunar. Bunun sonucu olarak T hücre aktivasyonu oluşur⁹⁷. Nouri –Aria¹⁰¹ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SCIT ile tedavi olmuş alerjik rinitli hastalarda allerjen ile bağlanmış Ig E moleküllerinin B hücrelere bağlanmasının baskılanmış olduğu gösterilmiştir.

Ayrıca SCIT uygulamasından sonra CD4+ ve CD25+ T hücrelerinin IL-10 ve TGF-beta salgıladıkları ve bu salgıladıkları sitokinlerle T hücre proliferasyonunu baskıladıkları gösterilmiştir⁹⁸.

2.3.2. SIT'in kısa ve uzun süre koruyucu etkisi

SIT'in etkisinin tedavinin kesilmesinden sonra da devam ettiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Alerjik rinit bulgularında uzun bir klinik iyileşme dönemi görülür ¹⁰². Eng ve arkadaşlarının yaptığı bir prospektif çalışmada hastalar immünoterapiden 12 yıl sonra tekrar değerlendirilmiştir. Hastaların immünoterapiden gördüğü klinik iyileşmenin ve yeni duyarlanmadaki azalmanın devam ettiği görülmüştür ¹⁰³.

Başka bir randomize kontrollü çalışmada rinokonjunktivit tanılı hastalara uygulanan SCIT tedavisinden 7 yıl sonra hastalar yeniden değerlendirilmiş olup değerlendirmede yeni duyarlanma ve astım gelişimindeki azalmanın devam ettiği görülmüştür ¹⁰⁴. Bunların aksine başka bir çalışmada alerjik astım tanılı 40 kişi çalışmaya alınmış. Ve immünoterapi sonrası 3 yıl boyunca çalışmaya alınanların %50 sinde semptomların tekrarladığı görülmüştür ¹⁰⁵.

Başka yapılan bir çalışmada dokuz uluslararası yayın araştırılmış. SIT'in semptom, ilaç ve kombine semptom ve ilaç skorlarında klinik olarak kısa vadeli iyileşmeler elde etmede etkili olduğu ancak semptom skorlarının iyileştirilmesinde daha uzun vadeli etkinliği hakkında sınırlı kanıtın olduğu sonucuna varılmıştır ¹⁰⁶.

2.3.3. SIT'in yeni duyarlanma üzerindeki etkisi

SIT tarafından yeni duyarlılıkların önlenmesi konusu birçok çalışmada ele alınmıştır. Des Roches ve arkadaşları çalışmalarında ev tozu akarı ile monosensitize olan ve SCIT alan 22 çocuk ve kontrol grubu başka 22 çocuğu 3 yıl boyunca takibe almıştır. Çalışmanın sonucunda SCIT alan 22 çocuğun 10 'unda yeni duyarlanma görülürken kontrol grubunda tüm hastalarda bir veya daha fazla yeni duyarlanma görülmüş ¹⁰⁷.

Bir diğer çalışmada ev tozu akarlarına monosensitize 134 çocuk çalışmaya alınmış. Bunların 69'u SCIT alan, kalan 54 hasta ise ilaç tedavisi alan hastalarmış. SCIT 3 yıl uygulanmış ve hastalar 6 yıl takip edilmiş. Çalışmanın sonucunda 69 SCIT alan hastanın 52'si ve 54 kontrol grubun 18'i yeni duyarlanma göstermemiş ⁶.

Retrospektif yapılan büyük bir çalışmada 4 yıl SCIT ile tedavi edilen ve 3 yıl daha takip edilen 7182 ve aynı dönemde sadece ilaç ile tedavi edilen 1214 kontrol grubu monosensitize hasta çalışmaya alınmış. Çalışmanın sonucunda 4 yıl sonra SCIT alanların

% 23.7'si; kontrol grubun %68 i yeni duyarlanma gösterirken 7 yıl sonra SCIT alanların %26.9'u ve kontrol grubun %76.7 si yeni duyarlanma göstermiştir ⁷.

2.3.4. Alerjen spesifik immünoterapi endikasyonları

Öncelikle semptomlardan sorumlu alerjene spesifik IgE antikorun serum ölçümü ve/veya deri testi ile varlığının gösterilmesi gerekir. Bu koşula ek olarak aşağıdaki parametrelerden en az birisinin varlığı durumunda immünoterapiye başlanması düşünülebilir.

- Alerjiden kaçınma ve uygun ilaç tedavisine rağmen istenilen yanıtın alınamaması,
- Farmakolojik tedaviye bağlı önemli yan etki görülmesi
- Uzun dönem ilaç kullanımından kaçınılmak istenmesi,
- Alerjik rinit ve astımın birlikte bulunması ⁹⁵

2.3.5. Alerjen spesifik immünoterapi kontrendikasyonları

Hasta belirti ve semptomları bildiremeyecek kadar zihinsel ve fiziksel olarak yetersizse bu hastalar immünoterapi açısından uyumsuzdur. Ayrıca eğer hastanın kontrol altına alınmamış astım, aritmi, kontrolsüz hipertansiyon gibi hastalıkları varsa immünoterapiye bağlı alerjik reaksiyon geliştiğinde bu hastalarda ölüm riski fazladır. Bu nedenle bu hastalarda immünoterapi yerine alternatif tedaviler tercih edilmelidir. Beta bloker ve ACE (Anjiotensin dönüştürücü enzim) inhibitörü kullanan hastalarda hem alerjik reaksiyon riskini hem de tedaviye dirençli anafilaksi riskini arttırdığından bu hastalarda immünoterapi vermeden önce kar-zarar ilişkisini göz önüne almak gerekir ⁹⁵.

Beş yaşından küçük çocuklara çok gerekli olmadıkça immünoterapi önerilmemektedir ⁷³.

2.3.6. Alerjen spesifik immünoterapi yan etkiler

Lokal yan etkiler

SCIT alanlarda lokal reaksiyonlar eritem, kaşıntı ve enjeksiyon bölgesinde şişlik olarak ve SLIT alanlarda ise orofaringeal kaşıntı, şişme olabilir. Lokal reaksiyonların %82 sini SCIT alan hastalar, % 75'ini SLIT alan hastalar oluşturur ^{95,108}.

SLİT de genelde lokal yan etkiler görülür ve bunlar hafiftir. Bu etkiler genellikle kendiliğinden geçmekte ve tedavinin kesilmesini gerektirmemektedir. Bilinen yan etkiler oral ya da sublingual kaşınma ve nonspesifik gastrointestinal belirtilerdir (bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal) ¹⁰⁹.

Sistemik yan etkiler

SCİT 'de sistemik reaksiyonların gelişme riski SLİT' e göre daha fazladır. Astımın şiddeti, verilen alerjen dozu, yeni açılmış flakonlar, polen mevsiminde kullanılan IT, beraberinde B blokör kullanımı gibi sebepler bu riski arttıran faktörlerdir. SCİT için en önemli yan etki anafilaksidir. Yan etki görüldüğünde ise verilen doz azaltılıp ve sonrasında doz yükseltmenin yavaş yavaş yapılması gerekmektedir ⁹⁷.

Yapılan bir çalışmada da IT sonrası oluşan reaksiyonlar için polen alerjisi varlığı ve tedavinin başlangıç evresinde olması risk faktörü olarak görüldü ¹¹⁰.

SCİT ile karşılaştırıldığında SLİT ile ilişkili sistemik yan etkiler çok azdır. 2005'e kadar yayınlanan 104 SLİT çalışmasının kapsamlı bir incelemesinde, SLİT ile ilişkili sistemik reaksiyon oluşturma oranı, uygulanan dozların % 0.056'sı idi ¹⁰⁸.

SLİT ile ilişkili yan etki riski daha az olduğundan hastane dışında uygulanmasına izin verilirken, SCİT daha önemli yan etkiler yapabilme riskinden dolayı hem anafilaksiyi erken tanımak hem de acil tedavisini yapabilmek için hastane ortamında eğitilmiş ekipman tarafından yapılmasına izin verilmektedir ^{2,111}.

2.3.7. Alerjen spesifik immünoterapide kullanılan alerjen ekstraları

İmmünoterapide kullanılacak olan alerjen seçimi çok önemlidir. Hasta semptomlara yol açan ve deri testinde anlamlı pozitifliği olan alerjenle tedavi edilmelidir. Aynı zamanda bu alerjenin kaliteli ve standart alerjen ekstralarının mevcut olup olmadığı ve bu ekstraların klinik etkinliğinin objektif kanıtlarla gösterilmiş olması gerekliliği de önemlidir ¹¹².

Günümüzde kullandığımız alerjen ekstraları önceden hazırlanmış ticari ekstralar olarak mevcuttur. Bunlardan standardize olanlar ev tozu akarı, bazı ot polenleri, kedi tüyü ve arılardan ise Hymenoptera venom 'dur. Standardize olmayanlar ise alternaria ve cladosporum gibi küf mantarı alerjenleridir ⁹⁷.

2.3.8. Alerjen spesifik immünoterapide doz, uygulama yöntemleri ve süresi

İmmünoterapide uygulama yöntemi olarak en sık SCIT (subkutan immünoterapi) ve SLİT (Sublingual immünoterapi) kullanılır ⁹⁷.

Tedaviyi uygulayacak hekim hastanın immünoterapi başlama dozunu, idame dozunu ve immünoterapi tedavi programını belirlemelidir. Başlangıç dozu idame dozun 1000-10000 kat azaltılmış miktarda olur. Bu miktar hastanın hassaslığına göre değişir. Bir standardize alerjen ekstrakt için idame doz genellikle 500-2000 alerjen ünite olarak belirlenir. Standardize olmayan ekstraktlar için ise idame doz 3000-5000 protein nitrojen ünite olarak önerilir. İmmünoterapinin tedavisi doz yükseltme fazı ve idame doz fazı olmak üzere ikiye ayrılır. Doz yükseltme fazı konvansiyonel yöntemde 8-28 hafta arası sürer. Bu süreçte hastalar haftada 1-3 kez kontrole çağrılır ve her kontrolde doz artışı yapılır. Doz artış şeması hastanın hassaslığına göre değişmektedir. Her enjeksiyon sonrası hasta immünoterapi sonrası reaksiyonlar için hastanede 30 dk. gözlem altında tutulur. Çünkü birçok önemli sistemik reaksiyon enjeksiyondan sonra ilk 30 dk. ' da gelişir. İdame doz yan etkisi olmayan ve tedavi etkinliği olan doz anlamına gelir ⁹⁵.

Önerilen SCIT süresi üç ile beş yıllık idame tedavisidir.

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1. Hastalar ve izlem

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı tarafından en az beş yıldır alerjik rinit ve/veya astım tanısı ile izlenmekte olan ve tek alerjen duyarlılığı bulunan 5-16 yaş arasındaki 67 çocuk çalışmaya dahil edildi. Bunların 29 'u 5 yıl boyunca immünoterapi alan hastalardı. Geriye kalan 38 hasta ise sadece farmakoterapi alan kontrol grubuydu. Hastaların dosyalarından demografik verileri, tanı bilgileri, tanı yaşları, immünoterapi alanların IT alerjen çeşidi ve IT başlama yaşları açısından retrospektif olarak incelendi. Her iki gruptaki hastaların bazal ve 5 yıl sonraki medikal skor değerleri ve deri testi sonuçları dökümente edildi.

Çalışma protokolü Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurul tarafından 2019/267 proje no ile onay almıştır.

3.1.1. Çalışmaya alınma kriterleri

- Farmakoterapi grubundaki hastaların en az 5 yıldır Bilim Dalımızda alerjik rinit ve/veya astım tanısı ile takipte olması
- IT grubundaki hastaların 5 yıl süreyle SCIT tedavisi almış olması
- ≥ 5 yaş ve ≤ 16 yaş olması
- Alerjen deri prik testinde (DPT) sadece tek alerjene duyarlı olması
- Subkutan alerjen immünoterapi (SCIT) uygulanan hastalarda DPT'nin SCIT öncesi ve tedavi bitiminde yapılmış olması, SCIT uygulanmayan farmakoterapi grubundaki olgularda iki DPT arasında en az beş yıl süre olması.

3.1.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri

- Tedavi ve takip kriterlerine uyumsuzluk
- Multi –alerjen duyarlılığı
- SCIT'in halen tamamlanmamış olması
- < 5 yaş ve > 16 yaş olması
- Ağır astım tanısı olması

3.1.3. Deri testi (prick testi)

Yaygın aeroallerjenlerden (ev tozu akarı kedi ve kopek epiteli, mantar sporları, çim/hububat, yabancı ot ve ağaç poleni) oluşan standart inhalan panel [ALK-Abellò (Madrid Spain) prik test solusyonları] kullanıldı.

Her alerjen extresinden birer damla ön kol iç yüzüne damlatıldı ve prik lansetleri ile deriye nüfuz etmesi sağlandı. Pozitif kontrol olarak histamin, negatif kontrol olarak saline kullanıldı. 15 dk. sonra oluşan endürasyonun birbirini dik kesen en büyük iki çapların ortalaması kaydedildi. Derideki kabartı ≥ 3 mm ise cilt test pozitif yanıt olarak kabul edildi. Hastalar testten önceki 1 hafta kadar ilaç almamaları için uyarıldı. Bu test hastalara beş yıl arayla iki kez uygulandı.

3.1.4. Medikal skor

Her olgunun medikal skorlaması hesaplandı. Bunun için tablo 4'ten faydalanıldı. İnhalasyon budesonidin ve intranazal mometazonun günlük alınan dozuna göre puanlaması yapıldı.

4.Tablo. İnhalasyon ve intranazal kortikosteroid doz skorlaması.		
	Doz, mcg/gün	Skor
İnhalasyon budesonid	0	0
	0-200	1
	200-400	2
	400-800	3
	800-1000	4
İntranazal mometazon	0	0
	50	1
	100	2
	200	3

3.1.5. SCIT

Polikliniğimizde SCIT için alüminyum hidroksit adsorbe edilmiş standardize ekstraktlar kullanıldı. Buzdolabında +2 ile +8 derece ısıda saklanan alerjen ekstraktları (ALUTARD®SQ, SWEDEN) her uygulamadan yaklaşık 5 dakika önce buzdolabından çıkarıldı. Şişe hafifçe sallanarak içeriği homojen hale getirildi. Enjeksiyonlar kolun üst dış

kısmına, deltoid kasın alt ucuna yüzeye 45° lik açı ile subkutan olarak uygulandı ve her seferinde farklı kol tercih edildi. Enjeksiyon için bir ml PPD enjektörleri kullanıldı. Her enjeksiyonda damar içi enjeksiyon olmaması için dikkat edildi. Hastalar her immunoterapi öncesi genel sağlık durumları, yakınmaları ve bir önceki enjeksiyona ait istenmeyen reaksiyon açısından ayrıntılı olarak sorgulandı. İmmunoterapi için sağlık engeli olan hastanın iyileşme dönemine kadar doz ertelenmesi yapıldı. Bir önceki dozla ilgili sistemik ve lokal reaksiyonu olan ve iki enjeksiyon arasında belirlenen süreyi geciktiren hastalarda doz ve şema değişikliği yapıldı. Tedavi sırasında oluşan reaksiyonlar, dozla ilgili değişiklikler dosyalarına not edildi. Hastalar her enjeksiyon sonrası minimum 30 dk gözlem altında tutuldu. SİT uygulandığı süre boyunca acil müdahale ekip ve ekipmanı sürekli olarak hazır tutuldu.

Yükseltme fazı 100SQ/ml konsantrasyonda 0,1 ml doz ile başlandı ve haftalık artırılarak 16 hafta boyunca(haftada bir enjeksiyon) uygulandıktan sonra aylık enjeksiyonlardan oluşan idame fazına geçildi. İdame fazında 100.000SQ/ml konsantrasyonda maksimum doz 1ml olacak şekilde hastanın tolere edebildiği en yüksek doz uygulandı. Alerjen ekstreleri EAACI klavuzuna uygun olarak 5 yıl boyunca verildi. İmmünoterapide kullanılan alerjen ekstratların konsantrasyonları tablo 5’de verilmiştir

5.Tablo. İmmünoteapide kullanılan alerjen ekstratların konsantrasyonları.		
Flakon no	Konsantrasyon (SQ-U/mL)	Renk
1	100	Gri
2	1000	Yeşil
3	10000	Turuncu
4	100000	Kırmızı

3.1.6. Farmakolojik tedavi

SCIT alan ve almayan tüm hastalarımız semptomlarını kontrol altına almak için GINA kılavuzu¹¹³ ve EAACI¹¹⁴ alerjik rinit konsensüs raporuna göre medikal tedavi aldı.

3.2. İstatistiksel değerlendirme

Analizler, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalında IBM SPSS for Windows sürüm 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı.

Veri dağılımının normalliğini test etmek için Shapiro Wilk testleri kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, medyan (25-75. Persentiller), kategorik değişkenler sayım (yüzde) olarak ifade edildi. Gruplar arasında normal dağılmayan sürekli değişkenlerin karşılaştırılması Mann Whitney U Testi kullanılarak yapıldı.

Zamanlar arasında normal dağılmayan sürekli değişkenlerin karşılaştırılması Wilcoxon t testi kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki kategorik değişkenlerin karşılaştırmaları Yates'in ChiSquare testi ve Monte Carlo ChiSquare testi kullanılarak yapıldı.

İki taraflı P değeri $<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Tedavi öncesi dönemde SCIT ve farmakoterapi gruplarının değerlendirilmesi

4.1.1. Demografik özellikler

Çalışma grubunun demografik özelliklerine göre dağılımı tablo 6'da gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan 67 hastanın 34'ü kadın (%50.7), 33'ü erkekti (%49.3).

Hastalarımızın tanı yaş ortalaması 8 ± 2.8 yıl idi. İzole astımı olan 11 kişi (%16.4), AR tanılı 4 kişi (%6.0) ve hem AR hem de astımı olan 33 kişi (%49.3), AR+astım ve atopik dermatiti olan 17 kişi (%25.4), AR ve AD olan 2 kişi (%3.0) mevcuttu.

Çalışma hastaları 29 (%43.3) kişiden oluşan IT grubu ve 38 kişiden (%56.7) oluşan farmakoterapi grubu şeklinde iki gruba ayrıldı.

6.Tablo. Çalışma grubunun demografik özellikleri		
Özellikler	Sayı	Yüzde
Cinsiyet		
Kadın	34	50.7
Erkek	33	49.3
Toplam	67	100
Tanı		
AR	4	6
Astım	11	16.4
AR+Astım	33	49.3
AR+Astım+AD	17	25.4
AR+AD	2	3

Çalışmaya katılan tüm hastalar monosensitif. 59 kişi (%88) ev tozu alerjenine, 6 kişi (%9) ot-hububat polenine, 2 kişi (%3) ise küf mantarına duyarlıydı (7.Tablo).

7.Tablo. Çalışmamızdaki alerjen duyarlılığının dağılımı.		
İlk cilt testi sonucu	Sayı	Yüzde
Ev tozu	59	88
Ot-hububat polen	6	9
Küf mantarı	2	3

Gruplara göre hastaların Kocaeli Üniversitesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı'nda aldıkları tanı yaşı, SCIT grubunda 7.0 (5.2 - 10.0) yaş ve farmakoterapi grubunda 8.0 (6.0-10.0) yaş idi. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 8).

IT grubundaki hastalarda İT öncesi cilt testinde 27 kişi (%93.1) ev tozuna duyarlı, 2 kişi (%6.9) ot-hububat polenine duyarlı idi. Diğer grupta ise tedavi öncesi cilt testinde 32 kişi (%84.2) ev tozuna duyarlı, 4 kişi (%10.5) ot-hububat polenine duyarlı, 2 kişi (%5.3) küf mantarına duyarlı idi. İki grup arasında tedavi öncesi duyarlı oldukları alerjen açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.518$) (Tablo 8).

Hastaların tedavi öncesi medikal skorları hasta dosyalarından retrospektif olarak elde edildi. İki grup arasında tedavi öncesinde medikal skor açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$) (Tablo8).

8.Tablo. Olguların klinik ve demografik özellikleri.

	SCIT grubu (n=29)	Farmakoterapi grubu (n=38)	P değeri
Tanı yaşı (yıl) *	7.0 (5.2-10.0)	8.0 (6.0-10.0)	$p>0.05$
Cinsiyet (erkek), n (%)	14 (48.3)	19 (50)	$P>0.05$
(kız), n (%)	15 (51.7)	19 (50)	
Alerjik hastalıklar			$p>0.05$
astım, n (%)	8 (%27.6)	3 (%7.9)	
AR, n (%)	3 (%10.4)	1 (%2,6)	
astım+AR, n (%)	9 (%31.0)	24 (%63.2)	
astım+AR+AD, n (%)	7 (%24.1)	10 (%26.3)	
AR+AD, n (%)	2 (%6.9)	0 (%0)	
Duyarlı oldukları alerjenler			$P>0.05$
ev tozu, n (%)	27 (%93.1)	32 (%84.2)	
ot-hububat poleni, n (%)	2 (%6.9)	4 (%10.6)	
küf mantarı, n (%)	0 (%0)	2 (%5.2)	
Tedavi öncesi medikal skor *	2.0 (2.0-3.0)	2.0 (2.0-3.0)	$p>0.05$

*median (min-max)

İki grup arasında bazal deri prik testi sonucundaki ev tozu alerjen çapları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 9).

9.Tablo. Gruplardaki ev tozu alerjenine duyarlı hastaların Df ve Dp çaplarının değerlendirilmesi.		
Ev tozu alerjen çapları	SCIT grubu	farmakoterapi grubu
Df1	7.8±3.85	6.74±2.70
Dp1	7.96±2.62	7.58±2.93

4.2. Beş yıllık tedavi izlemi sonrası SCIT ve farmakoterapi gruplarının karşılaştırması

IT alan grupta tedavi öncesi medikal skor ort 2.0(2.0-3.0) iken 5 yıl sonra medikal skor ort 0.0 (0.0-0.0) idi. Medikal skordaki bu değişim istatistiksel açıdan anlamlıydı. ($p=0.00$)

Farmakoterapi grubunda ise tedavi öncesi medikal skor ort 2.0 (2.0-3.0) iken 5 yıl sonra medikal skor ort 3.0 (1.7-3.0) idi. Bu grupta medikal skordaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.184$).

10.Tablo. İki grubun medikal skor öncesi ve sonrasının karşılaştırılması.			
Grup	İlk medikal skor	Sonraki medikal skor	P değeri
SCIT grubu	2.0 (2.0-3.0)	0.0 (0.0-0.0)	P=0.00
Farmakoterapi grubu	2.0 (2.0-3.0)	3.0 (1.7-3.0)	P=0.184

4.2.1. Yeni duyarlanma

SCIT alan grupta 5 yıl sonunda 6 kişide (%20.7) yeni duyarlanma olurken, 23 kişide (%79.3) yeni duyarlanma oluşmadı. Farmakoterapi grubunda ise 13 kişide (%34.2) yeni duyarlanma olurken, 25 kişide (%65.8) yeni duyarlanma oluşmadı. İki grup arasında yeni duyarlanma açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.346$) (Tablo 11).

11.Tablo. İki grupun yeni duyarlanma açısından değerlendirilmesi.

Grup	Yeni duyarlanma yok		Yeni duyarlanma var	
	Sayı (yüzde)		Sayı (yüzde)	
SCIT grubu	23 (%79.3)		6 (%20.7)	
Farmakoterapi grubu	25 (%65.8)		13 (%34.2)	

5 yıl sonunda yeni duyarlanma gösteren 19 kişiden 1 kişi (%5.3) astım, 2 kişi (%10.5) AR, 7 kişi (%36.8) astım+AR, 8 kişi (%42.1) astım+AR+AD, 1 kişi (%5.3) AR+AD tanısı ile takip edilen hastalardı. Yeni duyarlanma göstermeyen 48 kişiden ise 10 kişi (%20.8) astım, 2 kişi (%4.2) AR, 26 kişi (%54.2) astım+AR, 9 kişi (%18.8) astım+AR+AD, 1 kişi (%2.1) AR+AD tanılıları ile takip edilmekteydi. Hasta sayısı az olduğu için tanı ile yeni duyarlanma arasındaki ilişki istatistiksel olarak çalışılmadı. Her iki tedavi grubunda yeni duyarlanma olan ve olmayan hastaların tanılara göre dağılımı tablo 12’de verilmiştir.

12.Tablo. Tanı ile yeni duyarlanma arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

Tanı	Yeni duyarlanma yok		Yeni duyarlanma var	
	SCIT alan grup	Farmakoterapi grubu	SCIT alan grup	Farmakoterapi grubu
	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)
Astım	8 (%11.94)	2 (%2.98)	1 (%1.49)	0 (%0.00)
AR	2 (%2.98)	0 (%0.00)	1 (%1.49)	1 (%1.49)
Astım+AR	9 (%13.43)	17 (%25.37)	7 (%36.8)	0 (%0.00)
Astım+AR+AD	3 (%4.47)	6 (%8.95)	4 (%5.97)	4 (%5.97)
AR+AD	1 (%1.49)	0 (%0.00)	1 (%1.49)	0 (%0.00)

5 yıl sonunda yeni duyarlanma gösteren 19 kişiden 14 kişi (%73.7) ev tozu akarına, 5 kişi (%26.3) ot-hububat polenine duyarlı idi. Yeni duyarlanma göstermeyen 48 kişiden ise 45 kişi (%93.8) ev tozu akarına, 1 kişi (%2.1) ot-hububat polenine, 2 kişi (%4.2) küf mantarına duyarlı idi. Alerjenler arasında yeni duyarlanma açısından fark görülmedi (p=0.08).

13.Tablo. Duyarlı olunan alerjenlerin yeni duyarlanma açısından değerlendirilmesi.

Alerjen tipi	Yeni duyarlanma yok	Yeni duyarlanma var
	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)
Ev tozu	45 (%93.8)	14 (%73.7)
Ot-hububat poleni	1 (%2.1)	5 (%26.3)
Küf mantarı	2 (%4.2)	0 (%0)

En çok yeni duyarlanma ot-hububat polenine karşı oldu. Bunu ağaç poleni ve hayvan tüyü epiteli takip etti.

SCIT alan grupta aldığı immünoterapi alerjenine göre yeni duyarlanma açısından fark yoktu ($p=0.377$).

Ayrıca yeni duyarlanma gösteren hastalarda tedavi öncesi medikal skor ve 5 yıl izlem sonrası medikal skor karşılaştırıldığında farmakoterapi alan grubun medikal skorundaki azalma istatistiksel olarak anlamsızken ($p=0.438$), IT alan grubun medikal skorundaki değişim ise anlamlı olarak saptandı ($p=0.026$) (tablo 14).

14.Tablo. Yeni duyarlılanma olan hastaların tedavi öncesi ve 5 yıllık izlem sonrası medikal skor değişiminin karşılaştırılması.

Grup	Tedavi öncesi medikal skor	Tedavi sonrası medikal skor	P değeri
SCIT alan grup	2.5(2.0-4.0)	0(0.0-0.0)	$P=0.026$
Farmakoterapi grubu	2.0(2.0-3.0)	3.0(2.0-3.0)	$P=0.438$

Yeni duyarlanma göstermeyen hastaların tedavi öncesi ve 5 yıllık izlem sonrası yapılan medikal skorları karşılaştırıldığında SCIT alan grubun tedavi öncesi medikal skoru 2.0(2.0-3.0) iken, 5 yıllık izlem sonrası medikal skor 0(0.0-0.0) olduğu görüldü. Yeni duyarlanma göstermeyen SCIT alan gruptaki medikal skordaki bu değişim istatistiksel olarak anlamlıydı($p=0.00$). Farmakoterapi grubunda ise tedavi öncesi medikal skor 2.0(1.5-3.0) iken tedavi sonrası medikal skor 3.0(1.0-4.0) idi. Farmakoterapi grubundaki medikal skordaki bu değişim istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.253$).Yeni duyarlanma olmayan

hastalarda 5 yıl izlem sonunda SCIT grubunda medikal skorun azaldığını ,ama farmakoterapi grubunda ise arttığını görmekteyiz (15.Tablo).

15.Tablo. Yeni duyarlılanma olmayan hastaların tedavi öncesi ve 5 yıllık izlem sonrası medikal skor değişiminin karşılaştırılması.			
Grup	Tedavi öncesi medikal skor	Tedavi sonrası medikal skor	P değeri
SCIT alan grup	2.0(2.0-3.0)	0(0.0-0.0)	p=0.00
Farmakoterapi grubu	2.0(1.5-3.0)	3.0(1.0-4.0)	p=0.253

İki grupta sadece ev tozuna duyarlı olan hastalar değerlendirildiğinde; IT alan grupta 5 yıllık izlem sonunda 5 kişide (%18.5) yeni duyarlanma olurken, 22 kişide (%81.5) yeni duyarlanma gelişmedi. Farmakoterapi grubunda ise 9 kişide (%28.1) yeni duyarlanma olurken, 23 kişide (%71.9) yeni duyarlanma gelişmedi. İki grup arasında istatistiksel olarak yeni duyarlanma açısından fark yoktu (p=0.578).

16.Tablo. Ev tozuna sensitif olan hastalarda, grupların yeni duyarlanma açısından karşılaştırılması.		
Grup	Yeni duyarlanma yok	Yeni duyarlanma var
	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)
SCIT alan grup	22 (%81.5)	5 (%18.5)
Farmakoterapi grubu	23 (%71.9)	9 (%28.1)

5. TARTIŞMA

Astım ve alerjik rinit birlikteliği gelişmiş ülkelerde oldukça fazladır ^{18,49,113}. Astım ile alerjik rinit beraberlik gösterdiğinde astımın semptomlarını kontrol altında tutmak çok zorlaşır ^{10,11}. Astım ve alerjik rinitin tedavisi tetikleyicilerden kaçınmak, ilaç tedavisi ve immünoterapiden oluşmaktadır ^{29,48}. İmmünoterapiyi diğerlerinden ayıran özellik alerjen hastalıklarda doğal gidişatı değiştirebilen tek tedavi şekli olmasıdır ². Bu nedenle immünoterapinin etkinliği ile ilgili birçok çalışma ele alınmıştır ^{1,4,5,8,115-123}.

Spesifik alerjen immünoterapi, alerjik rinit, astım ve venom alerjisi olan hastalarda 20.yüzyılın başından beri uygulanan bir tedavi yöntemidir ¹. Alerjik rinit ve/ veya astımı olan hastaya yavaş yavaş artan dozlarda alerjen verilerek; hastanın tekrar o alerjenle karşılaştığında oluşabilecek semptomları önlemek amaçlanmaktadır ².

İmmünoterapinin alerjik semptomları ve dolayısıyla ilaç ihtiyacını azalttığı, monosensitize hastalarda yeni duyarlanma gelişimini ve alerjik rinitli hastalarda da izlemde astım gelişimini önlediği çalışmalarla gösterilmiştir ^{3,4} SIT tarafından yeni duyarlılıkların önlenmesi konusu birçok çalışmada ele alınmıştır. Bu çalışmalardan bazılarında SIT' in yeni duyarlanmayı engellediği görüşü desteklenirken ^{6,7,107,116} bazı çalışmalarda da engellemediği görüşü desteklenmiştir ^{8,115,118}.

Biz bu çalışmada SCIT alan astım ve /veya alerjik rinit tanımlı hastaları yeni duyarlanma açısından sadece farmakoterapi alan hastalarla karşılaştırdık ve böylece immünoterapinin yeni duyarlanmadaki etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Bu çalışmaya 5-16 yaş arası olup alerjik rinit ve /veya astım tanımlı olan ve çocuk alerji ve immünoloji polkineğimizde en az 5 yıl takip edilen (2011-2016 yılları arası) monosensitize hastalar ele alındı. Çalışmaya alınma kriterlerine uyan 67 hastanın 29'u SCIT almış olup aynı zamanda ihtiyaç durumunda medikal tedaviye devam eden hastalardı. Geriye kalan 38 hasta ise SCIT almamış olup sadece farmakolojik tedavi ile izlenen hastalardı.

Dosyalardan hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet vb.), 5 yıl önceki ve sonraki cilt testi sonuçları ve klinik değerlendirme amaçlı medikal skorları (SCIT alanlar için tedavi öncesi ve sonrası yapılan) incelendi. Hasta takip dosyalarında 5 yıl izlem öncesi hastaların kullandıkları inhaler budesonid ve intranazal mometazona göre medikal skorlaması yapıldı. Çalışmamızda her iki grubun bazal medikal skorları benzerdi. SCIT

grubunun %93.1'i, farmakolojik grubun ise %84.2'si ev tozu akarına monosensitif idi. Bu iki grup arasında ilk cilt testi sonuçlarındaki df ve dp çaplarında istatistiksel fark yoktu. Hastalarımızın izlem öncesi demografik özellikleri, duyarlı oldukları alerjenler de birbirine benzerdi.

5 yıllık SCIT tedavisi sonrası immunoterapi grubunda medikal skorda azalma olmuştu ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Bunun tam tersi farmakoterapi grubunda ise 5 yıllık izlem sonrasında medikal skorda artış olmuştu. Ama bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu da literatürdeki immünoterapinin medikal skorda azaltma etkisini destekler nitelikteydi. Literatürdeki bazı çalışmalardan Novembre ve arkadaşlarının¹²³ 6 merkezli yaptıkları randomize çalışmaya 5-14 yaş (ort. 7.7 yaş) arası sadece alerjik riniti olan monosensitif hastalar alınmış. 47 hastaya SLİT verilmiş. 50 hasta kontrol grubu kabul edilmiş. 3 yıllık izlem sonunda immunoterapinin medikal skoru azalttığı görüşü bildirilmiştir. Pifferi ve arkadaşlarının¹¹⁷ yapmış olduğu prospektif randomize çalışmaya ev tozu akarına monosensitif 25 astım tanılı hasta dahil edilmiş. SIT tedavisinden önce tüm hastalar 1 yıl boyunca günlük semptom ve ilaç ihtiyaçlarını not ettikleri kartlarla takip edilmiş. Bir yıllık takip sonunda hastalara cilt testi, solunum fonksiyon testi ve bronş provakasyon testi yapılmış. Testler sonunda 15 hastaya 3 yıl boyunca SCIT verilmiş. 10 hasta kontrol grubu olarak sadece farmakoterapi almaya devam etmiş. Çalışma süresince astım atakları ve ilaç ihtiyaçları not edilmiş. Çalışma sonunda da cilt testi, solunum fonksiyon testi ve bronş provakasyon testi tekrarlanmış. Sonuç olarak ilaç kullanımı hem SCIT alan grupta hem de kontrol grubunda azalmış olsa da; SIT grubunda kontrol grubuna kıyasla salbutamol ve sistemik steroid alımında önemli bir azalma gözlenmiş ($p<0.01$). Yine bu çalışmalara ek olarak SIT'in 2 polen mevsimi üzerindeki etkinliğini değerlendiren randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmaya çim polenine duyarlı, günde en az 200 mcg inhale beklometazon veya eş değeri gerektiren mevsimsel alerjik astımı olan 3-16 yaş arası 33 hasta alınmış. Hastaların bir kısmına immünoterapi ve bir kısmına da histamin içeren plasebo verilmiş. Hastalar her bir polen mevsimi boyunca semptom ve ilaç günlük tutmuş. Çalışma aktif olarak tedavi edilen grupta astım semptom ve ilaç skorunda azalma plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak sonuçlanmış($p=0.04$)¹²⁴.

Yapılan incelemelerde 5 yıllık izlem sonrası SCIT alan 29 hastamızın 6'si (%20.7), 38 kişilik farmakoterapi grubundan da 13 kişi (%34.2) yeni duyarlanma gösterdi. Yeni duyarlanma açısından iki grup açısından anlamlı fark yoktu. Bu konu ile ilgili birçok

çalışma ele alınmıştır. Gülen ve arkadaşlarının¹¹⁸ yaptığı prospektif çalışmaya ev tozu akarına duyarlı 6-10 yaş arası astım tanılı 123 hasta alınmış. Bunlar 68 hasta 4 yıl SIT alan grup, geriye kalan 55 hasta sadece ilaç tedavisi alan grup olarak ikiye ayrılmış. Hastalara bazalde ve 6 yıllık çalışmanın sonunda deri prik testi yapılmış ve serum spesifik Ig E değerlerine bakılmış. SIT grubun %45.5 (31/68) 'inde, farmakoterapi grubun ise %18.1 (10/55) ' in de yeni duyarlanma görülmüş .

Harmancı ve arkadaşlarının⁸ yaptığı prospektif bir çalışmaya ev tozu akarına monosensitif astım ve/veya AR tanılı 8-18 yaş arası 105 hasta kabul edilmiş. Bunlardan 53'ü 4 yıl boyunca SIT alan grup, 52'si ise 4 yıl boyunca sadece ilaç tedavisi alan farmakoterapi grubuymuş. 4 yıllık tedavi bitiminde iki grup yeni alerjen duyarlılığı açısından karşılaştırıldığında SIT grubunun %67.9' u, kontrol grubunun ise %73 ' ü yeni duyarlanma göstermemiş. Buna açıklama olarak da SIT'in yeni duyarlanmaya yatkınlık yaratan genetiği değiştiremeyeği görüşünü belirtmişlerdir.

Di Rienzo ve arkadaşlarının¹¹⁹ yaptığı çalışma 35 kişi SLİT, 25 kişi farmakoterapi olacak şekilde ortalama 8.5 yaşında olan ev tozu akarına duyarlı astım ve/veya rinit tanılı 60 hastadan oluşturulmuş. Prospektif olan bu çalışmada SLIT 4-5 yıl verilmiş. SLIT başlangıcı, sonu ve kesildikten 4-5 yıl sonra yeni duyarlanma açısından hastaların serum spesifik IgE lerine bakılmış ve deri prick deri testi yapılmış. 10 yıl sonra bakıldığında iki grup arasında yeni duyarlılık açısından hiçbir değişiklik görülmemiş.

Asero ve arkadaşlarının¹²⁰ retrospektif olarak monosensitif yetişkin hastalardan oluşan çalışmada 284 hastaya SCIT uygulanmış. 407 hasta ise kontrol grubu olarak kabul edilmiş. 2 yıl sonra SCIT uygulanan grubun %46' sında kontrol grubun ise %23'ünde yeni duyarlanma görülmüştür ($p<0.01$).Bu çalışmanın sonucunda yetişkin monosensitize hastalarda SIT'in huş ve yakup otu polenine duyarlılaşmasına karşı herhangi bir koruyucu etki gösterilmemiştir.

Bu çalışmalara karşın Pajno ve arkadaşlarının⁴ 123 ev tozuna monosensitif astım±AR tanılı 5-8 yaş arası hastalardan oluşan çalışmasında hastalar 69 SCIT alan 54 kontrol grubu olacak şekilde ikiye ayrılmış. Retrospektif olan bu çalışmada 3 yıl SCIT tedavisi olacak şekilde toplam 6 yıl izlemden sonra SCIT alan grubun %24.6' sında yeni duyarlılık gelişirken, kontrol grubun %66.7'sinde yeni duyarlılık geliştiği bildirilmiştir. SIT'in ev tozu akarına monosensitif hastalarda yeni duyarlanmayı önleyebileceği görüşüne varılmıştır.

Pifferi ve arkadaşları¹¹⁷ ev tozuna monosensitif 15 çocuğa SCIT uygulamış ve kontrol olarak 10 hasta almışlardır. 3 yıllık SCIT sonunda kontrol grubunda 3 çocukta polen, 1 çocukta kedi ve 1 çocukta köpek duyarlılanması gelişirken SCIT grubundaki hastalarda yeni duyarlanma saptanmamış ve SIT'in yeni duyarlanmayı engellediği görüşüne varılmıştır($p<0.01$).

Eng ve arkadaşları¹⁰³ 14 SIT alan, 14 kontrol grubu olacak şekilde toplam 28 mono veya polisensitif 5-16 yaş arası astım ve/veya AR tanılı hastayı çalışmaya almıştır. SCIT bitiminden 6 yıl sonra 3 yıl SCIT alan hastada %58, kontrol grubunda ise %100 yeni duyarlanma olduğu görülmüştür.

Reha ve arkadaşlarının¹²¹ ev tozu akarı veya ot polenine monosensitif olan 107 çocuk hastayı içeren prospektif çalışmasında hastalardan 56 hastaya 4 yıl SCIT verildi. 51 hasta kontrol grubu olarak alındı. Hastalara tedavi başında tedavi sonunda ve tedaviden 5 yıl sonra olacak şekilde 3 kez cilt testi yapılarak yeni duyarlanma açısından değerlendirildi. Çalışma sonunda SIT grubundaki 43 ev tozuna duyarlı hastanın 35 'inde (%81.39) ve çim polenine duyarlı 13 hastanın 10'un da (%76.92) yeni duyarlanma görülmezken; 51 kontrol grubu hastasında ise 20 (%53.84) hastada yeni duyarlanma gelişmemiştir. Ev tozu ve çimen polenine duyarlı SIT grubunu kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında yeni duyarlanmadaki farkın istatistiksel olarak anlamlı şekilde az olduğu bildirilmiş ($p=0.03$).

Bona ve arkadaşları¹²², 2015 yılına kadar olan immunoterapinin yeni duyarlanmaya etkisi ile ilgili olan tüm çalışmaları gözden geçirmişlerdir. Çalışmaya; en az 3 yıl izlem gerektiren prospektif ve retrospektif çalışmaları, SIT ile tedavi edilen hastaları SIT almayan hastalarla karşılaştıran çalışmaları, hastaların duyarlılıklarını cilt testi veya serum spesifik IgE ile gösteren çalışmaları ve tedavi etkisinin sonuç ölçüsü olarak yeni duyarlılaşma başlangıcı bildiren çalışmaları almışlardır. Bu kriterlere uyan 11 çocuk (1049 çocuk hasta), 7 yetişkin (10 057 yetişkin hasta) çalışmasını gözden geçirdiklerinde SIT'in yeni duyarlılıkların başlangıcını önlemedeki etkinliğini destekleyen zayıf kanıtların olduğu görüşüne varmışlardır.

Bizim çalışmamızın sonucu SIT'in yeni duyarlılık gelişimini önlemediği görüşünü savunan çalışmaları destekler nitelikteydi.

Çalışmamızın sonucunda 5 yıl izlem sonunda yeni duyarlanma gösteren 19 kişiden 1 kişi (%5.3) astım, 2 kişi (%10.5) AR, 7 kişi (%36.8) astım+AR, 8 kişi (%42.1) astım+AR+AD, 1 kişi (%5.3) AR+AD tanısı ile takip edilen hastalardı. Hasta sayısı az olduğu için tanı ile

yeni duyarlanma arasındaki ilişki istatistiksel olarak çalışılmadı. İzmir’de yapılan bir çalışmada ev tozu akarına veya ot polenine monosensitif 220 astım ve/veya alerjik rinit tanılı hastanın 133 ‘üne ortalama 51.3±9.0 ay SCIT uygulanmış. Çalışmanın sonucunda SCIT uygulanan ve ev tozu akarına monosensitif olan hastalarda sadece alerjik riniti olan 11 hastanın 6’ sında, sadece astımı olan 57 hastanın 14’ünde yeni duyarlılık gelişmiş. SCIT grubunda tanının yeni duyarlılık gelişimi üzerine etkisini karşılaştırıldığında ev tozu akarı alerjen ekstraktı uygulanan astımlı olguların alerjik rinitli olgulara göre daha az yeni duyarlanma geliştirdikleri gösterilmiş (p<0.05). Fakat SCIT tedavisi alıp ot polenine monosensitif olanlarda yeni duyarlanma açısından alerjik hastalıklar arasında fark görülmemiş ¹²⁵.

Harmancı ve arkadaşlarının ⁸ ev tozu akarı alerjisi olan hastalarda yapmış olduğu çalışmada yeni duyarlanmanın çoğunlukla ot ve ağaç polenleri ile geliştiği bildirilmiştir. Gülen ve arkadaşlarının ¹¹⁸ çalışmasında da benzer şekilde ev tozu akarı alerjisi olan hastalarda çoğunlukla ot ve ağaç polenlerine duyarlılık geliştiği bildirilmiştir. Çalışmamızda ise, literatüre benzer şekilde en sık yeni duyarlılık ot-hububat polenine karşı izlenmiştir. Bunu ağaç poleni ve hayvan tüyü epiteli takip etmektedir.

Çalışmamızda SCIT grubunda olup yeni duyarlılanma geliştirdiği saptanan hastaların bazal ve tedavi bitimindeki medikal skorları değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Kontrol grubundaki yeni duyarlılanma geliştirmiş hastalarda ise medikal skorlarda artış vardı. Ama kontrol grubundaki medikal skordaki bu artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Bu bulgularla çalışmamızda SCIT’in monosensitif hastalarda yeni duyarlanmayı önleyemediği fakat yeni duyarlılanma gelişen hastalarda da medikal skoru azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Bu da alerjik rinit ve/veya astım tanısı olan hastalarda SCIT’in yeni duyarlanmaya genetik yatkınlığı değiştirme üzerine bir etkisi olamasa da bu yeni duyarlılanmaya bağlı gelişebilecek semptomları engelleyebileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

SCIT alerjik hastalarda oldukça etkili bir tedavidir. Medikal skoru azaltmadaki etkinliği de çoğu çalışmada gösterilmiş ve herkes tarafından kabul edilmiştir. Fakat hastalarda zaman içerisinde gelişen yeni duyarlanmayı azaltma etkisi üzerinde farklı görüşler mevcuttur. Bizim çalışmamızda SCIT'in monosensitif hastalarda yeni duyarlanmayı önleyemediği fakat yeni duyarlılanma gelişen hastalarda da medikal skoru azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. SCIT 'in yeni duyarlanma üzerine etkisini ve yeni duyarlılanma geliştirmiş hastalarda SCIT etkinliğini gösteren hasta sayısı daha fazla olan çalışmalar gerekmektedir.



7. ÖZET

Amaç: Polikliniğimizde AR ve/veya astım tanısı ile izlenen ve alerjen spesifik immünoterapi (SIT) başlanan monosensitize hastalarımızda, SIT'in yeni duyarlanma üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Polikliniğimize 2011-2013 yılları arası başvurup AR ve/veya astım tanısı alan 5-16 yaş arası monosensitif hastalar çalışmaya alındı. SCIT ve farmakoterapi grubu olarak iki alt gruba ayrıldı. Tüm hastalar için en az 5 yıl kliniğimizce takipli olma, bazal ve tedavi sonrası olmak üzere en az 2 cilt testine sahip olma şartları arandı. Ayrıca SCIT grubuna 5 yıllık SCIT sürecini tamamlayanlar dahil edildi.

Guruplardaki hastaların yaşları, cinsiyetleri, tanıları, bazal ve 5 yıllık takip sonrası cilt testi sonuçları, duyarlı oldukları alerjen cinsleri, 5 yıllık takip sonrası gelişen yeni duyarlanma varlıkları, bazal ve 5 yıllık takip sonrası değerlendirilen medikal skorları, ev tozu akarına duyarlılarının df ve dp çapları dosyalarından retrospektif olarak incelendi ve veriler istatistiksel açıdan karşılaştırıldı.

Bulgular: SIT grubu ile farmakoterapi grubunun yaş, cinsiyet, tanı ve duyarlı olunan alerjen dağılımı ve bazal medikal skoru benzerdi ($p>0.05$). 5 yıllık takip sonunda IT alan grup farmakoterapi grubu ile kıyaslandığında medikal skorda bazal değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı azalma mevcuttu ($p<0.05$).

İki grup arasında yeni duyarlanma açısından fark saptanmadı ($p=0.346$). Ayrıca yeni duyarlanma gösteren hastalarda bazal ve 5 yıllık izlem sonrası medikal skor karşılaştırıldığında farmakoterapi grupta medikal skorda artış görülürken, SCIT grubunda medikal skorda azalma mevcuttu. Farmakoterapi grubundaki medikal skordaki değişim istatistiksel olarak anlamsızken ($p=0.438$), SCIT grubunda anlamlıydı ($p=0.026$).

Sonuç: SIT'in monosensitize hastalarda yeni duyarlanma gelişimini önleyici etkisi saptanmamış olmakla birlikte, yeni duyarlılanma geliştiren hastalarda medikal skorun azalmasında etkili olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: çocuk, duyarlanma, immünoterapi

8. ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate the effect of SIT on new sensitization in our monocensitized patients who were followed up with the diagnosis of asthma and / or allergic rhinitis in our outpatient clinic and allergen-specific immunotherapy (SIT) was started.

Method: Monosensitive patients aged 5-16 who were admitted to our outpatient clinic between 2011-2013 and were diagnosed with asthma and / or AR were included in the study. It was divided into two subgroups as SCIT and pharmacotherapy group. For all patients, the conditions of being followed-up by our clinic for at least 5 years, having at least 2 skin tests including basal and after treatment were sought. In addition, those who completed the 5-year SCIT process were included in the SCIT group.

Age, gender, diagnosis, skin test results of the patients in the groups basal and after 5-year follow-up, allergen types that they are sensitive to, new sensitization status developed after 5-year follow-up, medical scores evaluated at the basal and after 5-year follow-up, df and dp diameters of patients who patients sensitive to house dust mite were analyzed retrospectively from files. The data obtained were compared statistically.

Results: The age, gender, diagnosis and susceptible allergen distribution and baseline medical score of the SIT group and the pharmacotherapy group were similar ($p > 0.05$). At the end of the 5-year follow-up, when compared with the pharmacotherapy group, the IT group had a statistically significant decrease in medical score compared to baseline values ($p < 0.05$).

There was no difference in terms of new sensitization between the two groups ($p = 0.346$). In addition, when the medical score was compared in baseline and 5-year follow-up in patients with new sensitization, there was an increase in the medical score in the pharmacotherapy group, while there was a decrease in the medical score in the SCIT group. While the change in the medical score in the pharmacotherapy group was statistically insignificant ($p = 0.438$), it was significant in the SCIT group ($p = 0.026$).

Conclusion: Although SIT has not been found to prevent the development of new sensitization in monosensitized patients, it has been found to be effective in reducing the medical score in patients who develop new sensitization.

Keywords: child, sensitization, immunotherapy

9. EKLER

Ek-1: SCIT uygulama şeması

Alutard subkutan immunoterapi

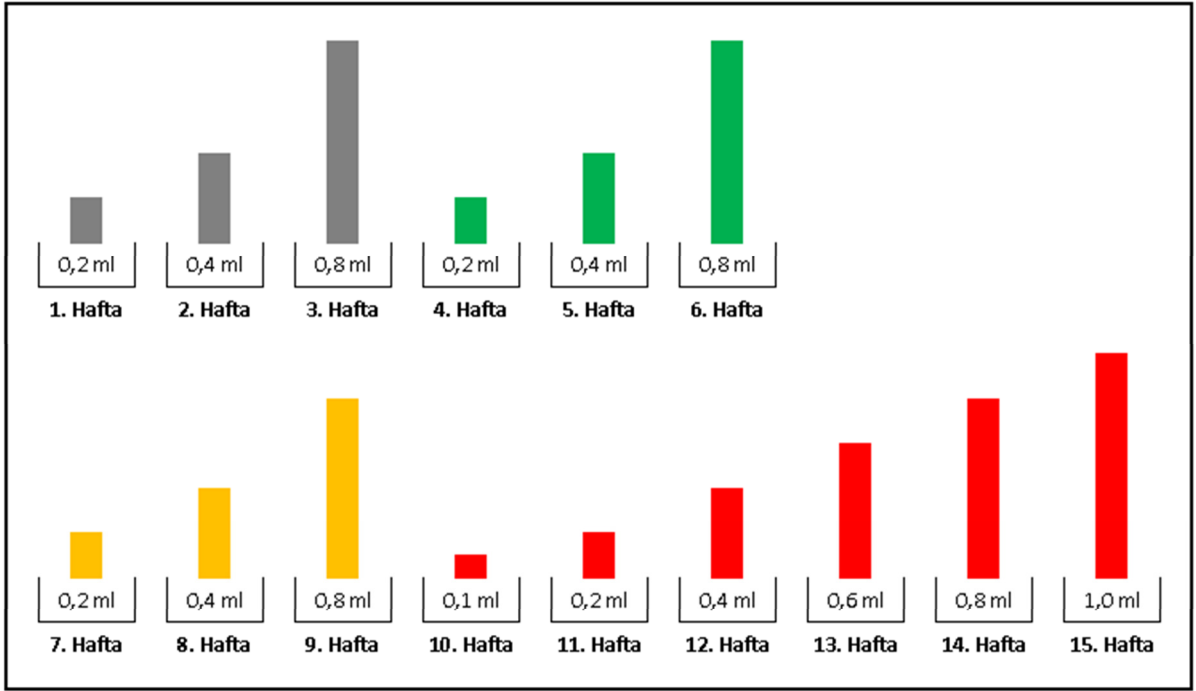
Polklinikimizde buzdolabında +2 ile +8 derece ısıda saklanan alerjen ekstraktları her uygulamadan yaklaşık 5 dakika önce buzdolabından çıkarıldı. Şişe hafifçe sallanarak içeriği homojen hale getirildi. Enjeksiyonlar kolun üst dış kısmına, deltoid kasın alt ucuna yüzeye 45° lik açı ile subkutan olarak uygulandı ve her seferinde farklı kol tercih edildi. Enjeksiyon için bir ml PPD enjektörleri kullanıldı. Her enjeksiyonda damar içi enjeksiyon olmaması için dikkat edildi. Hastalar her immunoterapi öncesi genel sağlık durumları, yakınmaları ve bir önceki enjeksiyona ait istenmeyen reaksiyon açısından ayrıntılı olarak sorgulandı. İmmunoterapi için sağlık engeli olan hastanın iyileşme dönemine kadar doz ertelenmesi yapıldı. Bir önceki dozla ilgili sistemik ve lokal reaksiyonu olan ve iki enjeksiyon arasında belirlenen süreyi geciktiren hastalarda doz ve şema değişikliği yapıldı. Tedavi sırasında oluşan reaksiyonlar, dozla ilgili değişiklikler dosyalarına not edildi. Hastalar her enjeksiyon sonrası minimum 30 dk gözlem altında tutuldu. SİT uygulandığı süre boyunca acil müdahale ekip ve ekipmanı sürekli olarak hazır tutuldu.

100.000 SQ-U önerilen maksimum dozdur ve ekstraktın cinsine bağlı olmaksızın optimum başarı ve güvenilirlik ifade eden en yüksek dozdur.

Poliklinikimizde 1 nolu gri kapaklı şişeden 1 hafta arayla 0.2 - 0.4 - 0.6 cc sırayla bu dozlama şekliyle yapıldı. Ardından 2 nolu şişe ve daha sonra 3 nolu şişe bu dozlama şekliyle sırasıyla 1 hafta aralıklara yapıldı. 10.haftada 4 nolu kırmızı şişeye geçildi. 0.1 cc ile başlandı ve sırasıyla 0.2cc - 0.4 cc - 0.6cc - 0.8 cc - 1cc (idame doz) 1 hafta arayla yapıldı. İdame dozuna geçince hastalara 2 kez olacak şekilde 15 gün arayla enjeksiyon yapıldı. Bu dozdan sonra hastalar ayda bir çağırılarak enjeksiyonları yapıldı.

17.Tablo. İmmünotepide kullanılan alerjen ekstratların konsantrasyonları.

Flakon no	Konsantrasyon (SQ-U/mL)	Renk
1	100	Gri
2	1000	Yeşil
3	10000	Turuncu
4	100000	Kırmızı



5.Şekil. Subkutan immünoterapi tedavi çizelgesi.

10. KAYNAKLAR

1. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*, 1911;177:1572-1573.
2. Alvarez Guesto E, Bousquet J, Canonica G W, Durham S R. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy*, 2006;61:1-20.
3. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet P J ve ark. GA2LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy*, 2010;65:1525-30.
4. Pajno G B, Barberio G, Luca F D E, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy*, 2001;31:1392-7.
5. Des Roches A, Paradis L, Menardo J L, Bouges S, Daures J P, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol*, 1997;99:450-3.
6. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino R A ve ark. Prevention of new sensitizations in nonsensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy*, 2001;31:1295-302.
7. Madonini E, Agostinis F, Barra R ve ark. Long-term and preventive effects of sublingual allergen-specific immunotherapy: a retrospective, multicentric study. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2003;16:73-79.
8. Harmancı K, Razi C H, Toyran M, Kanmaz G, Cengizler M R. Evaluation of New Sensitizations in Asthmatic Children Monosensitized to House Dust Mite by Specific Immunotherapy. *Asian Pasific Journal of Allergy and Immunology*, 2010;28:7-13.
9. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>. [Ziyaret tarihi: 22 02 2020.]
10. Yüksel H. Çocuklarda Alerjik Rinit. Editörler: Kutlu T, Satar M, Ünüvar E, Erkan T. *Pediatric Esasları 2.Baskı*. İstanbul: Vizyon Basımevi Kağıtçılık Matbacılık, 2017:329-334.
11. Fokkens W J. Thoughts on the pathophysiology of nonallergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2002; 2: 203-9.
12. Mallol J, Crane J, Von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2013;41:73-85.
13. Civelek E, Yavuz S T, Boz A B ve ark. Epidemiology and burden of rhinitis and rhinoconjunctivitis in 9- to 11-year-old children. *Am J Rhinol Allergy*, 2010;24:364-70.

14. Bayram I, Güneşer K S, Yılmaz M, Altıntaş D U, Alparslan N, Bingöl K G. The prevalence of asthma and allergic diseases in children of school age in Adana in southern Turkey. *Turk J Pediatr*, 2004;46:221-225.
15. Tamay Z, Akcay A, Ergin A, Guler N. Effects of dietary habits and risk factors on allergic rhinitis prevalence among Turkish adolescents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2013;77:1416-23.
16. Karaman O, Turgut C S, Uzuner N ve ark. The determination of asthma, rhinitis, eczema, and atopy prevalence in 9- to 11-year-old children in the city of Izmir. *Allergy Asthma Proc*, 2006;27:319-24.
17. <http://www.ginasthma.com/GuidelinesResources.asp>. [Ziyaret tarihi: 23 02 2020.]
18. Thomas A E P M, Scott P C. Increasing prevalence of asthma and allergic rhinitis and the role of environmental factors, uptodate. <https://www.uptodate.com/contents/increasing-prevalence-of-asthma-and-allergic-rhinitis-and-the-role-of-environmental-factors>. [Ziyaret tarihi: 23 02 2020.]
19. Eifian A O, Durham S R. Pathogenesis of rhinitis. *Clin Exp Allergy*, 2016;46:1139-1151.
20. Wang D Y. Risk factors of allergic rhinitis: genetic or environmental? *Therapeutics and Clinical Risk Management*; 1:115-23.
21. Aktaş S, Say A. Perinatal ve Süt Çocukluğu Döneminde Alerjik Hastalıklara Eğilim Yarattığı Düşünülen Olası Risk Faktörleri. *JAREM*, 2019;9:91-6.
22. Saraçlar Y, Çetinkaya F, Tuncer A ve ark. The prevalence of self-reported asthma and respiratory symptoms in Ankara/Turkey. *Respiratory Medicine*, 1997;91:461-463.
23. Richard D deShazo, Stephen F Kemp. Allergic rhinitis: Clinical manifestations, epidemiology, and diagnosis, uptodate. <https://www.uptodate.com/contents/allergic-rhinitis-clinical-manifestations-epidemiology-and-diagnosis>. [Ziyaret tarihi: 23 02 2020.]
24. Kurt E, Metintas S, Başyigit I ve ark. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey (PARFAIT): results of a multicentre cross-sectional study in adults. *Eur Respir J*, 2009;33:724-33.
25. Testa D, Bari M D I, Nunziata M ve ark. Allergic rhinitis and asthma assessment of risk factors in pediatric patients: A systematic review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2020; 129.<https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.109759>.
26. M, Becker J. Pediatric Allergic Rhinitis, medscape. <https://emedicine.medscape.com/article/889259-overview>. [Ziyaret tarihi: 23 02 2020.]
27. J, Sheikh. Allergic Rhinitis, medscape. <https://emedicine.medscape.com/article/134825-overview>. [Ziyaret tarihi: 10 1 2020.]
28. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2001;108:147-334.

29. Denise K C, Monica L. Treatment of Allergic Rhinitis. *Am Fam Physician*, 2015;92:985-992.
30. Seidman M D, Gurgel R K, Lin S Y ve ark. Clinical practice guideline: allergic rhinitis executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015;152:197-206.
31. B, Patel. Aeroallergens, medscape. <https://emedicine.medscape.com/article/137911-overview>. [Ziyaret tarihi: 17 01 2020.]
32. Tarkan Ö, Sürmelioglu Ö, Tuncer Ü. Alerjik Rinitte Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımlar. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 2009;18:156-170.
33. Searing D A, Leung D Y. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2010;30:397-409.
34. Price D, Bond C, Bouchard J ve ark. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) guidelines: management of allergic rhinitis. *Prim Care Respir J*, 2006;15:58-70.
35. Creticos P S. Subcutaneous immunotherapy for allergic disease: Indications and efficacy, uptodate. <https://www.uptodate.com/contents/subcutaneous-immunotherapy-for-allergic-disease-indications-and-efficacy>. [Ziyaret tarihi: 20 12 2019.]
36. Halcken S, Linnemann D L, Robert G ve ark. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *PAI (Pediatric Allergy and Immunology)*, 2017;28:728-745.
37. Korkut N. Alerjik Rinitte Medikal Tedavi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Alerjiler Sempozyumu. [Ziyaret tarihi: 15 03 2001.]
38. Sheikh J, Jean T. Allergic Rhinitis Medication, Medscape. <https://emedicine.medscape.com/article/134825-overview>. [Ziyaret tarihi: 12 06 2019.]
39. Nair A, Vaidyanathan S, Clearie K, Williamson K, Meldrum K, Lipworth B J. Steroid sparing effects of intranasal corticosteroids in asthma and allergic rhinitis. *Allergy*, 2010;65:359-67.
40. Welsh P W, Stricker W E, Chu C P ve ark. Efficacy of beclomethasone nasal solution, flunisolide, and cromolyn in relieving symptoms of ragweed allergy. *Mayo Clin Proc*, 1987;62:125-34.
41. Kaszuba S M, Baroody F M, deTineo M, Haney L, Blair C, Naclerio R M. Superiority of an intranasal corticosteroid compared with an oral antihistamine in the as-needed treatment of seasonal allergic rhinitis. *Arch Intern Med*, 2001;161:2581-7.
42. Ezerarslan H. Alerjik Rinit ve Kortikosteroid Rezistansı. *Türk Rinoloji Dergisi*, 2015;4:56-64.
43. Keskin A. Alerjik Rinit ve Tedavisi. *Ankara Medical Journal*, 2012;12:77-80.
44. Kanık E T, Yüksel H, Yılmaz Ö. Alerjik Rinit Tedavisine Güncel Yaklaşım. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*, 2017;9:145-9.

45. Small P, Keith P H, Kim H. Allergic rhinitis. *Asthma & Clinical Immunology*, 2018;14:31-41.
46. Şekerel B E. Alerjik Rinit ve Tedavisi, Türkiye Milli Pediatri Derneği. https://www.millipediatri.org.tr/Custom/Upload/files/TMPD_UZMAN.pdf. [Ziyaret tarihi: 08 12 2019.]
47. Öneş Ü. Alerjik Rinit. Editörler: Ertuğrul T, Neyzi O. *Pediyatri*, 4.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2010:719-23.
48. Astım Atağı ve Tedavisi. Yavuz T, Saçkesen C, Tuncer A. *Türkiye Milli Pediatri*, 2014;11:6-20.
49. Sharma G D, Gupta P. Pediatric Asthma, medscape. <https://emedicine.medscape.com/article/1000997-overviewmedscape>. [Ziyaret tarihi: 8 12 2019.]
50. Virchow J C. What is asthma, Global Atlas of Asthma. http://www.eaaci.org/GlobalAtlas/Global_Atlas_of_Asthma.pdf. [Ziyaret tarihi: 05 01 2020.]
51. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*, 2004;59:469-78.
52. Demir A U, Karakaya G, Bozkurt B, Şekerel B E, Kalyoncu A F. Asthma and allergic diseases in schoolchildren: third cross-sectional survey in the same primary school in Ankara, Turkey. *Pediatr Allergy Immunol*, 2004;15:531-8.
53. Mutius E V. Epidemiology of allergic diseases. Editörler: Szefer S J, Bonilla F A, Akdis C A, Sampson H, A Leung D Y M. *Pediatric Allergy*, third edition. China: www.elsevier.com, 2016:1-6.
54. Celik G, Sin B, Keskin S ve ark. Risk factors determining allergic airway diseases in Turkish subjects. *J Asthma*, 2002;39:383-90.
55. Liu A H, Spahn J S, Sicherer S. *Nelson textbook of pediatrics*, 20.basım. Canada: Elsevier, 2016.
56. Girish D S. Pediatric Asthma. <https://emedicine.medscape.com/article/1000997-overview#a3edscape>, medscape. [Ziyaret tarihi: 16 01 2020.]
57. Çapanoğlu M, Yavuz T. Hışıltı. Editörler: Bostan Ö M, Eren E, Uysal F, Çil E. *Çocuklarda Bulgudan Tanıya Algoritmalar*, 1.baskı. İstanbul: Vizyon Basımevi, 2019:239-42.
58. Özkan S, Keskinliç B, Ekinci B ve ark. Astım. Editörler: Sucaklı M B, Yardım N, Keklik K, Irmak H. *Türkiye Kronik Hava Yolu Hastalıklarını (Astım-KOAH) Önleme ve Kontrol Programı (2014-2017)*. Ankara: Anıl Reklam Matbaa, 2014:5-9.
59. Hopp R J, Bewtra A K, Watt G D, Nair N M, Townley R G. Genetic analysis of allergic disease in twins. *J Allergy Clin Immunol*, 1984;73:265-70.
60. Litonjua A, Weiss S T. Risk factors for asthma, uptodate. <https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-asthma>. [Ziyaret tarihi: 07 01 2020.]

61. Peters U, Dixon A E, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2018;141:1169-79.
62. Dixon A E, Nyenhuis B M. Obesity and asthma, Uptodate. <https://www.uptodate.com/contents/obesity>. [Ziyaret tarihi: 07 01 2020.]
63. Stokes J, Casale B T. The Relationship between IgE and Allergic Disease, uptodate. <https://www.uptodate.com/contents/the-relationship-between-ige-and-allergic-diseas>. [Ziyaret tarihi: 07 01 2020.]
64. Liu L, Jarjour N N, Busse W W, Kelly E A B. Enhanced generation of helper T tip 1 and tip 2 chemokines in allergen induced asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2004;169:1118-24.
65. Dursun F, Koç A N. Astımlı Çocuklarda IgE, Eozinofil, CRP Düzeyleri ve Atopi Varlığı. *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)*, 2007;16:80-85.
66. Gürz A A, İğde F A, Dikici M F, Yarış F. Birinci Basamakta Hışılıtlı Çocuğa Yaklaşım. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*, 2013;7:18-25.
67. Gregory Sawicki G, Haver K. Asthma in children younger than 12 years: Initial evaluation and diagnosis, uptodate. <https://www.uptodate.com/contents/asthma-in-children-younger-than-12-years-initial-evaluation-and-diagnosisuptodate>. [Ziyaret tarihi: 07 01 2020.]
68. Kakumanu S. Role of viruses in wheezing and asthma, uptodate. <https://www.uptodate.com/contents/role-of-viruses-in-wheezing-and-asthma-an-overview>. [Ziyaret tarihi: 08 01 2020.]
69. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher M. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a gentic predisposition to asthma. *American Journal of respiratory and critical care medicine*, 1999;159:403-410.
70. Teke T, Özer F. Selçuk Üniversitesi öğrencileri arasında astım ve astım semptom prevalansı. *Genel Tıp Derg*, 2008;18:13-21.
71. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *Journal of Allergy and Clinical İmmunology*, 2005;115:1109-17.
72. Karaatmaca B, Şekerel B E. Astım. Editörler: Şekerel B E. *Çocukluk Çağında Alerji Astım İmmünoloji*, 1.basım. Ankara: Bilnet Matbaacılık ve ambalaj San A. Ş., 2015:411-444.
73. Çokuğraş H. Çocuklarda Astım Bronşiyale. Editörler: Kutlu T, Satar M, Ünüvar E, Erkan T. *Pediatric Esasları*, 2.baskı. İstanbul: Vizyon Basımevi Kağıtçılık Matbacılık, 2017:335-340.
74. Abadoğlu Ö, Başyigit İ, Bavbek S ve ark. Tanı ve Sınıflama. Editörler: Kılınç O, Bacakoğlu F, Deveci F, Dikensoy Ö, Hanta İ, Bayram H. *Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi*. İstanbul: Ada Offset Matbacılık, 2014:13-19.
75. Sharma A. Solunum sıkıntısı. Editörler: Toth H, Lye P S, Basel D, Bordini B J, Kliegman R M. *Nelson Pediatrik Semptoma Dayalı Tanı*, 1. baskı. Ankara: Neyir matbacılık tanıtım hizmetleri, 2018:39-60.

76. Global Strategy for Asthma Management and Prevention Updadet 2016. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-Appendix-2016-final.pdf>. [Ziyaret tarihi: 12 03 2020.]
77. Öneş Ü, Güler N, Tamay Z. Hışılıtlı Çocuk. Editörler: Ertuğrul T Neyzi O. Pediatri, 4.baskı. İstanbul: Nobel Matbacılık, 2010:730-731.
78. Havlucu Y, Özdemir L, Yurtman H D, Özdemir B. Hatay/Dörtyol Bölgesindeki Alerjik Semptomlar ile Başvuran Hastalarda Atopi Varlığının Değerlendirilmesi. Türk Toraks Dergisi, 2011;12:17-18.
79. Tülübaş F, Gürel A, Donma M M, Nalbantoğlu B, Topcu B, Mut D Z. Astma ve alerjik rinitli çocuklarda total IgE, C-reaktif protein ve kan sayım parametrelerinin değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi, 2013;40:57-61.
80. Abadoğlu Ö, Başyigit İ, Aydın Ö ve ark. Astımın Değerlendirilmesi, Tedavisi ve İzlemi. Editörler: Akgün M, Bayram M, Kılınç O ve ark. Türk Toraks Derneği Tanı ve Tedavi Rehberi 2016 Güncellemesi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2016:42-55.
81. Adkinson N F, Bochner B S, Burks A W ve ark. Principles and Practise. Middleton's Allergy. China: Elsevier Health Sciences, 2013:1764-5.
82. Lung N H, Institute B. Expert panel report 3.National asthma education and prevention program, 2007;1:372-405.
83. Özçeker D, Tamay Z. Çocuklarda Astım Atak Tedavisi. Çocuk Dergisi, 2016;16:43-52.
84. Cates C J, Welsh E J, Rowe B H. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. Journal of Evidence-BasedMedicine, 2013;13:309-10.
85. Travers A H, Milan S J, Jones A P, Camargo C A, Rowe B H. Addition of intravenous beta (2)-agonist to inhaled beta (2) -agonist for acute asthma. Cochrane Database Syst Rev, 2012; 12.CD010179.
86. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O A. Meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. Am J Med, 1999;107:363-70.
87. Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. The Cochrane database of systematic reviews, 2001;1.
88. Dursun B, Gemicioğlu B, Mungan D ve ark. Astımla Yaşam. Editörler: Gülmez İ Erdiç M. Türk Toraks Derneği Eğitim Kitapları Serisi. Ankara: Sentez Yayıncılık, 2013.
89. Global Initiative for Asthma (GINA): Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2012. <http://www.ginasthma.com>. [Ziyaret tarihi: 12 03 2020.]
90. Yılmaz S, Tokuç G, Öktem S, Girit N. Astımlı Çocuklarda İn hale Budesonid Tedavisinin Kemik Dansitesi Üzerine Etkisi. Zeynep Kamil Tıp Bülteni, 2005;36:185-188.
91. Köse S Ş, Karaman Ö. Kronik Astımın Güncellenmiş Tedavisi. Klinik Tıp Pediatri Dergisi, 2017;9:32-38.

92. Çakmak G. Astım Tedavisi. http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_5891/2005-4-1.pdf. [Ziyaret tarihi: 18 01 2020.]
93. Türkteş İ. Astım Tedavisinde Yenilikler. Türk Toraks Derneği 9.Yıllık Kongresi, Antalya, Türkiye, 19-23 nisan 2006.
94. Senti G, Johansen P, Gomez J M, Varicka B M P, Kündig T M. Efficacy and safety of allergen-specific immunotherapy in rhinitis, rhinoconjunctivitis, and bee/wasp venom allergies. *Int Rev Immunol*, 2005;24:519-31.
95. Cox L, Nelson H, Lockey R ve ark. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;127:1-55.
96. Abramson M, Puy R, Weiner J M. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 8.doi: 10.1002/14651858.CD001186.pub2.
97. Bahçeciler N N, Galip N. Alerjen Spesifik İmmunoterapi. Editörler: Şekerel B E. Çocukluk Çağında Alerji Astım İmmünoloji, 1.basım. Ankara: Bilnet Matbaacılık ve ambalaj San A. Ş. 2015:765-773.
98. Jutel M, Akdis M, Budak F ve ark. IL-10 and TGF-B cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and spesific immunotherapy. *European Journal of Immunology*, 2003;33:1205-1214.
99. Creticos P S, Adkinson N F, Kagey-Sobotka A ve ark. Nasal challenge with ragweed pollen in hay fever patients. Effect of immunotherapy. *The American Society for Clinical Investigation*, 1985;76:2247-2253.
100. Eslami A, Gallant-Behm C L, Hart D A ve ark. Expression of integrin alphavbeta6 and tgfbeta in scarless vs scar-forming wound healing. *J Histochem Cytochem*, 2009;57:543-57.
101. Nouri-Aria K T, Wachholz P A, Francis J N ve ark. Grass Pollen Immunotherapy Induces Mucosal and Peripheral IL-10 Responses and Blocking IgG Activity. *The Journal of Immunology*, 2004;172:3252-59.
102. Durham S R, Walker S M, Varga E M ve ark. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med*, 1999;341:468-75.
103. Eng P A, Borer-Reinhold M, Heijnen I A F M, Gnehm H P E. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy*, 2006;61:198-201.
104. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S ve ark. Specific immunotherapy has long -term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*, 2007;62:943-8.
105. Des Roches A, Paradis L, Knani J ve ark. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy*, 1996;51:430-3.

106. Dhami S, Nurmatov U, Arasi S ve ark. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 2017;72:1597-1631.
107. Roches A, Paradis L, Menardo J L, Bouges S, Daures J P, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol*, 1997;99:450-3.
108. Cox L S, Larenas L D, Nolte H ve ark. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol*, 2006;117:1021-35.
109. Lombardi C, Gani F, Landi M ve ark. Quantitative assessment of the adherence to sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 2004;113:1219-20.
110. Ediger D, Yılmaz D, Coşkun F, Gözü O. Subkutan alerjen immünoterapi uygulaması yeterince güvenli bir tedavi yöntemi mi? *Asthma Allergy Immunol*, 2010;8:150-156.
111. Erekosima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M ve ark. Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *Allergy/Rhinology*, 2014;124:616-27.
112. Soyuyiğit Ş, Sin B A. Astım ve Alerjen İmmünoterapisi. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*, 2015;3:200-207.
113. GINA 2019 Klavuzu. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>. [Ziyaret tarihi: 22 02 2020.]
114. Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G ve ark. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *EAACI. Allergy*, 2000;55:116-34.
115. Dilek E, Bağ Ö, Altınöz S, Asılsoy S, Öztürk A, Can D. Does Allergen-Specific Immunotherapy Prevent New Sensitizations in Childhood Allergic Airway Diseases? *Asthma Allergy Immunol*, 2018;16:34-39.
116. Inal A, Altıntaş D U, Yılmaz M, Karakoç G B, Kendirli S G, Sertdemir Y. Prevention of New Sensitizations by Specific Immunotherapy in Children With Rhinitis and/or Asthma Monosensitized to House Dust Mite. *J. Investig Allergol Clin Immunol*, 2007;17:85-91.
117. Pifferi M, Baldini G, Marrazzini G ve ark. Benefits of immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract in asthmatic children: a three-year prospective study. *Allergy*, 2002;57:785-790.
118. Gulen F, Zeyrek D, Can D ve ark. Development of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2007;25:7-11.
119. Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P ve ark. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy*, 2003;33:206-10.

120. Asero R. Injection immunotherapy with different airborne allergens did not prevent de novo sensitization to ragweed and birch pollen north of Milan. *Int Arch Allergy Immunol*, 2004;133:49-54.
121. Reha C M, Ebru A. Specific immunotherapy is effective in the prevention of new sensitivities. *Allergol Immunopathol (madr)*, 2007;35:44-51.
122. Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone M S, Lapiana S, Macchia L, Di Lorenzo G. Efficacy of allergen immunotherapy in reducing the likelihood of developing new allergen sensitizations: a systematic review. *Allergy*, 2017;72:691-704.
123. Novembre E, Galli E, Landi F ve ark. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2004;114:851-57.
124. Roberts G, Hurley C, Turcanu V, Lack G. Grass Pollen Immunotherapy as an Effective Therapy for Childhood Seasonal Allergic Asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2006;117:263-8.
125. Karaman S, Yavaş F H, Erdem S B ve ark. Monosensitize Hastalarda Alerjen İmmünoterapinin Yeni duyarlılık Gelişimine Etkisi. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi*, 2018;8:205-10.