



Astım Allerji immünoloji

Asthma Allergy Immunology

www.aai.org.tr

Cilt / Volume: 14, Ek Sayı / Supplement: 1, Eylül / September, 2016

ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİSİ: ULUSAL REHBER 2016

ALLERGEN IMMUNOTHERAPY:
NATIONAL GUIDELINE 2016

Ek Sayı Editörleri

Betül Ayşe SİN, Ümit Murat ŞAHİNER



Allerjen İmmünoterapisi Ulusal Rehberi

TÜRKİYE ULUSAL ALLERJİ VE İMMÜNOLOJİ DERNEĞİ
İMMÜNÖTERAPİ REHBERİ 2016

REHBERİN HAZIRLANMASINDA KATKIDA BULUNAN YAZARLAR
(ALFABETİK SIRA İLE)

TUNÇ	AKKOÇ	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı
NERİN NADİR	BAHÇECİLER-ÖNDER	Yakın Doğu Üniversitesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı
GÜLBİN	BİNGÖL-KARAKOÇ	Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı
SUNA	BÜYÜKÖZTÜRK	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı
REHA	CENGİZLİER	Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı
DANE	EDİGER	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı
ASLI	GELİNCİK	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı
FİGEN	GÜLEN	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı
SEVAL	GÜNEŞER-KENDİRLİ	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı
FÜSUN	KALPAKLIOĞLU	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı
ÖZLEM	KESKİN	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı
ALİ	KOKULUDAĞ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı
ZEYNEP	MISIRLIGİL	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı
DİLŞAD	MUNGAN	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı
ÜLKER	ÖNEŞ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Allerji Bilim Dalı
CEVDET	ÖZDEMİR	Özel Memorial Ataşehir Hastanesi

NİHAT	SAPAN	Çocuk Allerji Kliniği Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı
BETÜL AYŞE	SİN	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı
AYTÜL ZERRİN	SİN	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı
ÜMİT MURAT	ŞAHİNER	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji Bilim Dalı
OSMAN	ŞENER	Gülhane Askeri Tıp Akademisi İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı
REMZİYE	TANAÇ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı
AYFER	TUNCER	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji Bilim Dalı
ÖZGE	UYSAL-SOYER	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji Bilim Dalı
MUSTAFA	YILMAZ	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı
AYFER	YÜKSELEN	Başkent Üniversitesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

ÖNSÖZ ve GİRİŞ

İMMÜNÖTERAPİNİN TARİHÇESİ

İMMÜNÖTERAPİDE KULLANILAN TERİMLER

ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİSİNDE MEKANİZMALAR

ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİSİNDE HASTA SEÇİMİ,

ENDİKASYONLAR

ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİSİNDE

KONTRENDİKASYONLAR

KULLANILAN ALLERJEN EKSTRELERİ (Aköz, depo,
polimerize, modifiye, tirozine adsorbe, vs) VE

STANDARDİZASYON ÜNİTELERİ

ALLERJEN EKSTRAKTLARININ SEÇİMİ, MAJOR ALLERJEN

İÇERİKLERİ, HAZIRLANMASI VE SAKLANMASI

KOŞULLARI

ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİSİNDE DOZLAR VE

İMMÜNÖTERAPİ PROTOKOLLERİ (DOZ ARTIŞI VE İDAME

DÖNEMLERİ, HIZLI VE KONVANSİYONEL ŞEMALAR)

(OPTİMAL DOZ)

İMMÜNÖTERAPİNİN UYGULANMA YÖNTEMLERİ VE

TEKNİĞİ

ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİSİNDE PREMEDİKASYON VE

İMMÜNÖTERAPİ ETKİNLİĞİNİ ARTIRABİLECEK

İLAÇLARIN BİRLİKTE KULLANIMI

ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİYE BAŞLANMASINDA ÇAPRAZ

REAKSİYON SORUNU VE “COMPONENT-RESOLVED

DIAGNOSIS” TANIDA MOLEKÜLER ALLERJİ TESTLERİ

ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİSİNİN ETKİNLİĞİ

ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİSİNİN ETKİNLİĞİNİN
GÖSTERİLMESİNDE KULLANILAN KLİNİK VE
LABORATUVAR PARAMETRELER
ÇOCUKLARDA ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİSİ
GEBELERDE ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİSİ
VENOM İMMÜNÖTERAPİSİ
BESİN ALLERJİSİNDE ORAL İMMÜNÖTERAPİ
ÖZEL GRUPLARDA İMMÜNÖTERAPİ (İMMÜN YETMEZLİK,
OTOİMMÜN HASTALIK VARLIĞI vs)
ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİSİNDE İZLEM VE TEDAVİ SÜRESİ
ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİSİNDE GÜVENLİK VE YAN
ETKİLER, ONLARIN YÖNETİM ESASLARI (BETA-BLOKER,
ACEİ İLAÇ KULLANANLARDA YAKLAŞIM NEDİR?)
ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİSİNDE SİSTEMİK
REAKSİYONLAR İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ
İMMÜNÖTERAPİ UYGULANAN SAĞLIK KURULUŞUNUN
GEREKLİ DONANIMI
MULTİ ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİ (AYNI VE FARKLI
KAYNAKTAN ALLERJEN EKSTRELERİNİN KARIŞIM VE
DİLÜSYON SORUNU)
ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİNİN DOĞAL SEYİRE VE YENİ
DUYARLILIK GELİŞİMİNE ETKİSİ
SONUÇ VE GELECEKTEN BEKLENTİLER (YENİ AŞILAR,
ADJUVANLAR, PEPTİDLER
EKLER
EK 1. ONAM FORMU
EK 2. ASTİM VE RİNİT SEMPTOM SKORLARI
EK 3. ASTİM VE RİNİT YAŞAM KALİTE ANKETLERİ
EK 4. SKİT HASTA TAKİP FORMU
EK 5. ÇEŞİTLİ İMMÜNÖTERAPİ DOZ ŞEMALARI
EK 6. RAPOR ÖRNEKLERİ
EK 7. REÇETE ÖRNEKLERİ

ÖNSÖZ ve GİRİŞ

Alerjinin doğal gidişini değiştirebilen spesifik tek tedavi yöntemi olan allerjen immünoterapisi ile ilgili ulusal rehberimizi sizlerle paylaşmanın mutluluğunu duyuyoruz. İlk kez 1911 de Noon ve Freeman tarafından allerjik rinitte yararlı olduğu gösterildikten sonra günümüze kadar çok aşamadan geçmiş ve yapılmış olan araştırmalar sonucu immünoterapinin etkinliği kanıtlanmıştır.

İmmünoterapinin etkili olmasında birçok faktörün rolü olup özellikle uygun hasta, doğru allerjen ve uygulama yöntemi seçiminin önemi yadsınamaz. Bu kuralların yer aldığı immünoterapi rehberi ilk kez dünya allerji organizasyonu olan WAO tarafından 1998 yılında yayımlanmış olup daha sonra Avrupa, Amerika ve birçok ülke tarafından günümüze kadar birkaç kez güncellenmiştir.

Yurdumuzda, bu konuda bir rehberin olmamasının eksikliğini gidermek amacı ile Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneğimizin “İmmünoterapi” çalışma grubu tarafından bu rehberin hazırlanması planlanmıştır. Uluslararası ve ulusal çalışmalardan yararlanılarak, kanıt ve öneri düzeyleri belirtilerek, pratik bilgileri içeren, akıcı dilde, allerji ve klinik immünoloji uzmanlarımızın pratik uygulamalarında yararlanacağı bir rehber olmasına özen gösterilmiştir. Ulusal immünoterapi rehberimizin hazırlanması ve yazım aşamalarında emeği geçen tüm hocalarımıza, danışmanlarımıza ve yönetim kurulumuzdaki hocalarımıza değerli katkıları için çok teşekkür ederiz.

Özverili çabalarımıza rağmen gözümüzden kaçan hataları hoş göreceğinizi umarak hepimize sevgi ve saygılarımızla ilk ulusal immünoterapi rehberini sunmanın mutluluğunu yaşıyoruz.

Dileğimiz bu rehberin çocuk ve erişkin allerji ve klinik immünoloji alanında çalışan hekimlerimize yararlı olmasıdır.

Prof. Dr. Betül Ayşe Sin

AİD İmmünoterapi

Çalışma Grubu Başkanı

Prof. Dr. Zeynep Mısırlıgil

Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji

Derneği Başkanı

Kanıt dayalı tıpta kanıt ve öneri düzeyleri (14)

KANIT DÜZEYİ

Ia	Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilmiş meta-analiz kanıtı
Ib	En azından bir randomize kontrollü çalışma kanıtı
IIa	En azından randomize olmayan bir kontrollü çalışma kanıtı
IIb	En azından bir adet diğer tip yarı deneysel çalışma kanıtı
III	Deneysel olmayan tanımlayıcı çalışmalardan elde edilen kanıt (karşılaştırma, korelasyon, vaka kontrol çalışmaları)
IV	Uzman komite raporları veya görüşleri veya saygın otoritelerin klinik deneyimleri, yada her ikisi
LB	Laboratuvar temelli çalışmalardan elde edilen kanıt
NR	Belirtilmemiş

ÖNERİ DÜZEYİ

A	Direkt olarak Kanıt I e dayanan öneri
B	Direkt olarak Kanıt II'ye dayanan ya da Kanıt I'den çıkarım ve tahmin (ekstrapolation) edilen öneri
C	Direkt olarak Kanıt III'e dayanan ya da Kanıt I veya Kanıt II'den çıkarım ve tahmin (ekstrapolation) edilen öneri
D	Direkt olarak Kanıt IV'e dayanan ya da Kanıt I, Kanıt II veya Kanıt III'den çıkarım ve tahmin (ekstrapolation) edilen öneri
NR	Belirtilmemiş

İMMÜNÖTERAPİNİN TARİHÇESİ

Allerjen immünoterapisinde ilk girişimler yani önleyici aşılar ve ksenojenik antiserumlar Edward Jenner (1796), Louis Pasteur (1885), Robert Koch (1882) ve Emil on Adolf Behring (1890) tarafından uygulanmıştır. Bu araştırmacıların gayretleri ile immün modülasyon alerjen immünoterapisinin çekirdeği oluşmuştur (1).

Daha sonra Curtis 1900 yılında Amerikan Nezle otu (Ragweed=Ambrosia) polenlerinin sulu ekstrelerini kullanarak hastalarda semptomların ortaya çıkışının azaldığını göstermiştir. 1903 yılında Dumba polenlerden ‘polen toksini’ isimli bir solüsyon hazırlayarak insanlara enjekte etmiş, ancak olumlu sonuç elde edememiştir (1).

1911 yılında ilk alerji aşısı gerçekleştirilmiştir. Leonard Noon ve Freeman 20 saman nezleli hastaya kaynatılmış polen ekstresini subkutan yolla enjekte ederek olumlu sonuçlar elde etmişlerdir (2, 3). 1916 da Robert A.Cooke günümüzdeki immünoterapinin ilk bilimsel temelini atmıştır. Cooke ve Freeman saman nezlesinin bir toksin tarafından meydana getirildiğini ve hastaya verilen bu toksin ile antitoksin oluştuğunu zannediyorlardı. 1922’de ise hastaların iyileşmesine rağmen deri pozitifliğinin devam ettiğini gözleyerek bu tedaviye (Hiposensitizasyon) ismini verdiler. 1930’da J.Freeman “Rush Inoculation” ismini verdiği saman nezleli hastalara polenle subkutan uygulamayı gündeme getirmiştir.

1935 yılında da Cooke tedavi ettiği hastaların kanlarında (Prausnitz-Kustner) testini inhibe eden bir maddenin varlığını keşfetmiş ve buna (Bloke Edici Antikor) ismini vermiştir (4). Tedavi ettiği hastaların serumunu benzer hastalara naklettiğinde onların da iyileştiğini göstermiştir. Atopik hastaların antijen enjeksiyonlarıyla tedavisi ile ilk aylarda deri duyarlaştırıcı antikorlarda 2 ile 4 misli yükselme göstermiştir (5). Ancak enjeksiyonlar devam ettiğinde beş ile 10 yıl sonra antikorlar giderek azalmıştır. Bernton ragweed’e bağlı saman nezlesinde blokan antikorların koruyucu etkilerini incelemiştir (6). 1940’da Loveless bloke edici antikorun hasta edici reajinik antikordan farklı olduğunu göstermiş ve faydalı ama alerjenik olmayan bir antikor ile meydana geldiğini düşünmüştür (7). Daha sonra bunun IgG tipi blokan antikor olduğunu tanımlamıştır.

Alerjen immünoterapisinin gelişmesi 1966’da Ishizaka ve arkadaşlarının IgE antikorunu keşfetmesi, IgE’nin immün mekanizmalardaki rolü, özgül antijen ve alerjenlerin bilinmesi ve alerjen ekstrelerinin standardizasyonu ile mümkün olmuştur (8-10). Norman ve Lichtenstein bu tedavi yöntemine (immünoterapi) ismini vermiştir.

Türkiye’de ilk olarak 1954 yılında İstanbul Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Lozan’da Prof. Dr. A.Vanotti’nin yanında çalışıp İstanbul’a dönen Prof. Dr. Nüvit Tekül alerji

çalışmalarını başlatmıştır. Prof. Dr. Tekül'e göre, ilk immünoterapisi İstanbul Tıp Fakültesinde Fizyopatoloji hocası olan Prof. Dr. Osman Saka rinit ve astım öyküsü olan hastaların evlerinden ev tozlarını toplayıp sterilize ederek sulu ekstreler halinde subkutan olarak hastalara uygulamıştır. Daha sonra Prof. Dr. N.Tekül 1958 yılında (alerji bilim dalını) kurmuş ve immünoterapi uygulamalarına başlamıştır.

1961 yılında, Prof. Dr. Kemal Özkarağöz Amerika Birleşik Devletlerinde Cleveland ve Houston (Baylor Üniversitesi) de alerji eğitimini tamamlayarak yurda dönmüş ve Ankara'da Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kliniği'nde hem erişkin hem de çocuk hastalara subkutan immünoterapi uygulamalarını başlatmıştır. Daha sonra bu çalışmalarını Prof. Dr. Yıldız Saraçlar ve ekibi devam ettirmiştir.

Sadece çocuk hastalara yönelik immünoterapi ise İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalında 1967'de başlamıştır. Prof. Dr. Süleyman Yakacıklı Boston'da İmmünoloji; Prof. Dr. S. Ülker Öneş' de Paris'te İmmünoloji ve Alerji eğitimi alarak yurda dönmüşlerdir.1968 de ayrı bir (Astım–Alerji) polikliniği hayata geçmiştir. Subkutan immünoterapi olarak yurt dışından (İngiltere) getirtilen aşılarda solüsyon olarak kullanılmıştır (11).

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Prof. Dr. Rasim Cicioğlu otovaksin uygulamalarını yapmıştır. Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı'na bağlı 'Alerji Ünitesi' ise 1967 yılında Prof. Dr. Lütfü Gürbüz tarafından kurulmuş ve immünoterapi yapılmaya başlanmıştır. İmmünoterapi uygulamaları yurdumuzun farklı üniversitelerinde de uygulamaya girmiştir. İzmir'de Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Prof. Dr. Tomris Kabakçı erişkin hastalarda ve Prof. Dr. Türkan Süren ve Prof. Dr. Remziye Tanaç çocuk hastalarda, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kliniği'nde de Prof. Dr. Seval Güneşer Kendirli çocuk hastalarda, GATA'da Prof. Dr. Nejat Ozangüç immünoterapi uygulamalarını başlatmıştır (11).

Bu öncülerin ışığıyla Türkiye'de alerji bilim dalları değişik Üniversite ve Hastanelerimizde kurularak immünoterapi tedavisi yaygınlaşmıştır (11).

İMMÜNÖTERAPİDE KULLANILAN TERİMLER (12-21)

Alerjen: IgE cevabı ve/veya Tip I aşırı duyarlılık (hipersensitivite) reaksiyonu oluşturma kapasitesine sahip molekül (spesifik IgE antikoru oluşumunu uyaran ve bu antikor ile reaksiyona giren maddelerdir).

Alerjen immünoterapisi (AİT): Hastanın klinik olarak duyarlı olduğu gösterilmiş standart alerjen ekstresinin düşük dozdan başlayarak ve giderek artan, yan etki oluşturmayan dozlarda uygulanmasıdır. Bu tedavi yöntemi IgE aracılı reaksiyon geliştiren kişilere önerilir ve böylece doğal yollarla karşılaşma sonrası oluşacak alerjik semptomların, ilaç kullanımının ve inflamatuvar reaksiyonların immün tolerans oluşturularak önlenmesi amaçlanır.

Allerjen immünoterapi ekstresi: Allerjen immünoterapide kullanılmak üzere üretilen allerjen özleridir. Bu karışımlar pek çok allerjenik veya non-allerjenik makromolekülleri (protein, proteoglikan, polisakkarid) ve düşük molekül ağırlıklı maddeleri (pigmentler, tuzlar) içerir. Bu terim yerine *allerji aşısı*, *allerjen solüsyonu* terimleri de kullanılabilir.

Al(OH)3: Alüminyum hidroksit. Allerjen immünoterapide sık kullanılan ve alerjenin etkinliğini artıran bir molekül (Adjuvan).

Anafilaksi: Alerjen maruziyeti sonrası dakikalar, saatler içinde ani olarak gelişen sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonu.

BU: “Biologic unit” (Biyolojik ünite)

BAU: “Bioequivalent allergen unit” (Biyoeşdeğer allerjen ünitesi)

Başlangıç fazı “Build-up phase” (Doz artım süreci, yükleme fazı, indüksiyon fazı): Allerjen ekstresinin giderek artan dozlarda uygulandığı dönemi ifade eder. Bu dönemde enjeksiyonlar genellikle haftada bir ara ile uygulanırken, bazı durumlarda daha hızlı şemalar da kullanılabilir. Bu dönemin uzunluğu enjeksiyonun sıklığına bağlı olarak 3-6 ay arasında değişmektedir. Başlangıç şeması allerjen ürünün aköz ya da depo olmasına, hastanın klinik duyarlılığına göre değişebilir. Başlangıç dozu genellikle idame dozun 1000 ile 10.000 kez dilüe edilmiş konsantrasyonudur. Ancak çok duyarlı hastada daha düşük dozda başlamalıdır.

Ca3(PO4)2: Kalsiyum fosfat. Allerjen immünoterapide sık kullanılan ve alerjenin etkinliğini artıran bir molekül (Adjuvan).

Cluster (hızlandırılmış) immünoterapi: (“Cluster immunotherapy”): Hızlandırılmış bir doz artım süreci ile karakterize ve birbirini takip etmeyen günlerde, aynı gün içinde birden fazla

(genellikle 2 veya 3) doz uygulanması ile karakterize immünoterapi uygulama protokolüdür. İdame doza konvansiyonel yaklaşıma göre daha kısa sürede ulaşılır.

Desensitizasyon: İlaç veya diğer alerjenlerin kısa sürede artan dozlarla verilmesi sonucunda efektör (mast hücreleri ve bazofiller) hücrelerde geçici olarak klinik bir yanıtızlığın oluşturulmasıdır.

Etkili tedavi dozu veya idame dozu: (“Effective therapeutic dose”) Belirgin sistemik veya lokal reaksiyonlara yol açmadan klinik olarak tedavi etkinliğini sağlayan immünoterapi dozudur.

EPIT: Epidermal immünoterapi

HEP: “Histamine equivalent in prick testing” (Delme deri testinde histamin eşdeğeri)

Duyarlılığın azaltılması (“Hyposensitization”): Eskiden allerjen immünoterapi anlamında kullanılırdı. Şimdi kısmi desensitizasyon anlamında kullanılmaktadır.

ILIT: İntralenfatik immünoterapi

İmmün modülasyon (“Immunomodulation”):

Çeşitli ilaçlar veya immünolojik müdahalelerin spesifik T ve/veya B hücrelerinde delesyon aracılığıyla normal ya da anormal immün yanıtı değiştirmesi; periferik/santral toleransın indüksiyonu; veya kemotaksis, adezyon veya intrasitoplazmik sinyal gibi çeşitli inflamatuvar yolların modifikasyonu anlamına gelir.

Normal veya anormal immün cevabın spesifik T ve/veya B hücrelerinde sayısal ve fonksiyonel değişikliğe neden olup; periferik ve santral toleransa yol açarak veya inflamatuvar yollarda modifikasyon oluşturmasıdır.

İmmünoterapi: Anormal immün cevabın klonal delesyon, anerji, immün tolerans ve immün deviasyon yolu ile ortadan kaldırılması için kullanılan tedavi yöntemidir.

İmmünoterapide lokal reaksiyon: İmmünoterapinin uygulandığı bölgede ortaya çıkan reaksiyonlardır. SKİT (Subkutan İmmünoterapi)’de enjeksiyon yerinde oluşun kızarıklık, kaşıntı ve şişlik örnek verilebilir. SLİT için ağızda kaşıntı, uyuşma, dilde ve uvulada şişme şeklinde olabilir. Geniş lokal reaksiyonlarda ise ödem çapı 10 cm’yi geçer.

İdame konsantrasyonu: Allerjen immünoterapi için hazırlanan tek veya çoklu allerjen içeren ekstrelerdir. Gerekli durumlarda farklı dilusyonlara seyreltilebilir.

İdame dozu: Belirgin lokal veya sistemik yan etkilere yol açmadan tedavi etkinliğinin sağlandığı optimal tedavi dozudur. Başlangıçta hedeflenen etkili dozdan farklı olabilir.

İdamede hedeflenen doz: İmmünoterapinin başlangıcında hedeflenen etkili dozdur. Her hasta bu dozu tolere etmeyebilir ve daha düşük dozlarda da tedavi etkinliği sağlanabilir. Ancak düşük dozda tedavi etkili olmayıp aksine hastayı duyarlandırabilir.

İdame Fazı: Etkili tedavi edici doza ulaşılması ile başlayan dönemdir. Bu döneme ulaşılması ile doz aralıkları açılır (Bir kez idame doza erişilince allerjen enjeksiyon aralıkları uzatılır). Doz genellikle aynı olup, yeni şişeye geçilmesi, yan etki görülmesi gibi çeşitli nedenlerle değişiklik yapılabilir. Enjeksiyonlar venom immünoterapisi için genellikle 4-6 haftada, aeroallerjenler için ise 2-4 haftada bir yapılır.

İmmünoterapide sistemik reaksiyon: İmmünoterapi uygulanan bölgenin dışında organ spesifik sistem tutulumu ile giden istenmeyen yan etkileri tanımlar. Ürtiker, anjioödem gibi deri bulgularından, hafif rinit ve kardiyο-pulmoner sistemi etkileyen ağır anafilaksiye kadar değişebilen geniş bir yelpazede görülebilir.

Majör/minör alerjen: Test edilen klinik olarak allerjik hastalardan %50 ve daha fazlasının serumundaki IgE'yi bağlayan antijen (majör alerjen) dir veya %50'den azında (minör alerjen) alerjen spesifik IgE yanıtı oluşturan antijenlerdir. Bu alerjenler, ya immünoterapi ya da cross allergeo-immunoelectrophoresis yöntemiyle saptanabilir.

“Noon unit”: Bir µg polenden çıkarılan suda çözülebilen protein miktarı

“PNU” (Protein Nitrojen Ünitesi): 0.01 µg protein nitrojen ünitesi eşdeğeri (phosphotungstic acid precipitable nitrogen)=0.06 µg protein eşdeğeri

Polisensitizasyon: İki ya da daha fazla alerjene karşı deri prick testi ya da serum spesifik IgE analizi ile doğrulanan duyarlanma. Burada filogenetik olarak aynı kaynaktan gelmeyen alerjen(ler) söz konusudur. Örneğin hastanın hem çayır polenine, hem ev tozu akarına, hem de kedi alerjenine duyarlı olması gibi.

Pausi-sensitizasyon: 2 ve 4 arasında alerjene deri prick testi veya serum spesifik IgE analizi ile doğrulanan polisensitizasyon

Ko-sensitizasyon (“Co-sensitization”): Yapısal olarak birbirine benzemeyen birden fazla alerjen gruplarına karşı ortaya çıkan duyarlanma (IgE reaktivitesi). Yani, ortak yapısal özellik göstermeyen alerjenlere bağlanan farklı IgE antikorlarının aynı anda bulunmasıdır.

Çapraz-sensitization (“cross-reactivity”): (çapraz duyarlanma/çapraz reaktivite): ilk olarak bir alerjene karşı oluşan IgE antikorları, daha sonra bir başka farklı alerjendeki benzer bir proteine bağlandığı zaman ortaya çıkan IgE reaktivitesidir. Yani, aynı IgE antikorunun, ortak yapısal özellikler taşıyan farklı alerjenlere bağlanmasıdır. Bu birbiriyle ilişkili tanımların bilinmesi, alerjenler ve hasta açısından doğru, gerçek tanı ve uygun tedavi için günümüzde (component-based diagnosis), (CRD) çapraz reaksiyon veren determinantlar düşünüldüğünde önemlidir.

Co-recognition: Cross-sensitization/cross-reactivity reaksiyonlarının bir alt grubudur. Burada başlangıçtaki ilk duyarlandırıcı bilinmemektedir.

Polialerji: İki ya da daha fazla alerjene karşı klinik olarak doğrulanmış alerjidir (örneğin; deri prik testinde ya da serum spesifik IgE analizinde duyarlılığın gösterilmesi, ve spesifik bir alerjene maruziyet ve semptomların ortaya çıkması arasında nedensel bir ilişki olmasıdır).

Rush (hızlı) immünoterapi: Hızlandırılmış bir immünoterapi protokolüdür. Bu protokolde allerjen 15-60 dakika aralarla ve 1-7 gün içinde hedeflenen optimal tedavi edici doza ulaşılan dek giderek artan dozlarda uygulanır. Bu protokol aeroallerjenler için uygulandığında artmış sistemik reaksiyon riski bildirilmiştir. Ultra-rush şeklinde 4 saat içinde idame doza ulaşılan çok hızlı immünoterapi şemaları da mevcuttur.

SKİT: Subkutan immünoterapi

SLİT: Sublingual immünoterapi

100.000 SQ Unit (Standardized Quality): İdame tedavisi sırasında ortalama bir hastaya verilen optimal SKİT dozudur ve HEP’e göre tanımlanmıştır. Köpek antijeni için 1 mg/ml histamin cevabı eşdeğeri, kedi antijeni için 2 mg/ml histamin cevabı eşdeğeri, ev tozu akarı için 5 mg/ml histamin cevabı eşdeğeri ve polenler için 10 mg/ml histamin cevabı eşdeğeridir.

TU (Therapeutic Unit): Bir etkinlik birimidir. Tanısal ünite (Diagnostic unit) ile orantılı olarak ifade edilir. 10.000 DU değeri en düşük yalancı pozitif ve yalancı negatif sonucu veren değerdir ve buna oranla her bir allerjen için sabit bir DU/TU değeri tanımlanmıştır.

Volume/Weight: Hacim/Ağırlık, **IR:** Index of Reactivity

ALERJEN İMMÜNÖTERAPİSİNDE MEKANİZMALAR

Alerjen immünoterapisinin etki mekanizmaları

Alerjen immünoterapisi (AİT), alerjik hastalıkların tedavisinde uygulanan ve hastalık seyrini değiştirebilen tek tedavi yöntemidir. Alerjik rinit, alerjik astım ve venom alerjisinin tedavisinde etkinliği gösterilmiştir. AİT aynı zamanda klinik ve immünolojik tolerans mekanizmalarının araştırılmasına yönelik çalışmalar için de yararlı bir model oluşturmaktadır.

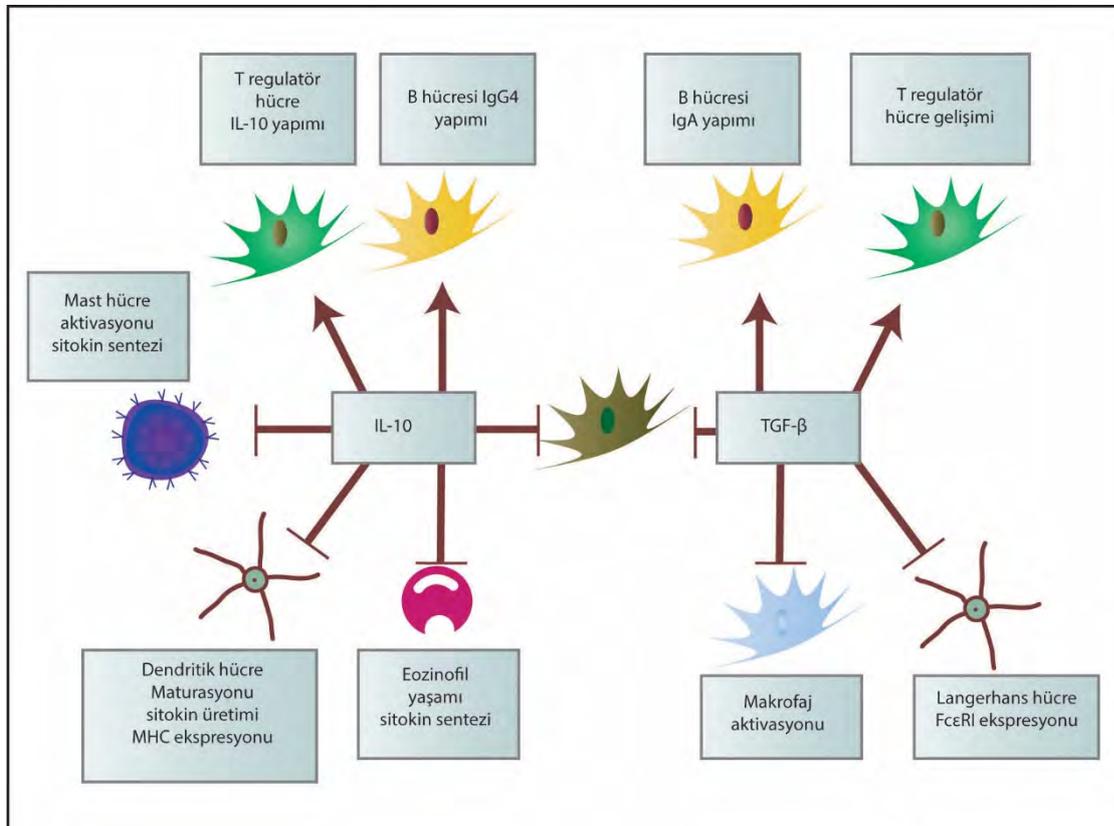
AİT’de amaç periferik tolerans mekanizmalarını kullanarak alerjenlere karşı uzun süreli klinik toleransın sağlanmasıdır. AİT sürecinde oluşan hücresel ve moleküler olaylar 4 grupta sınıflandırılabilir (22):

1) Mast hücre ve bazofillerin hızlı desensitizasyonu – hücre aktivitesinde ve degranülasyonda azalma, anaflaksiye yatkınlıkta azalma

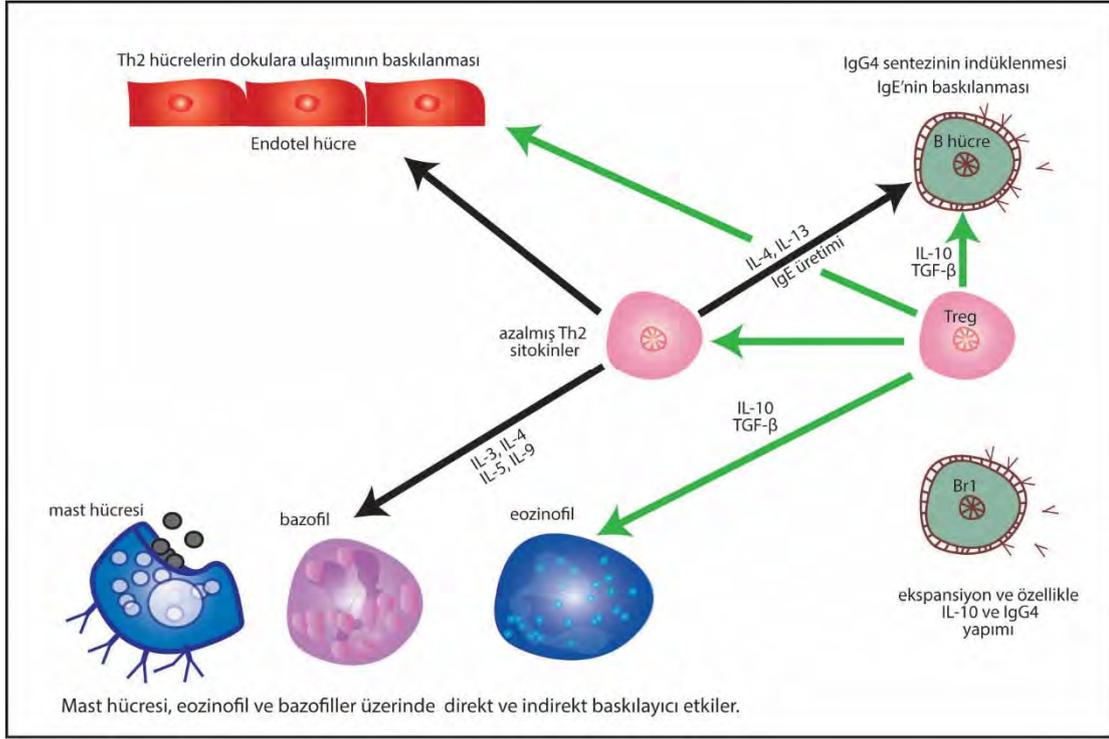
- Bu etki ilk AİT enjeksiyonu sonrası dakikalar içinde başlar. İntakt alerjenler uygulandığında görülür.
- Altta yatan moleküler yolaklar tam aydınlatılmamış olmakla birlikte tablonun, ilaçlara bağlı anaflaksilerde olduğu gibi, bu iki hücrenin hızlı desensitizasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir.
- Anafilaksi mast hücreleri ve bazofillerden salınan inflamatuvar mediyatörlerle ilişkilidir ve başarılı AİT mediyatör salınım miktarını etkiler.
- Mediyatörlerin düşük miktarlarda salınması mast hücre ve bazofil aktivasyonu için eşik değeri de etkileyebilir.
- Histamin, efektör hücrelerden açığa çıkan önemli mediyatörlerden biridir. Dört farklı histamin reseptörü aracılığıyla etkilerini gösterir. İnsan CD4+ Th1 hücreleri baskın şekilde HR1, T-helper-2 (Th2) hücreleri ise HR2 eksprese eder. H1Reseptörü proinflamatuvar etkilere sahiptir. H2 Reseptörünün (HR2) ise T hücre ve dendritik hücre yanıtlarını azaltarak immün tolerans gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Histamin DC’lerden IL-10 üretimini indükler. Th2 hücrelerden de IL-10 üretimini indükler ve TGFβ T hücrelerini baskılayıcı etkisini artırır. Venom immünoterapi (VIT) uygulanan hastalarda çok erken dönemde alerjen toleransının gelişmesinde bazofillerin HR2 aracılığıyla selektif baskılanmasının önemli olduğu öne sürülmüştür. VIT başlangıcından sonra 6 saat içinde HR2’nin arttığı gösterilmiştir. HR2’nin bazofillerin FcεRI aracılı aktivasyonunu ve bu hücrelerden histamin, sülfidolökotrienler dahil mediyatör salınımını güçlü şekilde baskıladığı in vitro olarak gösterilmiştir (23) .

2) Alerjene özgü Treg ve Breg hücrelerinin uyarılması

- AİT sonrası alerjene özgü Treg hücreler gelişir. Treg hücrelerin ürettiği IL10 ve TGF- β alerjik yanıtı çok yönlü baskılar. (Şekil 1)
- IL-10 alerjene tolerans gelişimine farklı yollarla katkıda bulunur. Antijen sunucu hücrelerde MHC-II ekspresyonunu azaltır, proinflamatuvar sitokinleri ve reseptörlerini baskılar. Th0 ve Th2 hücrelerinden IL-5 üretimini azaltır, eozinofil aktivitesini düşürür. Spesifik IgG4 üretimini uyarır. Treg hücrelerinden köken alan TGF β 'nın da alerjene karşı tolerans gelişiminde rolü büyüktür. B hücre proliferasyonu ve farklılaşmasını engellemekle kalmaz mukozal IgA haricindeki tüm immünoglobulinleri azaltır.



Şekil1. IL-10 ve TGF β 'nın alerjik yanıt üzerine etkileri. ((24)'nolu referanstan adapte edilmiştir.)



Şekil 2. Treg ve Breg hücrelerinin alerjik inflamasyonun baskılanmasındaki rolleri (22)'nolu referanstan adapte edilmiştir.)

3) Alerjene özgü antikorların regülasyonu

- AİT serum spesifik IgE düzeylerinde ilk dönemde geçici bir yükselmeye ardından aylar ve yıllar içinde yavaş yavaş azalmaya neden olur. Polen duyarlılığı olan hastalarda AİT ile polen döneminde serum spesifik IgE titrelerindeki artış önlenmektedir.
- AİT'nin etkinliği IgE düzeylerindeki değişime bağlı değildir. Çünkü spesifik IgE düzeyindeki azalma geç dönemde ve az miktarda olur. AİT sonrası klinik iyileşmeyle korelasyonu zayıftır (22).
- Ancak AİT alerjene özgü IgG1 ve IgG4 antikorlarının artışı belirgin bir şekilde uyarır. AİT sonrası alerjene özgü IgA düzeyi de bir miktar artış gösterir (23).
- Spesifik IgG4 artışının klinik iyileşmeye eşlik ettiği gösterilmiştir. IgG4 mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki FcεRI'e bağlanmak için IgE ile yarışır. Venom alerjisinde AİT sonrası artan anti-venom IgG4 seviyeleri korunmayı sağlamaktadır.
- AİT'nin diğer bir etkisi de IgE'nin kolaylaştırdığı antijen sunumunun baskılanmasıdır. Alerjene özgü IgE mukozal yüzeylerde alerjen-IgE kompleksleri oluşturarak Th2 hücrelerin aktivasyonuna, IL-4 ve IL-13 aracılığıyla daha fazla IgE sentezine yol açar

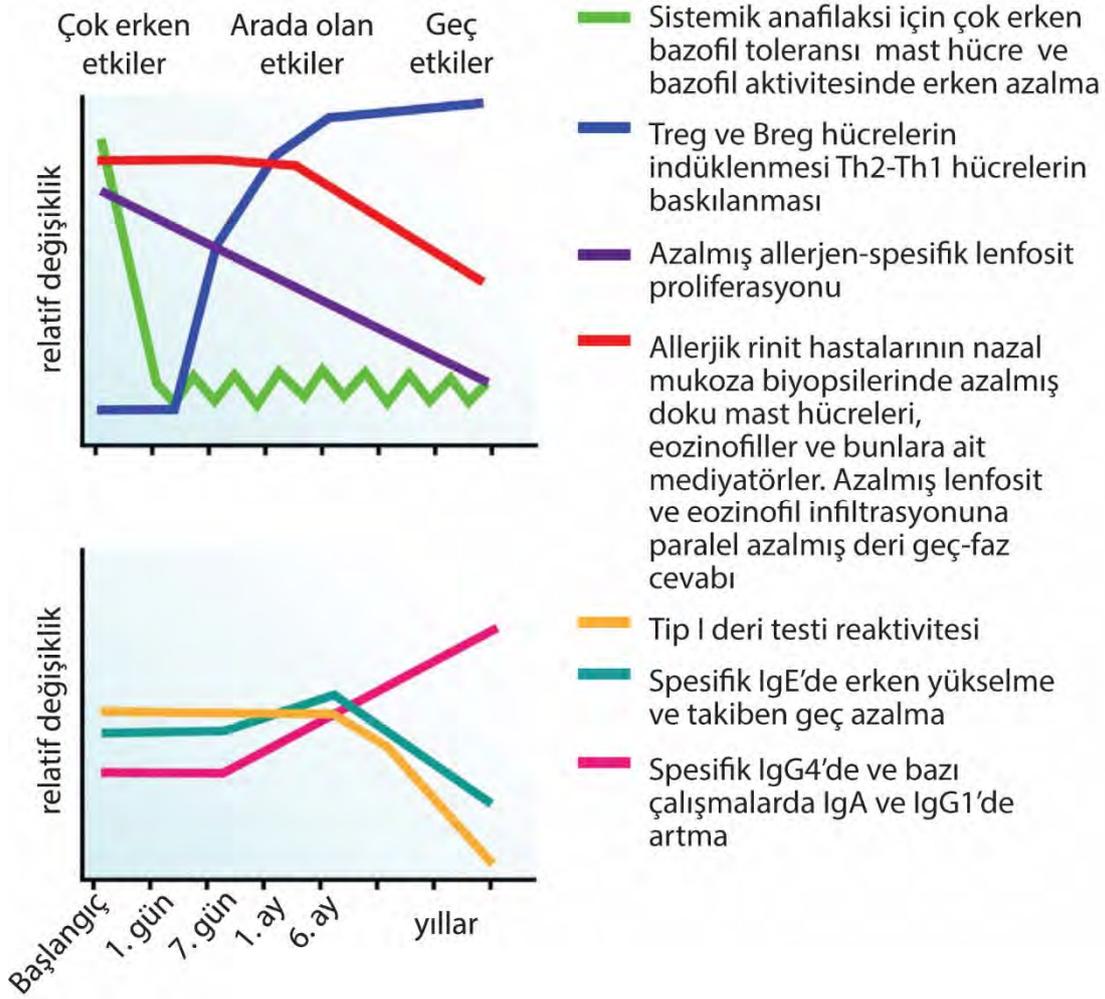
(24). IgE'nin kolaylaştırdığı antijen sunumu çok düşük miktarda alerjenle bile alerjene özgü T hücre aktivasyonuna ve proliferasyonuna neden olmaktadır.

- Tr1 ve Br1 hücrelerince salgılanan IL-10 antijene özgü IgE'yi baskılar, IgG4 üretimini artırır. Dolayısı ile IL-10 sadece T hücre toleransını sağlamakla kalmaz, spesifik izotip oluşumunu da düzenler (25).

4) AİT sırasında efektör hücrelerin geç faz yanıtlarının baskılanması

- Uzun dönem AİT bronş mukozası, nazal mukozaya ve deride alerjen uyarısına karşı gelişen erken ve geç faz yanıtları azalır.
- Başarılı AİT sonrasında hedef dokuda erken ve geç faz alerjik yanıtı oluşturmak için gereken alerjen konsantrasyonu artar.
- Mukozal inflamasyon non-spesifik uyarımlarla bronşial, nazal ve konjunktival hiperreaktiviteye neden olur. Bu durum AİT sonrası azalır ve klinik iyileşme ile koreledir.
- AİT sonrası hiperreaktivitedeki azalma eozinofilik ve nötrofilik inflamasyonun azalması ile birliktelik gösterir.
- IL-10 mast hücrelerinden proinflamatuvar sitokin salınımını engeller, Th0 ve Th2 hücrelerinden IL-5 üretimini baskılar; eozinofil aktivitesi ve fonksiyonunu azalır. Eozinofil hücre ölümünü kolaylaştırır.

Aşağıdaki şekilde bu mekanizmaların AİT sürecindeki oluşumu gösterilmektedir (Şekil 3.)



Şekil 3. AİT sürecindeki immünolojik değişiklikler. Protokoller ve uygulama yolları arasında farklılıklar olsa da süreç benzerdir. Venom ile ultrarush İT protokollerinde değişimler polen SLİT ile karşılaştırıldığında daha erken ve daha güçlüdür. İlk enjeksiyon sonrası saatler içinde mast hücre ve bazofil aktivitesinde, degranülasyonda ve sistemik anafilaksi yatkınlığında azalma olur. Bunu Treg ve Breg üretimi ve allerjen spesifik Th1 ve Th2 hücrelerinin baskılanması izler. Bu olaylara paralel şekilde IgG4 seviyeleri artar ve tedavi sürdükçe devam eder. Birkaç ay sonra alerjene özgü IgE/IgG4 oranı azalır. Aylar sonra doku mast hücreleri ve eozinofil sayısı azalır, bu hücrelerden mediyatör salınımı da azalır. Deride geç faz reaksiyonlar azalır. Geç dönemde deri testi reaktivitesi de azalır. (22)'nolu referanstan adapte edilmiştir.)

AİT'ye immünolojik yanıtlar özet olarak şöyledir;

SKİT ile verilen alerjene karşı son organ duyarlılığında azalma, humoral ve hücrel cevapta değişiklikler olur (Kanıt A).

Son organ cevabındaki azalma; deri, konjunktiva, nazal mukoza ve bronşların alerjenle provokasyona erken ve geç yanıtlarında azalma, alerjenle indüklenen eozinofil, bazofil ve mast

hücre infiltrasyonunda azalma, mukozal priming'in baskılanması ve histamine non-spesifik bronş duyarlılığının azalması şeklindedir (Kanıt A).

AİT başladıktan kısa süre sonra IL-10 ve TGF-beta salgılayan CD4+CD25+ regülatör T hücrelerde artış ve buna eşlik eden immün tolerans gelişir. AİT'ye devam edilmesiyle, alerjen-spesifik T hücre cevabı uzun süreçte azalır, Th2 tipi sitokinler Th1 tipine dönüşür (Kanıt A).

Spesifik IgE düzeyleri başlangıçta artar, sonra giderek azalır, oysa spesifik IgG1,IgG4 ve IgA düzeyleri artar. Bu antikorlardaki değişiklikler, her zaman klinik iyilikle korele değildir (Kanıt A).

Allerjen-spesifik IgG düzeylerinin artışı, AİT'nin etkinlik derecesi veya etkinlik süresinin göstergesi değildir. Ancak, alerjen-spesifik IgG düzeyindeki fonksiyonel değişimler klinik etkinliği belirlemede rol oynayabilir (Kanıt LB) (Laboratuvar çalışmasına dayalı kanıt).

Halen AİT'nin dünyadaki en yaygın uygulama şekilleri subkutan immünoterapi (SKİT) ve sublingual immünoterapi (SLİT)'dir. SLİT'in güvenlik profili insanlarda uygulanan milyonca doz ile kanıtlanmıştır. Ancak SLİT ile ilişkili immünolojik mekanizmalar henüz SKİT kadar netleşmemiştir. SLİT'de sublingual FOXP3 eksprese eden hücreler artar, alerjen spesifik IgG4 artar, IgE stabil kalır. Alerjen spesifik IgA' da indüklenir. Lenfoproliferatif yanıtlarla ilişkili bulgular değişkendir (22). SLİT ayrıca besin alerjilerinin tedavisinde de umut vadetmektedir (26). SLİT ve SKİT etki mekanizmaları arasındaki farklar tabloda özetlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. SKİT ve SLİT mekanizmaları arasında benzer ve farklı yönler (22).

Mekanizmalar	SLİT	SKİT
Çok erken desensitizasyon	?	+
T hücre toleransı	+	+
Treg hücre üretimi	+	+
Breg hücre üretimi	?	+
IL-10'un etkisi	+	+
TGFβ'nın etkisi	+	+
Doku mast hücre fonksiyonlarında azalma	+	+
Dokudaki eozinofil ve medyatörlerinin azalması	+	+
Azalmış IgE	+/-	++
Artmış IgG4	+/-	++++

Üst hava yolu ve gastrointestinal submukoza sürekli yüksek miktarda antijene doğal olarak maruz kalır ve immün homeostasisin sağlanması için hızla periferik tolerans gelişir. Submukoza ve mukoza bileşkesinde myeloid DCler, submukozal dokularda plasmasitoid DCler ve mukozada Langerhans hücreleri bulunur. Myeloid DCler (mDC) ve plasmacytoid DC'ler (pDC) doğal ve adaptif immün yanıtta farklı fonksiyonlara sahiptirler. Hem mDC hem de pDC'ler antijeni yakalayıp sundukları naiv CD4+T hücrelerinden IFN γ ve/veya IL-10 salgılanmasını sağlayabilirler. İnsanlarda olgunlaşmakta olan pDCler TLR-7 ve TLR-9 uyarısı varlığında Treg üretimini indüklerler. Dolayısı ile AİT sonrası tolerans gelişiminde rol oynarlar. SLİT uygulamasında alerjenler mast hücrelerine ulaşmadan önce çoğunlukla tolerojenik DC'ler tarafından yakalanır. Böylece SKİT uygulamasına göre ciddi reaksiyon riski açısından avantaj sağlanmış olur.

SKİT ve SLİT dışında yeni AİT uygulama şekilleri- intralenfatik, epikütanöz ve intranazal gibi- halen araştırılmaktadır.

AİT'in klinik ve immünolojik parametreler üzerine etkisi aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 2. Alerjen immünoterapinin klinik ve immünolojik parametreler üzerindeki etkileri (27).

Klinik parametreler	T hücreleri
Uzun dönem iyileşme sağlanması	Alerjenle indüklenen proliferasyonda azalma
Klinik semptomlar ve ilaç kullanımında azalma	Treg hücrelerinin üretimi
Alerjenle provokasyon testlerinde yanıtta azalma	IL-10 ve TGF β sekresyonunda artış
Deri geç faz yanıtının boyutunda ve hücre akışında azalma	Th2 hücreleri ve sitokinlerin baskılanması
Tip 1 hipersensitivite yanıtında azalma	Geç faz yanıtta T hücre sayılarının azalması
Mast hücreleri	B hücreleri
Dokudaki sayılarında azalma	Spesifik IgE üretiminde azalma
Mediyatör salınımında azalma	Spesifik IgG4 üretiminde artış
Proinflamatuvar sitokin üretiminde azalma	Spesifik IgA üretiminde artış
Bazofiller	IgE ile kolaylaştırılmış antijen sunumunun baskılanması
Mediyatör salınımında azalma	Dendritik hücreler
Proinflamatuvar sitokin üretiminde azalma	IgE ile kolaylaştırılmış antijen sunumunun baskılanması
HR2 düzeyinde artışla birlikte degranülasyonun ve sitokinlerin baskılanması	
Eozinofiller	
Dokudaki sayılarında azalma	
Mediyatör salınımında azalma	

ALERJEN İMMUNOTERAPİSİNDE HASTA SEÇİMİ, ENDİKASYONLARI:

Alerjen İmmünoterapisi (AİT) alerjik hastalığın doğal gidişini değiştirebilen tek tedavi yöntemidir. Alerjik rinit, konjuktivit, astımda ve arı venomuna bağlı sistemik allerjik reaksiyonlarında kullandığımız bu tedavi etiyolojiye yönelik, etkili bir tedavidir (Kanıt A). AİT bu hastalıkların tedavisinde yıllarca kullanılmış, kullanılabilir ve uygulanabilir bir tedavidir.

Yapılan çift kör ve tek kör çalışmalarda uygun hasta, doğru alerjen seçimi yapılması ve hastanın yeterli doz ve sürede, muntazam aralıklarla alerjen alabilmesi sonucunda AİT tedavisinin başarılı olduğu gösterilmiştir (28-31). AİT uygularken hastada IgE orijinli spesifik antikörlerin mutlaka gösterilmesi gerekir. Bu bulgular hastanın kliniği ile uyumlu olmalıdır. Uygun hasta seçildiğinde, AİT uygulanması ile hastaların semptom skorları ve ilaç kullanımları azalmıştır. Hastanın kliniği, hastalığının süresi ve şiddeti AİT başlamada mutlak değerlendirilmelidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) birlikteliği ile hazırlanan “Alerjik rinit ve astım üzerine etkisi” isimli yayında AİT Shekkelle ve arkadaşlarının derecelendirme kriterlerine göre en yüksek dereceli delil kabul edilen Ia derecesini almıştır (32-34).

Tablo 1. İmmünoterapi Endikasyonları

-
- İnhalan alerjenle doğal karşılaşma sonucunda alerjik rinit ve/veya astım semptomu olması ve arı venomu (zehir) ile anafilaksi ve /veya sistemik reaksiyon gelişmesi, inhalan alerjenlere duyarlılığın deri testi ve/veya in-vitro spesifik IgE varlığı ile gösterilmesi
 - İlaç tedavisi ve koruyucu önlemlerle yakınmaların kontrol altına alınmaması
 - Hastanın uzun süreli farmakoterapiyi kabul etmemesi, ilaçların yan etkisinin olması
 - Semptomların şiddetinin hastanın normal yaşantısını engellemesi
 - Hafif persistan, orta persistan alerjik astımda (astımlılarda uygun ilaç tedavisi ile FEV1‘in beklenen değerinin %70‘inin üzerinde olması gerekir.)
-

Alerjik Rinitte hasta seçimi

Alerjik rinit toplumda çok yaygın bir hastalıktır. Hastaların en verimli oldukları evrede yaşam kalitesini bozmakta, okul ve iş gücü kaybına sebep olabilmektedir. Mevsimsel ve perennial

alerjik rinitte AİT uygulanabilir. Çift veya tek kör çalışmalar ile alerjik rinit veya rinokonjunktivitte AİT'in etkin olduğu gösterilmiştir (28, 29). ARIA sınıflamasına göre orta ve ağır alerjik rinitte AİT endikasyonu vardır (Tablo 2), (32). Mevsimsel alerjik rinitte alerjen mevsiminin süresi önemlidir. Ayrıca en az iki polen mevsiminde yakınmaların olması dikkate alınmalıdır. AİT uygulaması ile hastanın yeni alerjen duyarlılığı edinmesi ve astım gelişimi de önlenebilir (14, 35-37).

Tablo 2. Alerjik Rinitte Spesifik Alerjen İmmünoterapi İçin Hasta Seçimi

-
- Orta ve ağır alerjik rinitte
 - Hastanın yakınmalarının ilaç ve korunma ile kontrol altına alınamaması
 - Hastanın farmakolojik tedaviyi kullanmak istememesi, ilaçların yan etkilerinin olması
 - Polen alerjisinde polen mevsiminin uzun olması ve hastalığın şiddeti
 - Perennial alerjik rinitte astımın eşlik etmesi
-

Alerjik astımda hasta seçimi

Alerjik astımda AİT ile hastanın semptom skorları ve ilaç kullanımı azalmakta, akciğer fonksiyon testlerinde düzelme olmaktadır. Hasta seçiminde çok dikkatli olunmalıdır. Hafif persistan ve orta dereceli astımda AİT başlanmalıdır. Ağır astımda, akciğer fonksiyonları kalıcı bozukluklarında ve hastanın solunum fonksiyonları tedavi ile düzelmezse veya FEV1 beklenen değer %70'inden düşükse hastaya AİT uygulanmamalıdır (Kanıt C). Astımda hastalığın kontrolde olması, şiddeti, alerjen seçimi ,dozu, uygulanan AİT protokolü çok önemlidir. Son yıllarda astımda uygulanan SKİT' sonuçlarını toplayan Cochrane derlemesinde 88 çalışma değerlendirilmiştir. 3459 hastada yapılan bu çalışmaların 42 si akar, 27 si polen,10'u hayvan epitel, salgı ve tüyleri, ikisi mantar ve lateks ,altısı da karışık alerjen ile yapılmıştır. SKİT uygulanan hastaların semptom ve ilaç kullanım skorları düşmüş, bronş aşırı duyarlılığı azalmıştır. Ev tozu akarı ve polen SKİT daha etkili bulunmuştur.

Tablo 3: Allerjik Astımda Spesifik Alerjen İmmünoterapi için Hasta seçimi

- İnhalan allerjenle doğal karşılaşma sonucunda astım gelişmesi ve inhalan allerjenlere duyarlılığın deri testi ve/veya in-vitro spesifik IgE varlığı ile gösterilmesi
- Hafif, orta derecede allerjik astımda (uygun ilaç tedavisi ile FEV₁ beklenen değer in %70'i ve üzerinde ise)
- İlaç tedavisi ve koruyucu önlemlerle yakınmaların kontrol altına alınamaması
- İlaçların yan etkisinin olması
- Semptomların şiddetinin hastanın normal yaşantısını engellemesi

Venom İmmünoterapisinde hasta seçimi:

Bu bölüm ayrıca anlatılacaktır. Sadece kısaca bilgi verilmiştir. Venom ile oluşan sistemik reaksiyonda solunum ve kardiyovasküler sistem tutulumu varsa ve venom spesifik IgE pozitif ise immünoterapi başlanmalıdır (14, 38-40), (Kanıt A). Büyük lokal reaksiyonlar hastanın yaşam kalitesini bozuyor ve sık oluyorsa venom immünoterapi başlanabilir. (Kanıt B) . Yapılan çalışmalar büyük lokal reaksiyon çapının uygulanan venom immünoterapi ile küçüldüğünü göstermiştir. Ayrıca büyük lokal reaksiyon sıklığı da azalmıştır(14, 41).

Tablo 4: Venom İmmünoterapide Hasta seçimi:

Reaksiyon öyküsü	Deri ve serum spesifik IgE testi	Sistemik reaksiyon riski	Klinik öneri
Sistemik deri reaksiyonu	Pozitif, Erişkin	%20	İmmünoterapi
Anafilaksi	Pozitif, Çocuk hasta	%40	İmmünoterapi
Anafilaksi	Pozitif, Erişkin hasta	%60	İmmünoterapi

Atopik dermatitte hasta seçimi:

İnhalan alerjen duyarlılığı olan bazı atopik dermatit olgularında immünoterapinin etkin olduğunu gösteren çalışmalar vardır (42, 43), (Kanıt B). Atopik dermatitli, inhalan alerjen duyarlılığı olan, astımı olmayan olgularda da AİT kullanılabilir.

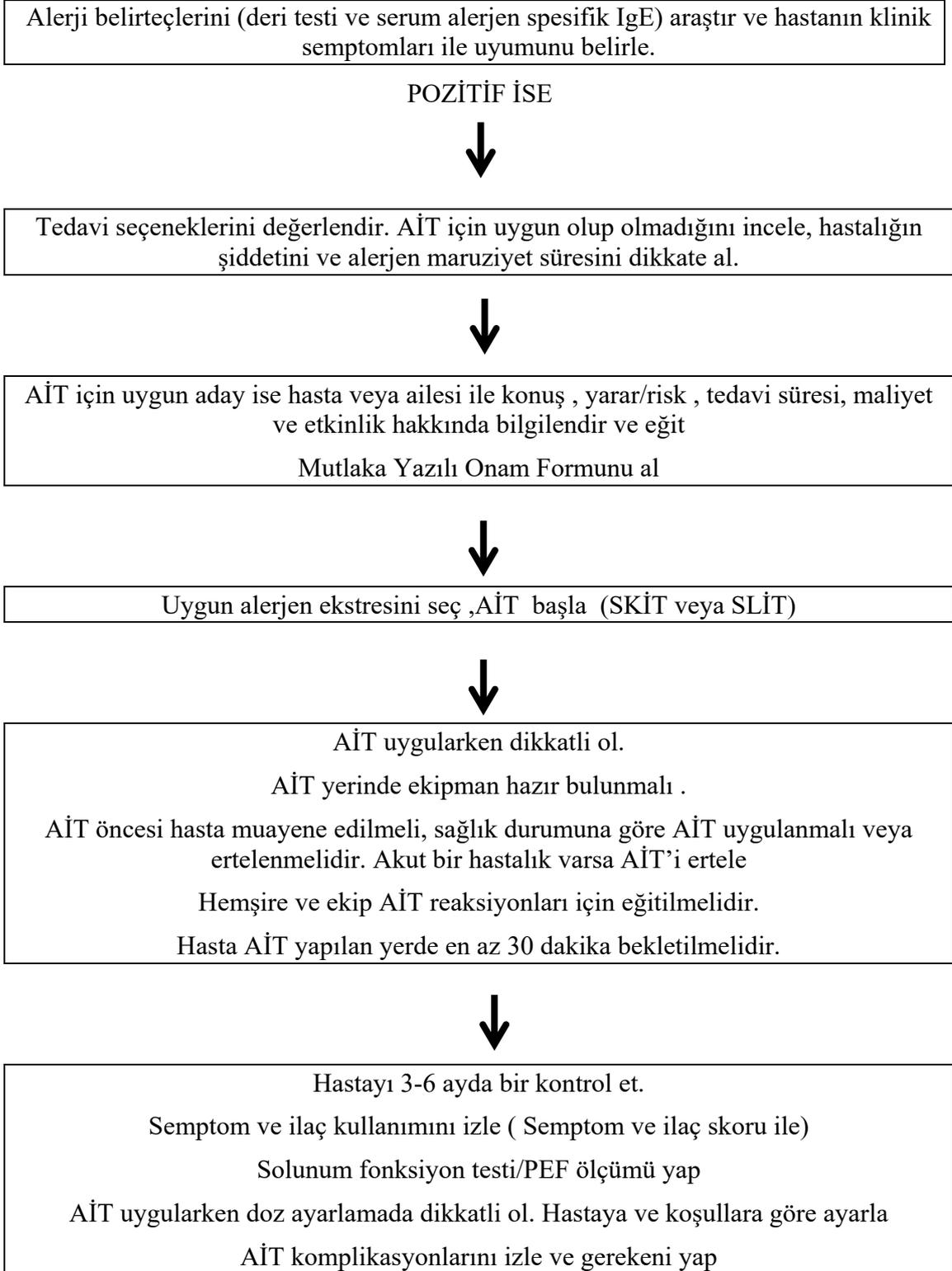
Atopik dermatitte AİT'in etkisini gösteren 4 plasebo kontrollü çalışma vardır (14, 42, 43). Erişkinde yapılan randomize çalışmada ev tozu akarı aşırı duyarlılığı olan atopik dermatitli hastalarda ev tozu akarı ile SKİT yapılmıştır. Doza bağımlı etki olduğu, yüksek doz AİT alanlarda SCORAD indeksinde($p=0.378$) ve topikal steroid kullanımlarında($p=0.007$) istatistiksel anlamlı düzelme olduğu gösterilmiştir (43).

Çocukta yapılan çift kör plasebo kontrollü ev tozu akarı SLİT immünoterapi ile de analog skorunda, SCORAD indeksinde ve ilaç kullanımında başlangıca göre belirgin düzelme olmuştur(44).

Besin allerjilerinde SKİT uygulanması önerilmemektedir (Kanıt A). Oral ve SLİT'in yeri ise henüz araştırma aşamasındadır (Kanıt NR).

Kronik ürtiker ve/veya anjioödemli hastalarda immünoterapi önerilmemektedir (Kanıt D)

Alerjik rinokonjunktivit, alerjik astım ve venom alerjilerinde spesifik alerjen immünoterapisi algoritması(14, 35)



ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİSİNDE KONTRENDİKASYONLAR

Allerji ve AİT konusunda eğitimli ve deneyimli olmayan klinisyenlerin AİT başlaması kontrendikedir. Uygun resusitasyon alet ve ekipmanları yoksa kesinlikle immünoterapi yapılmamalıdır. Daha önce AİT ile anafilaksi geliştiği bildirilen durumlar da kesin kontrendikedir (45). Ağır psikiatrik sorunu veya uyum bozukluğu olan hastalarda, mental ya da ekonomik nedenlerle kontrole gelmesinde sorun bulunan hastalar immünoterapi açısından uygun değildir (14, 15, 46).

AİT için klinik kontrendikasyon; allerjen ekstresinin güvenlik nedenleriyle (eşlik eden hastalık veya başka bir ilaç tedavisine bağlı olarak) hastaya verilemediği durum olarak tanımlanmaktadır (47). Kontrendikasyonlar açıkça, kapsamlı ve çok net olarak ortaya konmak durumundadır. Halen eşlik eden bazı hastalıkların veya durumların klinik açıdan kesin kontrendikasyonlar olup olmadığı gibi, bu kontrendikasyonların hem inhalan allerjen hem de venom immünoterapisinde geçerli olup olmadığı hususunda fikir birliği yoktur. Öte yandan aynı kontrendikasyonların SLİT ve SKİT için geçerli olup olmadığı da tam olarak belirlenememiştir (48-50).

Allerjen immünoterapisinin farklı formları için kontrendikasyonlar 'mutlak' veya 'kısmi' olarak sınıflandırılabilir (51). Kısmi kontrendikasyonu olan bir hastada tedaviden beklenen yarar daha fazlaysa immünoterapi yönünde karar verilmelidir. AİT kontrendikasyonları söz konusu olduğunda, bu iki terim bazen birbiri yerine kullanılmakta, bu durum çeşitli klinik, yasal ve etik tartışmalara yol açmaktadır. Dolayısıyla, AİT uygulamasında son karar her hasta için herhangi bir durumda risk/yarar değerlendirmesi yapılarak bireysel olarak verilmelidir (51-54).

AİT'nin klinik kontrendikasyonları 11 ana başlık altında sınıflandırılmaktadır (51):

1. Astım

SKİT ve Astım

AİT hafif ve orta persistan astımda önerilmesine rağmen kontrolsüz astımda uygulanması önerilmez (Ib).

VİT ve Astım

VİT'nin astım üzerinde negatif etkisi yoktur. (NR)

Astımda VİT-ilişkili daha sık ve şiddetli yan etkileri destekleyen veri yoktur. (NR)

2. Otoimmün Hastalıklar

AİT'nin otoimmün hastalıklara veya durumlara yol açabileceğine dair kanıt yoktur. Bazı olgu raporlarında SKİT ile otoimmün hastalıklar arasında gösterilen ilişki, kayıta dayalı büyük çaplı gözlemsel çalışmalarla onaylanamamıştır. (III)

Daha sık ve şiddetli yan etki konusunda kanıt yoktur. (IV)

AİT'nin otoimmün hastalığı bulunan kişilerde daha az etkili olduğuna yönelik kanıt yoktur. (IV)

3. Malign Neoplaziler

AİT ile malign hastalıkların kötüleştiğine dair bilgi yoktur. Ancak malignitenin türü ve evresi mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. (NR)

AİT ile daha sık ve şiddetli yan etkiler beklenmez. (NR)

AİT'nin kanser hastalarında daha az etkili olacağı beklenmez. (NR)

4. β -blokerler

Yan etkiler daha sık görülmez, ancak β -blokerlerle tedavi edilen hastalarda daha ciddi olabilir. (III)

AİT'nin bu hastalarda daha az etkili olacağına dair kanıt yoktur. (III)

5. ACE inhibitörleri

ACE inhibitörleri anjiotensin I'in anjiotensin II'ye dönüşümünü bloke ederek vazodilatasyona yol açar. Anafilaksi durumunda, hipotansiyon baskılanmış renin-anjiotensin-aldosteron sistemi ile yeterince tersine çevrilemeyebilir. (III)

ACE inhibitörü kullanan hastalarda yan-etkiler daha sık görülmemekle birlikte, daha şiddetli olabilir. (III)

VİT'nin bu hastalarda daha az etkili olduğuna dair kanıt yoktur. (III). İnhalan allerjenlerle AİT için böyle bir kanıt yoktur. (IV)

6. MAO inhibitörleri

İrreversibl MAOIs alan hastalarda, acil tedavi durumunda, adrenalın şiddetli hipertansiyon veya taşikardiye neden olabilir. (IV)

MAOIs ile tedavi edilen hastalarda yan-etkilerin daha sık veya daha şiddetli olduğuna yönelik kanıt yoktur. (IV)

AİT'nin bu hastalarda daha az etkili olduğuna dair kanıt yoktur. (IV).

7. Kardiyovasküler hastalıklar

AİT'nin kardiyovasküler hastalıklar üzerine negatif etkisine dair kanıt yoktur. (IV)

Bu hastalarda yan-etkilerin daha sık veya daha şiddetli olduğuna yönelik kanıt yoktur. Ancak, yan etkilerin tedavisi tehlikeli olabilir. (IV)

AİT'nin bu hastalarda daha az etkili olduğuna dair kanıt yoktur. (IV)

8. 5 yaş altı çocuklar

AİT'nin 5 yaşın altındaki çocuklarda negatif etkileri beklenmemektedir. (III)

Bu yaş grubunda AİT'nin olumsuz etkileri daha sık veya daha şiddetli değildir. (III)

Bu yaş grubunda AİT'nin azalmış etkinliğine dair kanıt yoktur. Ancak daha fazla kanıt gereklidir. (III)

9. Gebelik

Gebelikte AİT başlanması

AİT'nin annenin ve fetusun sağlığını etkileyebileceğine dair bir kanıt yoktur. Anafilaksi durumunda ve bunun tedavisinde negatif etkiler olabilir. (SLİT için III) (SKİT ve VIT için NR)

AİT ilişkili daha sık veya daha şiddetli yan etki beklenmez, ancak anafilaksi geliştiğinde gebeliğin prognozunu etkileyebilir. (SLİT için III) (SKİT ve VIT için NR)

Gebelik sırasında AİT başlanmasının, AİT'nin etkinliğini bozduğuna dair kanıt yoktur. (NR)

Gebelikte AİT'nin devamı

Gebelik sırasında AİT uygulamasının riski arttırdığına dair bir kanıt yoktur. (IIa)

İdame dönemi iyi tolere edildiğinde, gebelikte AİT ilişkili daha sık veya daha şiddetli yan etki beklenmez. (IIa)

AİT'nin gebelerde daha az etkili olduğuna dair kanıt yoktur. (IV).

10. Kazanılmış immün yetmezlikler

Ciddi semptomu bulunmayan (Kategori A ve B/CDC 1993 sınıflaması) ve geçerli CD4>200 hücre/µl olan HIV enfeksiyonunda

Sınırlı kanıtlara dayansa da, AİT'nin HIV üzerinde negatif etkisi yoktur. (IV)

Daha sık veya daha şiddetli yan etki beklenmez. (IV)

AİT'nin daha az etkili olması beklenmez, ancak dışlanması da güçtür. (IV)

11. Diğer kronik hastalıklar- komplians

İmmün yetmezliği bulunan veya immün baskılayıcı ilaç gereksinimi olan hastalarda, AİT'nin negatif etkileri beklenebilir. (NR)

Bu hastalıklarda teorik olarak daha şiddetli yan etki riski vardır. (NR)

Yetersiz komplians ve işbirliği, veya immün sistemin yetersizliği nedeniyle bu hastalarda AİT'nin daha az etkili olacağı beklenir. (NR)

Aşağıdaki tabloda mutlak ve kısmi kontrendikasyonlar özetlenmiştir (16, 30, 51). Kontrolsüz astım, aktif otoimmün hastalıklar, gebelikte başlangıç, 2 yaş altı çocuklar ve AIDS mutlak kontrendikasyonları oluştururken, diğer pek çok durum AİT açısından ya kısmi kontrendike ya da hiçbir formda kontrendikasyon oluşturmamaktadır.

Tablo 1. AİT için mutlak ve kısmi kontrendikasyonlar

Tıbbi Durum	AİT
Astım (kısmi kontrol)	K
Astım (kontrolsüz)	M
Remisyondaki otoimmün hastalıklar	K
Aktif haldeki otoimmün hastalıklar (tedaviye cevap vermeyen)	M
Malign neoplaziler	M*
β-Blokerler	Y*
ACE inhibitörleri	K**
MAOinhibitörleri	Y
Kardiovasküler hastalıklar	(VİT için *Y), K**
Gebelik (AİT başlamadan önce)	M
Gebelik (AİT başladıktan sonra)	Y
Çocuklar (<2 yaş)	M
Çocuklar (2–5 yaş)	K
Diğer yaş grupları	Y
HIV (Evre A, B ; CD4 ⁺ >200/μl)	K
AIDS	M
Psikiatrik ve/veya mental hastalıklar	K
Kronik enfeksiyonlar	K
İmmün yetmezlikler	K
İmmün baskılayıcı ilaç kullanımı	K

M, mutlak kontrendikasyon; K, kısmi kontrendikasyon; Y, kontrendikasyon yok.
Venom immünoterapisinde **K, * Y

KULLANILAN ALLERJEN EKSTRELERİ (AKÖZ, DEPO, POLİMERİZE, MODİFİYE, TİROZİNE ADSORBE, VS) VE STANDARDİZASYON ÜNİTELERİ

Allerjen ekstreleri, allerjik hastalıkların tanı ve tedavisinde yaklaşık 100 yıldır kullanılmaktadır. En sık görülen allerjenler için genel olarak allerjen ekstrelerinin ticari formları bulunmaktadır ve bazı allerjenler standardize edilmişlerdir. Ev tozu akarları, bazı polenler, kedi tüyü, *Alternaria* ve *Cladosporium* gibi küf mantarları ve Hymenoptera venomları standardize edilmiş allerjen ekstrelerinin bazılarıdır (29, 55-57), (Kanıt düzeyi 1a). Çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda, *Alternaria* ile AİT klinik olarak etkili ve güvenli bulunmuştur (58), (Kanıt düzeyi 1a). Venom İT'sinin etkinliği ise mükemmeldir (Kanıt düzeyi 1a). Allerjen spesifik İT'de kullanılan ekstreler, modifiye olmamış (aköz), modifiye (alergoid) ve rekombinant formda olabilir

Aköz allerjen ekstreleri

Doğal allerjen ekstrelerinin % 0.9'luk salin solüsyonu ile hazırlanan klasik aköz formu koruyucu olarak %0.4 fenol içermektedir. Gliserine allerjen ekstreleri %0.9 salin ve %50 gliserin içermektedir. Gliserin stabilizasyon ve koruyuculuk sağlar. Aköz ekstreler de AİT'de kullanılmaktadır. Standart aköz ekstrelerle yararlı sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Ancak aköz ekstrelerin hızlı absorbe olmaları nedeniyle etkisi çabuk ortaya çıktığından yan etkilerin görülme riski daha fazladır. Ayrıca kısa sürede parçalandıkları için de enjeksiyon aralarının uzun olmaması gereklidir. Aköz ekstrelerle spesifik AİT'nin her hafta enjekte edilmesi, uzun süreli kullanılması gereği ve yan etkiler gibi sebepler kullanımını sınırlamaktadır. **Adjuvanlar ve allerjen konjugatları**

Son yıllarda AİT'ye bağlı IgE aracılı yan etkileri azaltmak ve etkinliği artırma amacıyla allerjen ekstreleri modifiye edilmişlerdir. AİT'de kullanılmak için allerjik yan etkileri azaltılırken, immün sistemi uyarma gücü artırılmış, çok daha etkin depo ve modifiye allerjen ekstreleri geliştirilmiştir. Modifikasyon tipleri, fiziksel, kimyasal ve bunların kombinasyonu şeklinde olabilir. Depo preparatlarda allerjen alüminyum hidroksit, tirozin, kalsiyum fosfat, lipozom gibi bir taşıyıcıya bağlıdır, buradan yavaş salınım söz konusudur. Alum (Aluminium hydroxide)'da çöktürülmüş ekstreler ile bazı hastalarda lokal reaksiyonlar olabilir. Kimyasal yolla modifiye edilmiş ekstreler ise; glutraldehit ile muamele edilmiş allerjenler-polimerize allerjenler, formalinle muamele edilmiş allerjenler-allergoidler ve alginate ile konjuge edilmiş ekstrelerdir. Ayrıca modifiye edilmiş ekstrelerin kombinasyonları olan; tirozine adsorbe ettirilmiş

gluteraldehit modifiye ve alüminyumda çöktürülmüş piridinli ekstrelerde mevcuttur. Depo ekstrelerle daha yüksek allerjen dozlarına idame tedavide ulaşılabilir (15, 46).

Alüminyum hidroksit ve Kalsiyum fosfat ile presipite edilmiş depoekstreler allerjen emilimini yavaşlatarak etkinliğini artırmaktadır ve bu yavaş emilim çok duyarlı kişilerde yan etki riskini azaltmaktadır. Bu şekilde adjuvana bağlı ekstrelerin aköz ekstrele göre daha yüksek IgG yanıtı oluşturduğu gösterilmiştir (59), (Kanıt düzeyi 1a). Son yıllarda monophosphoryl lipid A gibi adjuvanlar ile allerjen ekstreleri hazırlanmış ve bunların alüminyumlu formlardan daha iyi immün yanıt ve daha güçlü Th1 yanıtı oluşturduğu bildirilmiştir (59). Diğer bir adjuvan ise insanda normalde bulunan L-tirozindir. DNA içeren, metile olmamış CpG motifleri ve sentetik oligodeoksinükleotidler potent immünomodülatör ajanlardır. CpG oligodeoksinükleotidleri sitokin profilini ve immün cevabı değiştirerek, Th1 yolağını harekete geçirerek ve Th2'yi baskılayarak etki edebilirler (60), (Kanıt düzeyi 1a). Bir plasebo kontrollü klinik çalışmada Amb a 1 allerjen immünstimulatör konjugatlar ile tedavi edilen allerjik bireylerde, ragweed spesifik Th2 cevaplarının Th1 cevaplarına dönüştüğü görülmüştür (60).

Toll-like reseptörü (TLR) ligandları insanlarda AİT için adjuvan veya immünomodülatörler olarak düşünülebilir. Majör arı venomu olan allerjen fosfolipaz A2 (PLA2)'nin terapötik potansiyeli ve immünojenitesi değişik TLR ligandları ile birlikte farelerde test edilmiş ve konvansiyonel alüminyum bazlı preparatlar ile kıyaslanmıştır. Anti PLA-IgG yanıtı dikkate alındığında TLR 2/4 ile bağlanan lipopolisakaridlerin klasik ekstrele göre daha üstün olduğu bildirilmiştir (61) (Kanıt düzeyi 2b).

Doğal allerjenlerin aldehitlerle formalin ile muamele edilerek modifiye edilmesi sonucu elde edilen alergoid ekstreler, doğal allerjenin allerjenitesini azaltmakta, immünojenitesini ve güvenilirliğini arttırmaktadır. Allergoidler, spesifik AİT için doğal allerjenlere alternatif olarak kullanılmaktadır (62). Allergoid ile yapılan çalışmalar ile semptomlarda azalma gösterilmiş ve medikasyon skorlarında azalma bildirilmiştir. Ancak anafilaktik reaksiyon gelişimi tamamen ortadan kaldırılamamıştır (62, 63), (Kanıt düzeyi 1a).

Peptid immünoterapi

AİT için peptid kullanılan immünoterapiler yeni bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır. Kısa allerjen peptidlerinde B hücre epitoplari bulunmaz ve böylece anaflaksiyi de içeren IgE çapraz bağlanma riski ortadan kalkar. Her ne kadar, peptid immünoterapinin (PİT) klinik sonuçları iyi olsa da yine de bazı problemler söz konusudur (64), (Kanıt düzeyi 1a). Böyle bir yaklaşımın ana avantajı, klasik immünoterapi ajanları ile kıyaslandığında, sistemik IgE aracılı

yan etki olaylarında azalmaz. Peptid İT’de kullanılan *Der p 2* ve *Fel d 1* gibi perennial allerjenler, *Bet v 1* gibi mevsimsel allerjenler ve *Api m 1*, *Api m 4* ve *Ves v5* gibi arı venomu allerjenleri sayılabilir (65).

Rekombinant allerjenler

Rekombinant DNA teknolojisinin biyomedikal alana girmesiyle bazı araştırma gurupları bu teknolojiyi alerjenlerin belirlenmesinde kullanmaya başlamıştır. İlk alerjen kodlayan cDNA nın izole edilmesinden sonra rekombinant alerjenler üretilmiş ve bunların invitro alerji tanısında kullanışlı olduğu gösterilmiştir. Rekombinant hipoalerjenik varyantlar, subkutan immünoterapi klinik denemelerinde dozları arttırırken tedavi kaynaklı yan etki risklerinin azaltılması amacıyla geliştirilmiştir. Modifiye aminoasit sekansları ile elde edilmiş rekombinant allerjenler çok düşük IgE bağlama kapasitesi gösterirken, güçlü T hücre uyarıcı aktivite gösterirler ve böylece AİT için muhtemel adaylar olarak karşımıza çıkarlar (66). Klinik çalışmalarda iki tip rekombinant allerjen bazlı aşı geliştirilip test edilmiştir. Birinci tipte, doğal allerjenleri içeren rekombinant allerjenlerin kullanımı baz alınmışken (örn: rekombinant doğal tip aşular), ikinci tipte genetik mühendisleri tarafından elde edilmiş rekombinant allerjen baz alınmıştır ki bunların allerjenik aktiviteleri daha düşüktür.. Rekombinant doğal tip allerjenler ve genetiği modifiye edilmiş hipoallerjenik allerjen türevleri ile yapılmış klinik çalışmalar göstermiştir ki bu moleküller, AİT için kullanılabilir ve bu bağlamda da cesaret verici sonuçlar alınmıştır (67). Bu gelişmeler kişiselleştirilmiş ya da hasta odaklı immünoterapiler için umut vermektedir (Öneri düzeyi A).

Anti-IgE tedavisi ile kombinasyon

Rekombinant insan monoklonal antikoru olan anti-IgE, allerjen spesifitesinden bağımsız olarak etkili şekilde IgE düzeylerini düşürür. Anti-IgE tedavisi ile allerjen spesifik immünoterapi tedavisinin allerjik hastalığı olan çocuklarda kombine uygulanmasının, tek tek uygulanmasına göre üstünlüğü gösterilmiştir. Ayrıca kombine tedavide daha az yan etki, artmış etkinlik ortaya konmuş ve potansiyel immün modifiye etkiler bulunmuştur (68). Ayrıca allerjen İT ile anti-IgE’nin kombine edilmesi daha hızlı ve daha yüksek dozlarda allerjen İT’nin daha güvenli verilmesine ve dolayısıyla immünoterapi etkinliğinde artışa neden olabilir (69) Kanıt düzeyi 1a).

Allerjen standardizasyonu

Allerjen ekstraları, hayvansal ya da bitkisel kaynaklardan aktif yapıların ekstraksiyonu ile elde edilerek hazırlanan protein yapısında biyolojik maddelerdir. Tüm allerjen ekstralarının total

allerjenik gücü, biyolojik aktivitesi, ve mass ünite ($\mu\text{g}/\text{ml}$) olarak major allerjenlerin ölçümleri için standardize edilmesi gerekmektedir. İmmünoterapinin başarılı olabilmesi, uygun şekilde standardize edilmiş ve hep aynı antijenik özellikte üretilen yüksek kalitede allerjen ekstralarının kullanılmasına bağlıdır. Bugünkü standardizasyon yöntemleri esas olarak allerjenlere karşı IgE antikorlarının *in vivo* ve *in vitro* olarak saptanmasına dayanır. Sıklıkla deri testleri ve RAST-inhibisyonu kullanılmaktadır. Son yıllarda DNA ve protein analizleri için yeni teknolojilerin geliştirilmesi standardizasyon yöntemlerini daha da iyileştirmiştir. Allerjen ekstresinin total allerjenik gücü ve her bir allerjenin konsantrasyonu, üretimde kullanılan standardizasyona göre farklı ünitelerde ifade edilmektedir. Bunlar arasında standardize edilmiş olan allerjen ekstraları WHO'nun önerdiği standardizasyonuna göre internasyonal ünit (IU), major allerjen içeriğine göre allerji ünit (AU), deri testi sırasındaki allerjenik gücüne göre bioekivalan allerji ünit (BAU), biyolojik ünit (BU), reaktivite indeksi (IR), ve terapötik indeks (TU) ve SQ (standardized quality) ünit iken; standardize olmayan ekstralar ise ağırlık/volüm (wt/vol) ya da protein nitrojen unit (PNU) olarak ifade edilmektedir. Ağırlık/volüm (wt/vol), 1 ml volüm başına gram ağırlığa ya da 1 PNU, 0.01 μg protein nitrojene eş değerdir (14, 15, 46)

Kaliteli alerjen ekstralarının hazırlanması alerjik hastalıkların tanı ve tedavisi için oldukça önemlidir. Ancak ticari alerjen ekstralarının kalitesi değişiklik göstermektedir (70). Doz cevabı çalışmaları temel olarak deri testlerinin ve alerjen spesifik IgE'lerin inhibisyonunun referans ekstraktlar ile karşılaştırılmasına dayanır ve *in house reference preparations* (IHRPs) olarak bilinir. Bu birimlere bazı örnekler verecek olursak; Noon birimi ve protein nitrojen birimi (PNU) en çok kullanılan birimlerdir. Noon birimi, 1 μg polenden çıkarılan suda çözülebilen protein miktarını belirtmektedir. Bir gram polenden 10 mL ekstraksiyon solüsyonu kullanılarak yapılan alerjen ekstraktı her mL de 100.000 Noon birimi içermektedir. PNU 0.01 μg phosphotungstic acid precipitable nitrogen'i belirtmektedir ki bu da yaklaşık 0.06 μg proteine denk gelmektedir. Diğer birimlerden bazıları HEP (histamine equivalent in prick testing), BU (biologic unit) ve BAU (bioequivalent allergen unit)'dir. 10 HEP, deri prik testinde 10 mg/mL histamin dihidroklorid ile aynı büyüklükte eritemli ödem reaksiyonu oluşturmaktadır. 10 HEP 10.000 BU/mL ile eşittir. BAU için intradermal deri testi baz alınmıştır. 3 kat dilüsyonun (0.05 mL) 50 mm (D50) kızarıklık yaptığı hesaplanmıştır. Dilüsyonda D50 olan alerjen ekstraktı 100.000 BAU/mL olarak kabul edilmektedir. Ancak bu yöntem kimyasal olarak modifiye edilmiş alerjen (alergoid) ve hipoalerjenlere uygulanmaz (71-73).

Her bir üretici firma, piyasadaki ürünleri üzerinde kendi spesifik ünitelerini ve konsantrasyonlarını tanımlayan etiketlerini kullanmaktadır. Index of Reactivity (IR); Allerjenin

gücünü gösterir. 100 IR ortalama olarak 7 mm'lik bir ödem oluşturacak allerjen konsantrasyonunu ifade eder (74).

Theraupetic Unit (TU); Bir etkinlik birimidir. Tanısal ünite (Diagnostic unit) ile orantılı olarak ifade edilir. 10.000 DU değeri en düşük yalancı pozitif ve yalancı negatif sonucu veren değerdir ve buna oranla her bir allerjen için sabit bir DU/TU değeri tanımlanmıştır (74). SQ Unit; Standardized quality unit'i ifade etmektedir (15)

Alerjen standardizasyon stratejilerinin tüm dünyada aynı olması gerekmektedir ancak kullanılan farklı birimler, metotlar allerjen ekstraktlarının potansiyellerini belirlemede karışıklığa yol açmakta ve güvenilirliğini yitirmektedir. Bu sorunların üstesinden gelebilmek için majör allerjenlerin ölçülmesi gerekmektedir. Ancak hala ekstraktların biyolojik etkilerinin ölçülmesi allerjen standardizasyonunun temelini oluşturmaktadır (71-73).

ALLERJEN SEÇİMİ, MAJOR ALLERJEN İÇERİKLERİ, ALLERJEN EKSTRELERİNİN HAZIRLANMASI VE SAKLANMASI

ALLERJEN SEÇİMİ

Allerjen immünoterapisi için alerjenlerin seçimi hastadan alınacak ayrıntılı anamnez yanında yapılacak deri testleri ve/veya spesifik IgE testlerinin sonuçlarına göre belirlenir. Allerjen ekstresi sadece o hastanın semptomları ile ilişkili alerjenleri içermelidir. Hastaya uygun alerjenleri seçerken allerjist hastanın maruz kaldığı dış ve iç ortam alerjenlerinin neler olduğunu öğrenmeye özen göstermelidir. Bunun için hastanın yaşadığı çevrenin bölgesel aerobiolojisi hakkında bilgi sahibi olmalı, yaşadığı iç ortamın özelliklerini iyice sorgulamalıdır (14, 35, 75) **(Kanıt düzeyi 4, öneri düzeyi D).**

Hastanın yaşadığı çevrede önemli olan polen alerjenleri o bölgenin polen haritası incelenerek, eğer varsa günlük polen sayımlarına bakılarak belirlenebilir. İç ortamda maruz kalınan alerjenler hastanın yaşadığı iç ortamın özellikleri, yaşam stili, hobileri sorularak belirlenmeye çalışılmalıdır. Gerekirse iç ortamdaki alerjenleri saptayabilmek için söz konusu ortamdan toz ve hava örnekleri alarak laboratuvar incelemeleri yapılabilir.

Hastanın allerjen immünoterapi ekstresinde sorumlu alerjenlerden birinin eksik bırakılması immünoterapinin başarısızlığı ile sonuçlanır. Buna karşılık aynı ekstrenin içine hastada IgE yanıtı oluşturan tüm alerjenlerin ilave edilmesi asıl sorumlu alerjenin aşırı dilüe olarak etkisinin azalmasına yol açar. Hasta için ilgisiz alerjenlerin kullanılması ise gereksiz duyarlanmaya sebep olur. Birden fazla allerjen duyarlılığı olan kişilerde allerjen seçimi yapılırken semptomların yıl içindeki süresi, şiddeti, hayat kalitesine etkisi ve kaçınmanın mümkün olup olmadığı gibi faktörlere bakılarak karar verilmelidir (35).

Allerjen ekstresinin içereceği alerjenlerin seçimi için deri testleri veya serum spesifik IgE antikoları iyi değerlendirilmelidir **(Kanıt düzeyi 3, öneri düzeyi C)**. **Allerjenin seçimi sadece deri test duyarlılığına göre değil, bu duyarlılıkların hastanın klinikte semptomlarıyla ilişkisine göre belirlenmelidir.** Kontrollü klinik çalışmalar hasta öyküsü ile deri testlerinin birlikte değerlendirilmeleri durumunda immünoterapinin etkin olduğunu göstermektedir. Deri testlerinin aşırı duyarlı hastalarda reaksiyona sebep olmasından kaçınılması amacıyla ya da dermatografizm veya atopik dermatit gibi durumlar nedeniyle deri testleri uygulanamadığında serum spesifik IgE değerleri bu amaçla kullanılabilir. Ancak deri testlerinin serum spesifik IgE tayinlerinden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca deri testi immünoterapi başlangıç

dozuna karar verilmesinde de faydalı olabilir. Genellikle bu amaç için deri prik testleri yeterince duyarlıdır (76, 77). Ancak bazen intradermal testlere de başvurulması gerekebilir.

Venom alerjisinde hastanın deri testi negatif olsa bile pozitif in vitro test (serum spesifik IgE) sonucuna bakarak immünoterapi başlanması önerilmektedir. Ancak deri testi negatif, serum venom-spesifik IgE antikoru pozitif hastalarda immünoterapinin etkinliği konusunda yayınlanmış makale bulunmamaktadır.

ALLERJEN EKSTRESİ SEÇİMİ

Allerjen immünoterapisi hazırlanması için mümkünse standardize allerjenler kullanılmalıdır (71, 78) (**Kanıt düzeyi Ia, Öneri düzeyi A**).

Sık rastlanan allerjenlerin çoğu için ticari allerjen ekstraları mevcuttur. Non-standardize ekstralar biyolojik aktiviteleri ve bileşimleri yönünden çok farklılıklar gösterirler. Bu ekstraların güçlülük (potency) değişkenlikleri ve bileşimlerindeki uyumsuzluklar gerek tanı gerekse tedavi sonucunu etkileyebilmektedir. Bu nedenle standardize allerjen ekstralarının kullanılması önem taşımaktadır. Standardize ekstraların biyolojik aktiviteleri daha tutarlıdır.

MAJOR ALLERJEN İÇERİKLERİ

Şimdiye kadar polenler, küf mantarları ve funguslar (mold/fungus), hayvan epitel, salgı ve tüyleri, ev tozu akarları ve venom allerjenleri ile immünoterapinin etkinliği bilinmektedir. Buna göre semptomları bu allerjenlere maruziyetle ilişkili olan ve duyarlılıkları spesifik IgE varlığı ile kanıtlanan kimselerde immünoterapi yapılması düşünülmelidir (14, 75) (**Kanıt düzeyi Ia, öneri düzeyi A**).

Çok sayıda araştırma inhalan allerjen immünoterapisinde etkin dozun her injeksiyonda 5-20 µg arasında olması gerektiğini göstermiştir. Ülkemizde halen üç farklı firmanın immünoterapi ürünleri bulunmaktadır. Bu firmalardan birine AİT ürünlerin major allerjen içerikleri Tablo 1'de görülmektedir (74).

Polenler: Polen ekstraları ile yapılan immünoterapi uygulamalarının etkin ve güvenilir oldukları birçok kontrollü klinik çalışma ile gösterilmiştir (29, 30), (**Kanıt düzeyi Ia, öneri düzeyi A**). Ağaç, çayır ve yabani ot (huş, akçaağaç, dişbudak, fındık, zeytin, servi, çayır, *Artemisia*, *Parietaria* ve *Ambrosia*) polenleri ile immünoterapinin etkinliği kanıtlanmıştır (35).

Ev tozu akarları : Ev tozu akarları *Dermatophagoides farinae* ve *Dermatophagoides pteronyssinus* olup birbirleriyle çapraz reaksiyon veren iki ana allerjen grubu içerir: Der p 1 ve Der f 1, Der p 2 ve Der f 2. Ev tozu akarı duyarlılığı olan hastaların çoğu bu 2 grup allerjene

reaksiyon verirler. Bu iki tür arasındaki yüksek oranda çapraz reaksiyon varlığına dayanarak allerjen ekstresi hazırlanırken her iki gruptan %50 oranında allerjen bulundurulur. Ev tozu allerjenleriyle immünoterapinin etkinliği ispatlanmıştır (79-82) (**Kanıt düzeyi Ib, öneri düzeyi A**). Der p1 için önerilen devam dozu 7 µg'dır (14).

Hayvan epitel, tüy ve salgıları: Kedi ve köpek allerjenleriyle yapılan immünoterapinin etkinliği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (83, 84) (**Kanıt düzeyi Ib, öneri düzeyi A**). Hayvan antijenlerinden uzaklaşma tedavide ilk önerilmesi gereken yöntem olmakla birlikte, hastanın maruziyetinin devam etmesi halinde bu allerjenlerle tedavi dikkate alınmalıdır.

Hymenoptera venom: Farklı arı venom türleri ile immünoterapinin arı venomuna bağlı gelişen anafilaksiyi çok başarılı şekilde önlediği gösterilmiştir. Hymenoptera venom immünoterapisi için önerilen devam dozu her bir venom cinsi için 100 µg'dır (14).

Hamam böceği: Evlerde en sık rastlanan hamam böceği türleri Alman hamam böceği, *Blattella germanica* ve Amerikan hamam böceği *Periplaneta americana*'dır. *B. germanica*'nın allerjenleri Bla g 2, Bla g 4 ve Bla g 5, *P. americana*'nın allerjeni ise Per a 1 olarak isimlendirilmektedir. Hamam böceği immünoterapisinin allerjik rinit ve astımda etkinliğini değerlendiren randomize, plasebo kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Bir çalışmada astımlı hastalarda hamam böceği immünoterapisinin semptom ve ilaç skorlarını anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (14).

Küf mantarları (mold/funguslar): Birkaç çalışmanın sonuçlarına göre *Alternaria* ve *Cladosporium* ile immünoterapi etkili olabilmektedir (85, 86), (**Sırasıyla kanıt düzeyi IIa ve Ib, öneri düzeyleri B ve A**). Ancak ticari mold ekstralarının çoğunda allerjen içeriği değişken ve genel olarak düşüktür. Ayrıca klinik olarak önemli birçok mold türünün ekstresi bulunmamaktadır. Hasta maruziyetleri açısından iç ortam (ör. *Penicillium* ve *Aspergillus* türleri) ve dış ortam (ör. *Alternaria*) mantarlarını dikkate alarak ayırımlarını yapabilmek önemlidir. Bazı mold allerjen ekstralarında proteolitik enzimlerin diğer antijenleri inaktive etme özellikleri olduğundan yüksek proteolitik aktiviteli mold ekstralarını diğer allerjen ekstraları ile karıştırmamak gerekir.

ALLERJEN EKSTRELERİNİN HAZIRLANMASI VE SAKLANMASI

Allerjen ekstreleri, üreten firmalar tarafından hazır vialler (küçük şişeler) şeklinde kullanıma sunulmaktadır. Bu şişeler içinde ya tek bir allerjen ya da hastanın ihtiyacına göre hazırlanmış birden fazla allerjen karışımı bulunmaktadır. ABD'deki yaygın uygulama her hasta için uygun allerjen karışımlarının doktor ofisinde hazırlanması şeklindedir. Ülkemizdeki uygulama ise Avrupa ülkelerindekine benzer şekilde firmadan temin edilen uygun ekstrelerin doz uygulama şemasına göre hastanın özellikleri dikkate alınarak kullanılması temeline dayanır. İmmünoterapinin etkinliği ve güvenliği ekstre içindeki allerjenin biyolojik aktivitesine bağlı olduğundan bu aktivitenin korunması için ekstrelerin uygun olan koşullarda taşınması ve saklanması gerekir. Allerjen immünoterapi ekstrelerinin allerjenik gücü zaman, ısı, konsantrasyon, şişe içindeki allerjen sayısı, saklama şişesi volümü ve içindeki stabilizatör ve koruyucuların varlığından etkilenir. Allerjen immünoterapi ekstrelerinin allerjenik güç kaybını en aza indirmek için +4⁰ ile +8⁰ C arasındaki bir sıcaklıkta saklanması gerekir (14, 75) (**Kanıt düzeyi 2b, Öneri düzeyi B**).

ÇOKLU ALLERJENLERLE İMMUNOTERAPİ

İmmünoterapi çalışmalarının büyük çoğunluğunu tekli alerjenle yapılmış çalışmalar oluşturmaktadır. Sınırlı sayıda çalışmada, birden fazla allerjenle immünoterapinin etkinliği araştırılmış ve birbirine zıt sonuçlar ortaya konmuştur. Bu çalışmaların bir kısmı çoklu allerjen immünoterapisinin etkin olduğunu göstermekte iken geri kalanları etkin bulmamaktadır. Bu konuda yapılacak yeni çalışmalara gereksinim vardır. Kılavuzlar genel olarak immünoterapinin hastanın kliniği ile en çok ilişkisi olan allerjenlerle yapılmasını önermektedir (14), (**Kanıt düzeyi 2b, öneri düzeyi B**). Amerikan uygulamalarında farklı allerjen karışımları yapılabilmekte, oysa Avrupa kılavuzları karışım aşılıarı önermemektedir (35).

Tablo 1. Ülkemizde immünoterapi ekstreleri bulunan firmalardan birisine AİT subkutan immünoterapi ekstrelerinin major allerjen içerikleri (74).

Türler	Major allerjen	Mikrogram/100.000 SQ-U
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	Der p 1	9.8
	Der p 2	Belirlenmemiş
<i>Dermatophagoides farinae</i>	Der f 1	13.8
	Der f 2	Belirlenmemiş
<i>Betula verrucosa</i>	Bet v 1	12.3
<i>Olea europa</i>	Ole e 1	Belirlenmemiş
<i>Phleum pratense</i>	Phl p 5	20.2
<i>Dactylis glomerata</i>	Dac g 1	12.0
<i>Lolium perenne</i>	Lol p 5	12.5
<i>Poa pratense</i>	Poa p 5	15.2
<i>Festuca pratense</i>	Fes p 5	18,6
<i>Artemisia vulgaris</i>	Art v 1	Belirlenmemiş
<i>Parietaria judaica</i>	Par j 1	5.9
<i>Ambrosia</i>	Amb a 1	?
<i>Plantago</i>	Pla I 1	?
<i>Felis domesticus</i>	Fel d 1	14.6
<i>Canis familiaris</i>	Can d 1	8.0
<i>Alternaria alternata</i>	Alt a 1	?

ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİSİNDE DOZLAR VE İMMÜNÖTERAPİ PROTOKOLLERİ

(DOZ ARTIŞI VE İDAME DÖNEMLERİ, HIZLI VE KONVANSİYONEL ŞEMALAR, OPTİMAL DOZ)

Allerjen immünoterapinin etkinliğini güvenli yoldan sağlayabilmesi ancak optimal dozun uygun protokollerle verilebilmesi ile olur. Günümüzde allerjen immünoterapisinde subkutan yoldan uygulanan immünoterapi (SKİT) ve dil altı yolla damla veya tablet şeklinde uygulanan immünoterapi (SLİT) klinik kullanımdadır. SKİT ve SLİT de kullanılması önerilen dozlar ve uygulama protokolleri farklılıklar gösterir. Bu bölümde SKİT ve SLİT protokolleri anlatılacaktır.

ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİSİNDE DOZ ARTIŞI VE İDAME DÖNEMLERİ

Allerjen immünoterapisi doz artırma (yükleme) ve idame dönemlerinden oluşan bir tedavi yöntemidir.

Hem SKİT hem de SLİT de kullanılan yükleme ve idame protokolleri doz aralığı, tedavi süresi ve tedavinin mevsim öncesi, mevsim öncesi ve mevsim içi dönemde veya yıl boyu uygulanması açısından değişiklikler gösterir.

ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİSİNDE PROTOKOL SEÇİMİNİ BELİRLEYEN FAKTÖRLER:

Allerjen immünoterapi protokolü seçiminde ilk sırada güvenlik, daha sonra sırası ile etkinlik, hastaya uygunluk, maliyet ve uzun süreli etkinlik göz önünde bulundurulmalıdır (20), (Kanıt düzeyi: 4, Öneri düzeyi: D).

ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİSİNDE DOZ ARTIŞI (YÜKLEME) DÖNEMİ

Seçilen yükleme protokolü allerjen immünoterapinin uzun süreli klinik yararını etkilemez (20, 87).

Doz artımı protokolleri:

- 1- **Konvansiyonel yöntem:** Haftada 1 uygulanan enjeksiyonlarla 12-16 haftada idame doza ulaşılır ve yan etki de daha az sıklıkta gözlenir (88). İmmün tolerans indüksiyonu diğer protokollere göre daha yavaş olur.

- 2- **“Cluster” doz artımı protokolü:** Haftada 1 veya 2 ziyaret şeklinde ve her ziyarette 30-60 dakika aralıklarla uygulanan 2-4 enjeksiyon ile 3-8 haftada idame doza çıkılır. Konvansiyonel yöntemle göre yan etki riskinde az bir artışla daha kısa sürede idame doza çıkılması sağlanır (81). Farmakoeconomik açıdan bu protokolün konvansiyonel yöntemle göre daha ucuz olduğu gösterilmiştir (89), (Kanıt düzeyi: 1b, Öneri düzeyi: A).
- 3- **Hızlı doz artımı protokolü:** 3-7 gün içinde 30-60 dakika aralıklarla yapılan ardışık enjeksiyonlarla kısa sürelerde idame doza çıkılır (90). Bu protokol hastanede yatırılarak uygulanır, zaman kazandırır ancak ciddi sistemik reaksiyon riski vardır (91), (Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D).
- 4- **Çok Hızlı doz artımı protokolü:** İlk gün 30-60 dakika aralıklarla uygulanan 7 enjeksiyon ve ikinci gün 2-4 saat aralıklarla uygulanan 2 enjeksiyonla idame doza çıkılır. Bu protokol de zaman kazandırır ancak ağır sistemik reaksiyon riski çok artmıştır ve hastaya protokol hastanede yatırılarak uygulanır (91), (Kanıt düzeyi: IV, Öneri düzeyi: D)

Hızlı ve çok hızlı doz artımı protokolleri özellikle venom immünoterapisi yapılan hastalarda uygulanmaktadır.

Tablo 1. Doz artımı protokolleri

Uygulama protokolleri	Doz artımı (idameye geçiş) süresi	Enjeksiyon sıklığı
Konvansiyonel	12-16 hafta	1 enj/hafta
Cluster	7-8 hafta	2-3 enj/ziyit/hafta
Hızlı	4-7 gün	3-5 enj/ziyit
Çok Hızlı	1-2 gün	7 enj/ziyit

SLİT DE YÜKLEME PROTOKOLÜ SKİT'DEN FARKLIDIR

SLİT de durum SKİT den daha farklıdır. SLİT de çok kısa doz artımı protokollerinin kullanılması hatta doz artımı dönemi olmaksızın idame dozdan başlanması bile yan etki riskini arttırmaz (92-94), (Kanıt düzeyi: Ia, Öneri düzeyi: A) Bazı onay almış SLİT preparatları doz arttırma dönemine gerek kalmadan uygulanabilmektedir.

ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİSİNDE İDAME DÖNEMİ VE OPTİMAL İDAME DOZU

Doz artımı fazının sonunda idame doza çıkılır. Aeroallerjen SKİT de majör allerjen içeriği 5-20 µg iken venom SKİT de genellikle 100 µg dır. SLİT de idame doz SKİT için kullanılan dozun 30 katı (600 µg allerjen) kadardır (15, 95-100), (Kanıt düzeyi: Ia, Öneri düzeyi: A).

ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİSİNDE İDAME DÖNEMİNİN SÜRESİ

Allerjen immünoterapide genel olarak 3-5 yıllık bir tedavi süresi önerilmektedir. Klinik etkinin tedavi kesildikten sonra uzun süre devam etmesi için immünoterapinin en az 3 yıl sürdürülmesi gereklidir. (1) (Kanıt düzeyi: 1b, Öneri düzeyi: A).

POLEN SKİT'DE FARKLI PROTOKOL SEÇENEKLERİ

Mevsim öncesi polen SKİT: Hastanın duyarlı olduğu polen mevsimi başlamadan önce tamamlanmak üzere mevsimden 8 hafta önce başlanıp haftada 1 artan dozlarda uygulanan allerjen immünoterapisidir. Üç yıl boyunca her mevsim öncesi uygulanır. Mevsim-öncesi allerjen immünoterapi en az 8 hafta sürmelidir. Bu sürenin 16 hafta sürmesinin etkinliği arttıracağı konusu net değildir.

Mevsim öncesi başlanıp yıl boyu devam edilen polen SKİT: Hastanın duyarlı olduğu polen mevsimi başlamadan önce doz artımı fazı tamamlanmak üzere mevsimden 8 hafta önce başlanıp haftada 1 artan dozlarda uygulanan ve yıl boyu idame tedaviye aylık enjeksiyonlarla devam edilen allerjen immünoterapisidir. Polen mevsimi içinde hastada yan etki görülürse idame doz azaltılabilir.

POLEN SLİT'DE FARKLI PROTOKOL SEÇENEKLERİ:

Mevsim öncesi polen SLİT: Polen mevsiminden 8-16 hafta önce başlanıp mevsim içinde tedavinin kesildiği ve 3 yıl boyunca her mevsim öncesi uygulanan allerjen immünoterapisidir.

Mevsim öncesi ve mevsim içi polen SLİT: Hastanın duyarlı olduğu polen mevsimi başlamadan 12-16 hafta önce başlanıp mevsim içinde tedavinin doz azaltılmadan devam edildiği ve üç yıl boyunca her mevsim-öncesi ve mevsim içi uygulanan allerjen immünoterapisidir. Bu protokolda toplam tedavi süresi yaklaşık yılda 8 aydır. Her bölgenin polenizasyon dönemine göre uygulama süresi değişkenlik gösterebilir.

- Mevsim öncesi başlanıp yıl boyu devam edilen polen SLİT: Hastanın duyarlı olduğu polen mevsiminden 12-16 hafta öncesi başlanıp mevsim içinde doz düşürülmeksizin üç yıl boyunca uygulanan allerjen immünoterapisidir.

İMMÜNÖTERAPİNİN UYGULANMA YÖNTEMLERİ VE TEKNİĞİ:

Günümüzde allerjen immünoterapisi, günlük pratikte subkutan ve sublingual yol ile uygulanmaktadır. FDA, sadece SKİT uygulamada kullanılan ekstreler için onay vermiştir (14), (Öneri düzeyi: A). Intranazal, intralenfatik ve epikutanöz immünoterapi uygulamaları ise çalışmalarda denenmekte olan yöntemlerdir.

SKİT

SKİT’de enjeksiyon, ½ ya da 3/8 inçlik 26G-27G iğne ucu bulunan kalibreli ve küçük hacimli şırınga ile yapılmalıdır (Öneri düzeyi: C). Enjeksiyondan önce kontaminasyonu önlemek için enjeksiyon bölgesi alkollü pamuk ile silinmelidir. Enjeksiyon kolun orta üçte birlik kısmının lateral ya da posterior bölgesine, deltoid ve triseps kas bölgelerine subkutan olarak uygulanmalıdır (Öneri düzeyi: D). Tek bir şırınga içinde farklı şişelerden alınan allerjen ekstreleri karıştırılmamalıdır (14).

Subkutan uygulama ile allerjen ekstresinin yavaş emilmesi sağlanmış olur. Böylece intramusküler yol ile görülmesi muhtemel sistemik reaksiyonlar önlenir. Enjeksiyon sırasında deri kavranarak sıkıştırılmalı; intramusküler ya da intravenöz enjeksiyonu önlemek ve subkutan bölgeye zerki artırmak için kas tabakasından mümkün olduğu kadar ayrılmalıdır (14).

Enjeksiyon sırasında ekstrenin damar içine kaçmasını önlemek amacıyla şırınganın aspire edilmesi önerilir (101-103).

Enjeksiyon ödem ya da aşırı ağrı oluşturmayacak hızda yapılmalı, enjeksiyonu takiben iğnenin çıkarılmasından hemen sonra bir dakika kadar hafif basınç uygulanmalıdır. Bu sayede lokal reaksiyona neden olması muhtemel bir allerjen kaçağı azalır (14).

SLİT

Allerjik rinit ve astımın tedavisinde SLİT kolay uygulama yöntemi, güvenilirliği, ciddi istenmeyen etkilere nadiren yol açması ve etkinliğinin SKİT’e yakın olması gibi nedenlerle iyi bir alternatif yöntemdir (14). Ancak lokal istenmeyen etkilere daha sık neden olur (104).

Günümüzde bu amaçla kullanılan ürünler dilaltı damlalar, spreyler ya da tabletler şeklindedir. Bu ürünler ağız içine alındıktan sonra ortalama 2 dakika kadar dilaltında bekletilmelidir. Daha sonra ürün isteğe bağlı olarak yutulabilir. Özellikle gastrointestinal sisteme AİT yakınmaları olan hastaların ürünü tükürmeleri önerilmektedir (105). Oral allerji sendromu olanlarda SLİT önerilmemektedir (KANIT A).

İntralenfatik yol (İLİT)

Lenf bezi, dendritik hücrelerden zengin olmakla birlikte, mast hücrelerini ve bazofilleri az sayıda içerir. Damar yapısı ve sinir dokusu içermez. Bu sayede istenmeyen etkilerin sıklığı azalır ve enjeksiyon SKİT'den daha fazla ağırlı olmaz (106). Ayrıca SKİT ve SLİT yöntemlerine göre çok daha az dozda allerjen ile etki sağlanır (107).

Yöntem 10-15 lenf bezinden meydana gelen inguinal lenf bezine üç enjeksiyon halinde ultrason eşliğinde insülin enjektörü gibi kısa hipodermik enjektörlerle yapılır. SKİT'te deri dokusundan lenf noduna ulaşan allerjen miktarı yaklaşık 1%'dir. İntralenfatik immünoterapide (İLİT) ise allerjen direkt olarak lenf noduna uygulandığından immun yanıt çok daha fazla uyarılmış olur. İLİT yöntemi ile SKİT ile elde edilen immün yanıtın yaklaşık on kat fazlasına 1000 kat daha düşük allerjen dozuyla ulaşılabilir (108).

İLİT günümüze kadar kedi, ev tozu akarı ve çayır poleni alerjisi olan hastalara uygulanmış, farklı sonuçlar alınmakla birlikte genel olarak etkili olduğu gösterilmiştir (109-111). 2008 yılında yayımlanan ilk çalışmada ayda bir kez 3 doz halinde intralenfatik yol ile verilen düşük konsantrasyondaki çayır poleni ekstresi ile, 3 yıllık SKİT ile elde edilen klinik ve immünolojik etkiye eş değer yanıt elde edilmiştir. Ayrıca bu yöntemle alerjene klinik tolerans daha hızlı elde edilmiş ve sistemik reaksiyonlar daha az bildirilmiştir (110).

Rekombinant kedi allerjeni ile hastalara yapılan İLİT uygulamasında plaseboya göre kedi allerjenine tolerans 74 kat daha fazla sağlanmış ve serumda IL-10, IgG4 seviyeleri yükselirken IgE yapımı azalmıştır (109). Ev tozu akarına duyarlı allerjik rinitli hastaların bir grubuna SKİT yöntemi ile 3 yıl boyunca toplam 100.000 SQ ünite, diğer gruba ise üç enjeksiyon halinde İLİT yöntemi ile her biri 1000 SQ ünite allerjen uygulanmış, üçüncü ayda yapılan nazal provokasyon testlerinde İLİT'in üstünlüğü saptansa da 3 yılın sonunda her iki grupta benzer sonuçlar elde edilmiştir (110). Bal arısı venomuyla yapılan çok merkezli bir çalışma yan etkileri nedeniyle sonlandırılmıştır (112). Yakın zamanda ot poleni ile yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada ise İLİT ile alınan klinik sonuçlar plasebodan farklı bulunmamıştır (111).

Nazal immünoterapi

Nazal immünoterapi yaklaşık 20 yıl önce tarif edilmiştir. Ev tozu akarı ve polen duyarlılığı olan hastalara allerjen, topikal olarak hastaların burnuna uygulanmış; semptom ve ilaç skorlarında azalma olmasına rağmen çoğu hastada lokal yan etkiler sık olarak bildirilmiştir (14). Bu yan etkiler topikal kromolin sodyum ile azalmıştır (113). Uygulama nazal spreyle ya da allerjen kaplı nazal şeritlerle yapılmıştır. Bir çalışmada ev tozu akarına duyarlı hastalarda toz ya da

solüsyon forma göre daha kolay uygulanabilen ev tozu akarı kaplı nazal şeritler hastaların burnuna onar dakikalık sürelerle haftada bir kez, dört ay boyunca uygulanmış; hastaların büyük bir çoğunluğunda semptomlarda belirgin azalma görülmekle birlikte bir kısım hastada nazal semptomlar devam etmiştir (114). Bu yöntem klinik olarak tedavide yarar sağlamakla birlikte bazı hastalarda lokal istenmeyen etkilere de yol açmaktadır. Bu nedenle SLİT'in uygulanmaya başlanması ile terk edilmiştir (Öneri düzeyi: C).

Epikutanöz immünoterapi

Epikutanöz immünoterapi, epikutan dokunun antijen sunan hücrelerden zengin bir bölge olması nedeniyle kısa sürede etkin bir tedaviye imkân verebilmesi düşünülerek geliştirilmiştir. Bu yöntem ilk olarak çayır polenine bağlı allerjik rinitli hastalarda denenmiştir. Polen mevsiminden bir ay önce başlanarak tüm mevsim boyunca haftada bir kez 48 saat olmak üzere hastaların ön kol iç yüzlerine çayır poleni allerjeni uygulanmış, ilk mevsimde ve takip eden ikinci mevsimde plaseboya göre allerjik semptomların belirgin olarak azaldığı ancak ekzema gibi lokal yan etkilerin arttığı gösterilmiştir (115, 116). Aynı yöntem inek sütü allerjisi olanlarda uygulanmış, tolere edilen toplam inek sütü miktarı plasebo grubundan farklı bulunmamış ancak semptomlar daha az yaşanmıştır. Ayrıca lokal yan etkiler hafif olmakla birlikte plasebo grubundan daha fazla bulunmuştur (117).

ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİSİNDE PREMEDİKASYON VE İMMÜNÖTERAPİ ETKİNLİĞİNİ ARTIRABİLECEK İLAÇLARIN BİRLİKTE KULLANIMI

Alerjik rinit ve astımda etkili bir tedavi yöntemi olan alerjen spesifik immünoterapinin (AİT) olası yan etkileri tedavinin başarısını olumsuz etkilemektedir. Doz artımı döneminde hedef doza ulaşılmasına, idame dönemde de tedaviye devam edilmesine engel olabilmektedir. Yan etkilerin azaltılması ve bu şekilde etkinliğin artırılması için alerjen enjeksiyonları öncesinde premedikasyon yapılabilir (14). Rush ve cluster gibi hızlandırılmış veya konvansiyonel immünoterapi şemalarında yapılabilir. Premedikasyon için antihistaminler, lökotrien reseptör antagonistleri, omalizumab kullanılmaktadır.

ANTİHİSTAMİN İLE PREMEDİKASYON

Antihistamin premedikasyonu konvansiyonel veya hızlandırılmış immünoterapide lokal ve sistemik reaksiyonların sıklığını azaltır. **Kanıt düzeyi 1b, öneri düzeyi A.**

Birçok çift-kör plasebo-kontrollü çalışmada, alerjen enjeksiyonu öncesi profilaktik antihistamin (AH) kullanımının lokal ve sistemik reaksiyon sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmaların çoğu venom immünoterapisinde (VİT) ve daha az olarak inhalan ve bir adet gıda ile yapılan oral immünoterapide yapılmıştır. Çoğu cluster, rush gibi hızlandırılmış protokollerde uygulanmıştır. Konvansiyonel yöntem ile ilgili çalışmalar azdır. Bu çalışmalarda terfenadin, loratadin, setirizin, feksofenadin ve ketotifen kullanılmıştır. AH premedikasyonunun etki mekanizması alerjen spesifik T hücrelerindeki histamin reseptör ekspresyonunda ve sitokin profilindeki değişimi kapsar (118).

AH premedikasyonu ile ilgili endişeler de vardır. Hastalar AH premedikasyonuna rağmen sistemik reaksiyon gösterebilir. Ayrıca premedikasyonun, gelişecek bir sistemik reaksiyon için hekimi uyaracak minor reaksiyonları maskeleyebileceği ve sistemik reaksiyonu geciktirerek hekim ofisindeki bekleme süresi sonrasında reaksiyonun başlamasına yol açabileceği gibi endişeler vardır.

Konvansiyonel şemalarda AH'lerin lokal ve sistemik reaksiyonları azaltmada etkisi olduğu gösterilmiştir. Randomize kontrollü bir çalışmada, AİT'den 2 saat önce alınan 60 mg feksofenadin ile yapılan premedikasyonun, konvansiyonel AİT sırasında görülen sistemik reaksiyonların sıklığını azalttığı ve hedef idame doza ulaşan hasta oranını artırdığı bulunmuştur (119). Orta-şiddetli astımı olan hastalarda cluster AİT'nin tolere edilmesi üzerine omalizumabın etkisini araştıran bir çalışmada, hem omalizumab hem de plasebo grubunda,

AH premedikasyonu alan hastalar ile almayan hastalarda benzer sistemik reaksiyon sıklığı gözlenmiştir (120). Bu çalışmada omalizumab, daha fazla bir koruma sağlayarak AH'lerin etkisini önlemiş olabilir.

Cluster ve rush gibi hızlandırılmış immünoterapi protokolleri hedef doza daha kısa sürede hızla ulaşmayı sağlarken, alerjik yan etki riski özellikle aeroalerjenler ile yapılan rush AİT'de artmaktadır. Aeroalerjenler ile yapılan rush AİT sırasında sistemik reaksiyon sıklığı premedikasyon yapılmadığında %100'e kadar çıkmaktadır (121). Cluster immünoterapi şemaları, konvansiyonel metoda göre daha hızlı hedef doza ulaşılmasını sağlarken, rush protokollerden daha az sistemik reaksiyon riskine sahiptir (121). Özellikle cluster veya rush gibi hızlandırılmış protokollerde de oral AH'ler ile yapılan premedikasyonun lokal ve sistemik reaksiyonları azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaların çoğu venom ile yapılan, rush AİT'i bir kısmı da polen ile yapılan cluster AİT'i kapsamaktadır. Aeroalerjenler ile yapılan hızlandırılmış AİT'de premedikasyon önerilmektedir. Hızlandırılmış VİT'de artmış bir risk olmadığından rutin premedikasyon önerilmemektedir (121).

Polen alerjik hastalarda rush protokol ile kıyaslandığında, konvansiyonel AİT daha iyi tolere edilir. Premedikasyon rush protokolde sistemik reaksiyonda belirgin azalma sağlar (90). Birch veya grass polen ekstratları ile cluster AİT alan hastalarda plasebo kontrollü çift kör olarak yapılan bir çalışmada, her vizitte ilk enjeksiyondan 2 saat önce loratadin ile premedikasyon yapılan grupta, plasebo grubuna göre sistemik reaksiyon sıklığının ve şiddetinin azaldığı gösterilmiştir (122). Bu çalışmada AH ile premedikasyon, sistemik reaksiyon sıklığını %79'dan %33'e düşürmüştür. Ayrıca bu çalışmada AH ile premedikasyonun sistemik şiddetli reaksiyonun erken uyarı işaretlerini maskeleyemediği ve başlangıcını geciktirmediği bildirilmiştir. Plasebo kontrollü çift kör olarak yapılan başka bir çalışmada, aeroalerjenler ile yapılan rush AİT'de, H1 ve H2 antihistaminler ve kortikosteroid ile uygulanan premedikasyonun sistemik reaksiyon sıklığını, %73'den %27'e azalttığı bildirilmiştir (123).

Plasebo kontrollü çift kör olarak yapılan bir çalışmada, bal arısı venomu ile yapılan rush VİT sırasında günde iki kez 120 mg terfenadin ile yapılan premedikasyonun, cilt ile ilgili kaşıntı, ürtiker/anjioödem gibi reaksiyonları azaltırken solunum ve kardiovasküler semptomlarda etkili olmadığı bildirilmiştir (124). Bu çalışmadaki 52 hastanın 47'si 3 yıl sonra retrospektif olarak değerlendirildiğinde, doz artım döneminde antihistamin premedikasyonun VİT'nin uzun süreli etkinliğini artırabileceği rapor edilmiştir (125). Hastalara ultrush VİT'den iki gün önce başlanıp 21. güne kadar levosetirizinin verildiği plasebo kontrollü çift kör olarak yapılan prospektif bir çalışmada, levosetirizin kullanımı, ürtiker, anjioödem gibi kutanöz reaksiyonları anlamlı

derecede azaltmış, ancak önceki retrospektif çalışmada öne sürülen VİT'in etkinliğini artırdığı bulgusu doğrulanmamıştır (118). Plasebo kontrollü çift kör olarak yapılan başka bir çalışmada ultrarush VIT'de feksofenadin ile yapılan premedikasyonun büyük lokal reaksiyonları ve kaşıntı, ürtiker, anjioödem gibi deri belirtilerini azalttığı, ancak sistemik alerjik reaksiyonların sıklığını azaltmadığı gösterilmiştir (126). AH ilavesinin plasebo grubuna göre rush VIT ile oluşan sistemik reaksiyon sıklığını azalttığı gösterilen plasebo kontrollü çift kör çalışmada, tek başına terfenadin ile kıyaslandığında terfenadine ranitidin ilavesi ek bir yarar sağlamamıştır (127).

Lökotrien reseptör antagonistleri ile yapılan tek çalışmada, rush VIT sırasındaki lokal reaksiyonlarda plasebo, montelukast, desloratadin premedikasyonun etkileri çift kör plasebo kontrollü olarak karşılaştırılmıştır. Bu pilot çalışmada 15 hasta olup, plasebo grubuna göre montelukast grubunda anlamlı olarak lokal reaksiyonların çapında azalma ve başlamasında gecikme saptanmıştır. Desloratadin ile plasebo grupları arasında fark yoktur (128).

Tek kör plasebo kontrollü bir çalışmada, yer fıstığı alerjisi olan küçük bir hasta grubunda peanut ile yapılan oral immünoterapide ketotifen ile yapılan premedikasyonun gastrointestinal semptomları azalttığı bildirilmiştir (129).

OMALİZUMAB PREMEDİKASYONU

Omalizumab ile yapılan premedikasyon persistan astımlı ve alerjik rinitli hastalarda cluster ve rush AİT'nin güvenliğini artırır. Semptom skorlarının düzelmesinde de etkilidir. **Kanıt düzeyi 1b, öneri düzeyi A.**

AİT ile kombine omalizumab kullanımı, hem inhalan alerjenler ile yapılan hem de venom ile yapılan subkutan AİT'de çalışılmıştır. Omalizumab ve AİT kombinasyonu ile ilgili ilk çalışmalarda, AİT ile kombine kullanılan omalizumabın semptomların düzelmesine olan katkısı araştırılmıştır. İlk olarak 2002 yılında yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, AİT'e ilave edilen omalizumab, tek başına AİT kullanımına göre kurtarıcı ilaç kullanımında ve semptomatik günlerde daha fazla azalma sağlamıştır (130). Alerjen tipinden bağımsız olarak omalizumab koruyucu etki göstermiştir. Çift kör plasebo kontrollü başka bir çalışmada, ilaç tedavisi ile kontrol altına alınamayan mevsimsel rinit ve astımlı 140 hastada AİT'den 2 hafta önce başlanan ve çayır poleni mevsimi sırasında AİT ile kombine olarak kullanılan omalizumab, sadece AİT ile kıyaslandığında, tedavi semptom skorunu ve astım kontrolünü düzeltmiştir (131).

Daha sonraki çalışmalarda omalizumabın AİT'in güvenliğini arttırıcı etkisi araştırılmıştır. Semptomlarda düzelmeye ilave olarak omalizumab'ın cluster ve rush AİT'de sistemik reaksiyonları azalttığı gösterilmiştir.

Omalizumab ile ön tedavinin, AİT etkinliği ve güvenliği üzerine etkisinin araştırıldığı çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, ragweede duyarlı alerjik rinitli 123 hastada, 9 hafta omalizumab veya plasebo uygulanmış, (69); bunu bir günlük rush AİT veya plasebo takip etmiştir. Sonraki 12 hafta omalizumab veya plasebo ile birlikte AİT veya plasebo uygulanmıştır. Kombine tedavinin etkisi tek başına tedaviden veya plasebodan daha iyi bulunmuştur. Rush AİT sırasında alerjik reaksiyon sıklığı, AİT'in tek başına uygulandığı grupta %56.4, omalizumab ve AİT grubunda %33.3 olup, anafilaktik reaksiyon sıklığı sırasıyla %25.6 ve %5.6 olarak saptanmıştır. Omalizumab, AİT'in etkinliğini ve güvenliğini arttırmıştır (69). Bu çalışmada sadece AİT alan gruptaki hastalarda bir gece önce ve bir saat önce kullanılan feksofenadin alerjik reaksiyonların gelişmesini önlememiştir. Omalizumab bu reaksiyonları önlemede feksofenadinden daha etkilibulunmuştur.

Çift kör plasebo kontrollü çok merkezli prospektif bir çalışmada, 248 astımlı hastada cluster AİT sırasında 16 haftalık omalizumab ile plasebo tedavisinin sistemik reaksiyonlar üzerine olan etkisi değerlendirilmiştir (120). İnhal steroidlere rağmen iyi kontrol altına alınamayan kedi, köpek veya ev tozu akarlarına karşı alerjisi olan, yıl boyu astımı olan hastalar, 13 haftalık omalizumab veya plasebo premedikasyonundan sonra, 3 alerjenden (kedi, köpek, ev tozu akarı) en az biri ile 4 haftalık cluster rejimi ile AİT almıştır. Plasebo ile kıyaslandığında omalizumab premedikasyonu sistemik reaksiyon sıklığını, %26.2'den % 13.5' e düşürmüş ve idame tedavi sırasında sistemik reaksiyon görülmemiştir.

Arı venomu ile yapılan immünoterapiyi, antihistamin premedikasyonuna rağmen anafilaksi gelişmesi nedeniyle tolere edemeyen hastalarda omalizumab ile VİT kombinasyonu hastanın tedaviyi tolere etmesini sağlar. Anafilaksi atakları gelişmesi nedeniyle rush VIT uygulanamayan bir hastada 6 haftalık 150 mg/2 hafta dozunda omalizumab ön tedavisi sonrasında rush VIT başarılı olmuş ve idame tedaviye ayda bir omalizumab ile birlikte devam edilmiştir (132). Tek doz omalizumabın ultrarush VIT uygulanmasını sağlayabildiği olgu bildirimini mevcuttur (133). Antihistaminler ile premedikasyonun yeterli olmadığı VIT uygulanan mastositozlu hastalarda omalizumabın VIT'nin tolere edilebilirliğini arttırdığına AİT raporlar vardır (134). Bu hastalarda daha yüksek doz ve daha uzun süreli kombine tedavi gerekmektedir.

AİT başlangıcında total ve spesifik IgE konsantrasyonundaki artış hastayı AİT sırasında alerjik reaksiyon gelişmesine predispoze edebilir. Omalizumab serum serbest IgE seviyesinde ve mast hücrelerinde, bazofillerde IgE reseptörü ekspresyonunda azalmaya yol açar. IgE aracılı semptomları azaltır. Bu etki, IgE'nin antijen spesifitesinden bağımsızdır. Omalizumab tedavisi daha yüksek alerjen dozlarının verilmesini sağlayarak immünoterapinin başarısını artırır.

Omalizumabın etkisinin uzun süre devam ettiğine dair gözlemler vardır. Kedi ve ev tozu akarı alerjisi olan astımlı bir hasta grubunda 6 yıllık omalizumab tedavisinden sonraki 3 yıllık takipte 18 hastanın 13'ü tedavinin kesilmesinden sonra da stabil kalmıştır (135). Omalizumabın uzun süreli etkisi 5-6 yıl gibi uzun süreli bir tedavi sonrasında ortaya çıkmıştır. Kısa süre uygulanan tedavi sonrasında uzun süreli etki gözlenmemiştir. 18 hafta süren bir çalışmada AİT'e ilave edilen omalizumabın, tek başına AİT kullanımına göre kurtarıcı ilaç kullanımında ve semptomatik günlerde daha fazla azalma sağladığı bildirilmiştir. Bu çalışmadaki hastalarda, 2 yıl sadece AİT devam edildiğinde omalizumabın etkisinin uzun süreli olmadığı görülmüştür (136).

ALLERJEN İMMÜNOTERAPİ BAŞLANMASINDA ÇAPRAZ REAKSİYON SORUNU VE “COMPONENT-RESOLVED DIAGNOSIS” BİLEŞENE DAYALI TANI

İmmünoterapi kararı hastanın bir allergene duyarlılığının kanıtlanması ve hastalık semptomlarının o allergene temasla ortaya çıktığının belirlenmesi koşuluyla verilir (14). İmmünoterapinin etkinliği birçok faktöre bağlı olmakla birlikte, başarıyı etkileyen en temel faktör doğru allerjenin veya allerjenlerin seçilmesidir. İmmünoterapi sadece kullanılan ekstrelerin içerdiği allerjen(ler)e karşı oluşan immün yanıtı modifiye eden oldukça spesifik bir tedavi yöntemidir. Bu nedenle klinik semptomlara yol açan allerjenin kesin olarak belirlenmesi gerekir. Özellikle birden fazla duyarlılığı olan polisensitize hastalarda bu konu daha da önem kazanmaktadır (137, 138).

Allerjen ekstreleri duyarlanmanın saptanmasında ve tedavide uzun süreden beri kullanılmaktadırlar. Yıllar içinde saflık, duyarlılık ve standardizasyon anlamında önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Günümüzde inhalan allerjen ekstreleri ile deri testleri veya in vitro testlerden elde edilen sonuçlar neredeyse %100 sensitivite ve prediktif değerlere ulaşmıştır. Fakat allerjen ekstreleri allerjenik proteinlerin yanı sıra non-allerjenik proteinler de içerirler, hatta tek allergene AİT ekstrede birden fazla allerjenik protein bulunabilir. Bu nedenle allerjen ekstrelerinin içerdiği allerjen konsantrasyonu şişeden şişeye değişiklik gösterebilir. Bir allerjen ekstresi ile pozitif sonuç elde edildiğinde, hastanın gerçek duyarlılığının test yapılan ekstrelerin içerdiği hangi allerjenik proteine karşı olduğu anlaşılamaz (137).

Filogenetik olarak korunan ve homolog epitoplara içeren proteinler değişik allerjen kaynakları içinde bulunabilirler. Bu benzer epitoplara farklı allerjenler ile pozitif test sonuçları elde edilmesine neden olurlar. “Çapraz reaksiyon” olarak tanımlanan bu durum günümüzde kullanılan ekstrelerde sık rastlanılan bir sorun oluşturmakta ve immünoterapide kullanılacak allerjen seçimini güçleştirmektedir. Tek allerjen duyarlılığında çapraz reaksiyon önemli bir sorun oluşturmaz ama polisensitize hastalarda primer sorumlu allerjeni saptamak her zaman mümkün olmamaktadır (137-139).

Allerjenler arasındaki çapraz reaksiyon ve moleküler tanı yöntemlerinin immünoterapide kullanımı:

Polenler

Çapraz reaksiyon aynı polen ailesi içinde olabileceği gibi, farklı polen aileleri arasında ve polenlerle bitkisel besinler arasında da benzer epitoplara nedeniyle görülebilir. Başlıca polen

aileleri; *Graminaceae*, *Compositae*, *Ambrosia*, *Urticaceae*, *Plantaginaceae*, *Fagales*, *Oleaceae* ve *Cupressaceae* dır (137).

Aile içi çapraz reaksiyon

Her bir aile içinde çok yüksek oranda çapraz reaksiyon vardır. Bu nedenle ailenin bir üyesi tüm aileyi temsil edebilir. Örneğin phleum çayır poleni ailesini (*Graminaceae*) temsil eden allerjendir. Her grup için duyarlanmayı ortaya koyan major allerjenler tanımlanmıştır. Tablo 1 de polen aileleri ve major allerjenler gösterilmektedir.

Farklı polen aileleri arasında çapraz reaksiyon

Major zeytin poleni allerjeni (*Ole e 1*) ile minor çayır poleni allerjeni olan *Phl p 11* arasındaki benzerlik nedeniyle, çayır poleni duyarlılığı olan olguların %30'unda yaşadıkları bölgede zeytin ağacı olmamasına rağmen zeytin poleni ile deri testleri pozitif çıkabilir. Benzer şekilde çayır poleni duyarlılığı olan olgularda *Plantago*'ya (*Pla l 1*) da duyarlılık saptanır. Çayır poleni duyarlılığı olmadan *Plantago* duyarlılığı çok nadirdir. Ragweed ve *Artemisia* aynı aileye AİT polen gruplarıdır ama major allerjenleri farklıdır. Ancak pan-allerjenler dışında benzer allerjen molekülleri içerdiklerinden aralarında çapraz reaksiyon vardır. Tanımlanmış olanları; *Amb a 6* ile *Art v 3*, *Amb a 4* ile *Art v1* ve *Amb a 1* ile *Art v 6* arasındaki çapraz reaksiyonlardır. *Amb a 6* ile *Art v 3* arasındaki çapraz reaksiyon klinikte tek yönlüdür. Ragweed'e duyarlı kişilerde *Artemisia*'ya da duyarlılık saptanır ama tersine rastlanmaz (137).

Polen-besin arası çapraz reaksiyon

En çok bilinen örneği *Fagales* ailesini temsil eden Huş ağacı allerjeni (*Bet v 1*) ile bazı sebze ve meyvelerde bulunan "homolog protein PR-10" (pathogenesis related proteins group 10) arasındaki çapraz reaksiyondur. Böylelikle huş ağacı duyarlılığı olanlarda elma, kereviz, yer fıstığı, fındık ve soya duyarlılığına da rastlanır (140).

Pan-allerjenlerden kaynaklanan "polen-polen ve polen-besin çapraz reaksiyonları"

Pan-allerjenler

Birçok allerjen ailesinde bulunan benzer yapısal proteinlerdir. Farklı allerjen gruplarında bulunan bu moleküller arasındaki benzerlik özellikle polen-polen ve polen-besin çapraz reaksiyonlarına neden olur.

Polkalsinler: Polen kalsiyum bağlayan protein

Hemen hemen tüm bitkilerden kaynaklanan polenlerde bulunur. Polkalsine duyarlı kişilerde in vivo ve in vitro testlerde tüm polen ekstraları ile pozitiflik saptanır. En yaygın olan iki polkalsin molekülü; *Phl p 7* ve *Bet v 4* tanısal amaçla kullanım için mevcuttur (141). Multipl polen duyarlılığı saptanan hastalarda bu iki testle çoklu duyarlılığın pan-allerjenden dolayısıyla çapraz reaksiyondan kaynaklanıp kaynaklanmadığı anlaşılır. Pozitiflik genellikle klinik anlam taşımaz (138, 142).

Profilin

Tüm polenlerin ve bitkisel besinlerin yapısında bulunan bir proteindir. Birçok bitki türünde yaygın olarak bulunan bu proteine duyarlılık in vivo ve in vitro testlerde polen türlerine ve bazı sebze ve meyvelere pozitif yanıt alınmasına neden olur (139). Sadece *Parietaria* ve *Cypress* profilinleri yapısal olarak diğer bitkilerde bulunanlara göre daha az benzerlik gösterirler. Profilin duyarlılığını moleküler tanı testleri ile saptamak için *Phl p 12* ve *Bet v 2* kullanılmaktadır. Bu moleküllere pozitif yanıt elde edilmesi duyarlılığın pan-allerjenden kaynaklandığını ortaya koyar (137, 138, 142).

Polen duyarlılığında moleküler tanı yöntemlerinin immünoterapide kullanımı

İmmünoterapinin başarısı gerçek duyarlılığın saptanması ve doğru allerjenin tedavide kullanılmasına bağlıdır. Moleküler tanı yöntemleri öncelikle semptomlardan sorumlu olan duyarlılığın saptanmasında kullanılır. Allerjenlerin çoğu duyarlı kişilerde pozitif yanıt oluşturan bir major allerjen içerirler. Örneğin huş ağacı duyarlılığı olan olguların %90'ında major huş poleni *Bet v 1* pozitif bulunur. Benzer şekilde rekombinan *Phl p 1* ve *Phl p 5* pozitifliği %99.3 sensitivite ile çayır poleni duyarlılığını ortaya koyabilir (143). Bu örneklerde olduğu gibi çoğunlukla duyarlılıklardan major allerjen sorumludur. Ancak durum her zaman böyle olmayabilir. Polen yükünün fazla olduğu bazı bölgelerde minor allerjenlere de duyarlılık gelişebilir, ama konvansiyonel ekstralar minor allerjenler açısından yeterli standardizasyona sahip değildir. Örneğin zeytin poleninin yoğun olduğu bölgelerde aslında minör allerjenler olan *Ole e 7* ve *Ole e 9*, major duyarlandırıcılar olabilirler. Bu durumda konvansiyonel zeytin poleni ekstresi ile immünoterapi kişinin gerçek duyarlılığına karşılık gelmeyecektir (144). Moleküler tanı yöntemleri monosensitize olgularda da bu şekilde esas duyarlanmayı saptamak ve doğru ekstreyi tedavide kullanmak imkanı vermektedir.

Polisensitize olgularda ise esas sorun primer duyarlanmayı çapraz reaksiyondan ayırmaktır. Klinisyenler hastanın öyküsü ile konvansiyonel in vivo ve in vitro test sonuçlarını birlikte değerlendirerek bu sorunu aşmaya çalışırlar. Ancak çoklu polen duyarlılığında bu problem daha

da güçleşir, çünkü polen sezonları birbirleriyle örtüşür ve hastanın öyküsü yeterince ipucu veremez. Bu durumda moleküler tanı yöntemleri kullanılarak major allerjenler ve çapraz reaksiyona yol açan moleküller çalışıldığında primer duyarlılık veya duyarlılıkların saptanması mümkün olur. Ana polen grupları için rekombinan major allerjenlerin (*Art v 1, Amb a 1, Par j 2, Bet v 1, Ole e 1, Cup a 1, Phl p 1, Phl p 5*) kullanılmasıyla primer duyarlılık ortaya konabilir. Öte yandan pan-allerjenlere yönelik moleküler testlerle çapraz reaksiyondan kaynaklanan duyarlılıklar saptanabilir. Polkalsinler için *Phl p 7* ve *Bet v 4* ve profilinler için *Phl p 12* ve *Bet v 2* de pozitiflik elde edilmesi çapraz reaksiyona işaret eder ve klinik önem taşımaz (138).

Örnek olarak; rutin prik testlerde çayır poleni ve huş ağacı pozitif bulunan bir polisensitize olguda; moleküler tanı yöntemleri ile *Phl p 1* ve *Phl p 5* pozitif, *Bet v 1* negatif saptanırsa bu olgunun esas duyarlılığı çayır polenidir ve immünoterapi çayır poleni ile yapılmalıdır. *Phl p 12* (profilin) bakılarak huş ağacı duyarlılığının çapraz reaksiyondan kaynaklandığı anlaşılabilir. Bu olguda *Phl p 1, Phl p 5* ve *Bet v 1* pozitif olması halinde konvansiyonel testlerde saptanan çayır poleni ve huş ağacı duyarlılığı doğrulanır ve immünoterapide iki allerjen de kullanılır (138).

Solunum yolu allerjik hastalığı olan 120 olguda konvansiyonel ekstreler ile rekombinan tanı yöntemleri karşılaştırıldığında, CRD ile hastaların 35'inde yeni duyarlılıklar saptanmış ve tanı değişmiştir (145). Yetişkin ve çocuk hastaları içeren 3 çalışmada, CRD ile elde edilen sonuçların olguların yarısında immünoterapi için seçilen allerjen(ler)de değişikliğe yol açtığı bildirilmiştir (146-148). Çayır poleni duyarlılığı olan ve çayır poleni ile immünoterapi (*Phl p 1,2,5* ve *6* içeren) uygulanan 176 çocukta rekombinan yöntemle *Phl p 1,2,4,5,6,7, 11* ve *12* bakıldığında; olguların ancak %4' ünün duyarlılığına tamamen uygun tedavi edildiği, %28'inin eksik allerjen, %32'sinin fazla allerjen ile immünoterapi aldığı, %30'unun tedavisinde ise bazı allerjenlerin eksik bazılarının fazla olduğu görülmüştür (149). Bir başka çalışmada ise major allerjenlere (*Bet v1* ve *Phl p 1/5*) duyarlı olguların minor allerjenlere duyarlı olanlara göre immünoterapiye daha iyi klinik yanıt verdikleri bildirilmiştir (140). Ancak tam anlamıyla doğru allerjenler kullanıldığında elde edilen klinik yanıtın konvansiyel yöntemlerin uygulandığı hastalardan farklı olup olmadığına dair henüz yeterince karşılaştırmalı klinik çalışma yoktur.

Ev tozu akarları

Dermatophagoides pteronyssinus ve *Dermatophagoides farinae* major allerjenleri, grup 1 ve 2 allerjenlerdir (*der p 1* ve *2; der f 1* ve *2*). Grup 1 allerjenler hem türe özgü hem de çapraz

reaksiyondan kaynaklanan duyarlılığa neden olurlar. Grup 2 allerjenler ise *Euroglyphus maynei* (*Eur m2*) ile çapraz reaksiyon verirler (137, 138, 140).

Akar pan-allerjenleri

Omurgasızlarda yaygın bir pan-allerjen olan tropomiyozin (*Der p 10* ve *Der f 10*) çapraz reaksiyonlara neden olur. Yumuşakçalar, kabuklu deniz hayvanları, solucanlar (anisakis), böcekler (hamam böceği) ve eklem bacaklılarda bulunan tropomyozin akarlar ile bu türler arasında çapraz reaksiyona yol açar (137, 140).

Akar duyarlılığında moleküler tanı yöntemlerinin immünoterapide kullanımı

Grup 1 ve grup 2 akar allerjenlerine karşı Ig E saptanması *Der p* ve *Der f* duyarlılığını ortaya koyar. Test sonuçlarının öykü ile birlikte değerlendirilmesi uygun allerjen ile immünoterapi için yeterli olmaktadır (137). Moleküler tanı yöntemleri akar duyarlılığında şimdilik çok gerekli gibi görünmese de öykünün test sonuçları ile uyumsuz olduğu durumlarda kullanılabilir. Ayrıca tropomyozin nedeniyle çapraz reaksiyon sorunu olması immünoterapi kararını etkileyebilir. Akar duyarlı 1300 olgu moleküler yöntemlerle incelendiğinde; rekombinan tropomyozin (*rDer p 10*) pozitif olanların bir kısmının aynı zamanda diğer akar allerjenlerine de (*Der p 1,2,5,7,10,21*) pozitif yanıt verdiği görülmüştür. *rDer p 10* negatif olan kişilerin ise primer olarak *Der p 1* ve *Der p 2'* ye duyarlı olduğu bildirilmiştir. Rekombinan *Der p 10*'un değerlendirilmesi çapraz reaksiyondan kaynaklanan duyarlılık ve primer sensitizasyonun ayırt edilmesinde kullanılabilir (150).

Örnek olarak; rutin prik testlerde *Der p* ve *Der f* duyarlılığı saptanan bir olguda moleküler tanı yöntemleri kullanıldığında; *Der p 1, 2* ve *Der f 1, 2* negatif ama *Der p 10* (tropomyozin) pozitif bulunursa bu olguya akarlar ile immünoterapi başlanmamalıdır. Çünkü testlerde saptanan duyarlılık çapraz reaksiyondan kaynaklanmaktadır, immünoterapide kullanılan akar ekstraktları *Der p 1, 2/Der f 1, 2* içerirler, *Der p 10* miktarı ise oldukça düşüktür (138).

Mantarlar

Pan-allerjenler ve çapraz reaksiyon

Mantarlarda çapraz reaksiyona neden olan iki allerjen tanımlanmıştır; enolaz ve manganez superoksit dismutaz. Enolaz mantarların çoğunda bulunur ve *Cladosporium herbarum*, *Alternaria spp*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium citrinum*, *Fusarium solani*, ve *Rhodotorula mucilaginosa* arasında çarpaz reaksiyona yol açar. Manganez superoksit dismutaz ise *Aspergillus fumigatus* major allerjeni olarak tanımlanmıştır ve

Saccharomyces Cerevisiae ve lateks ile çapraz reaksiyon verir. *Aspergillus* duyarlılığında; *Asp f 2, 4, ve 6* pozitifliğinin daha çok allerjik bronkopulmoner asperillozise (ABPA), *Asp f 1* ve/veya *Asp f 3* pozitifliğinin allerjik astıma özgü olduğu bilinmelidir (138, 151).

Mantar duyarlılığında moleküler tanı yöntemlerinin immünoterapide kullanımı

Mantarlara çoklu duyarlılık olması durumunda primer duyarlanmayı saptamak için moleküler tanı yöntemleri gerekli olabilir. Enolaza duyarlı bir olguda in vivo ve in vitro testlerde tüm mantar türlerine duyarlılık ortaya çıkar. Bu durumda türe özgü major allerjenlerin (*Alt a 1/Alternaria spp*, *Asp f 1/Aspergillus spp*, *Cla h 8/Cladosporium herbarum*) rekombinan testlerle belirlenmesi primer duyarlılığın ortaya konması ve uygun allerjenle immünoterapi başlanmasını mümkün kılar. *Alternaria* duyarlılığı saptandığında *Alt a 6* pozitifliğinin enolazdan kaynaklandığı bilinmelidir (137).

Evcil Hayvanları

Pan-allerjenler ve çapraz reaksiyon

Serum albümin kedi (*Fel d 2*), köpek (*Can f 3*), inek, at, domuz gibi birçok memelide bulunan bir minör allerjendir. Bu nedenle serum albümine duyarlı kişilerde bu allerjenlerin hepsi ile testler pozitif çıkabilir (137, 140).

Kedi major allerjeni *Fel d 1* kedinin derisinden ve tükürük ve gözyaşı bezlerinden elde edilir. Bundan başka; lipokalin (*rFel d 4*), albümin (*nFel d 2*) ve IgA daki oligosakkarid galaktoz-alfa-1,3-galaktoz(alpha-gal) (*Fel d 5w*) duyarlılığa yol açan kedi allerjenleri olarak tanımlanmıştır. Alfa-gal'a karşı oluşan spesifik IgE nedeniyle parazitle enfeste hastalar kedi ekstresi ile teste pozitif yanıt verebilirler (140).

Köpek major allerjeni *Can f 1*'dir, lipocalin (*Can f 2*) nedeniyle kedi lipokalini (*Fel d 4*) ile çapraz reaksiyon gelişir (152). Köpek idrarından izole edilen *Can f 5* diğer köpek allerjenleri ile çapraz reaksiyon gösterir. *Can f 6* ise kedi ve at ile çapraz reaksiyon veren yeni bir lipokalin köpek allerjenidir (140).

Kedi/köpek duyarlılığında moleküler tanı yöntemlerinin immünoterapide kullanımı

Olguların çoğunda öykü ile major allerjene duyarlılığın tesbiti doğru immünoterapiye yönlendirir. Ancak bazı durumlarda gerçek kedi/köpek duyarlılığını ortaya koymada rekombinan *Fel d 1* ve *Can f 1* testi gerekebilir (140). Özellikle birden fazla hayvan teması olan olgularda saptanan pozitifliğin çapraz reaksiyondan (albümin, lipokalin) veya esas duyarlılıktan geldiğini ortaya koymada moleküler yöntemler gerekebilir. Bazı toplumlarda

major allerjenler farklı olabilir, örneğin İspanya’da yapılan bir çalışmada *Can f 5*’in olguların %70’inde saptandığı bildirilmiştir. Bu kişilerin %37’sinin ise *Can f 1, 2* ve *3*’e duyarlı olmadıkları görülmüştür (153). Bu olguların saptanması doğru allerjenle immünoterapi açısından önem taşır, çünkü bu hastalarda *Can f 5* miktarı çok düşük olan immünoterapi ürünlerinin uygulanması beklenen klinik sonucu vermeyecektir (139, 154).

Arı venomu

Venom allerjenleri ortak CCD (cross-reactive carbohydrate determinants) molekülleri içerdiklerinden bal arısı ile yaban arısı arasında çapraz reaksiyona rastlanır. Konvansiyonel testlerle *Apis mellifera* ve *Vespula vulgaris* ile pozitiflik saptandığında moleküler tanı yöntemleri kullanılarak esas duyarlılığın belirlenmesi immünoterapide kullanılacak olan ekstrenin seçilmesi bakımından son derece önemlidir (137-140). *Api m 1* *Apis mellifera* için, *Ves v 1* ve *Ves v 5* *Vespula* için ve *Pol d 5* *Polistes dominulus* için tanımlanmış major allerjenlerdir.

Venom alerjisinde moleküler tanı yöntemlerinin immünoterapide kullanımı

Konvansiyonel testlerde *Apis* ve *vespula*ya birlikte duyarlanma saptanması durumunda immünoterapide kullanılacak allerjenin seçilmesi için moleküler tanı yöntemleri kullanılabilir. *Api m 1* pozitif ve *Ves v 1*, *Ves v 5* negatif ise immünoterapi bal arısı ile, *Ves v 1*, *Ves v 5* pozitif ve *Api m 1* negatif ise *vespula* ile yapılmalıdır. *Api m 1*, *Ves v 1*, *Ves v 5* birlikte pozitif bulunursa her iki türe de gerçek duyarlanma olduğunu gösterir ve immünoterapide hem bal arısı hem de *vespula* allerjenleri kullanılmalıdır (155, 156).

Sonuç olarak;immünoterapi uzun süren ve pahalı bir tedavi yöntemi olduğundan doğru tanı, uygun hastanın seçimi ve duyarlanmaya neden olan esas allerjenin belirlenmesi maliyet etkin bir tedavi uygulamak açısından önemlidir.

İmmünoterapide doğru allerjen seçiminde ilk basamak hastanın detaylı öyküsünün değerlendirilmesi ve ardından duyarlanmayı saptamak için konvansiyonel yöntemlerin (deri testleri/spesifik IgE ölçümü) kullanımı olmalıdır. Moleküler tanı yöntemlerine bu ilk basamaklarla sonuca ulaşamayan olgularda başvurulmalıdır.

Mono-sensitize olgularda uyumlu bir klinik öykü varlığında moleküler tanı yöntemlerine çoğunlukla gerek kalmaz.

Polisensitize hastalarda öykü ve konvansiyonel testlerin immünoterapide kullanılacak allerjen(ler)i belirlemeye yeterli olmadığı durumlarda başvurulabilir. Moleküler tanı yöntemleri

bu kişilerde esas duyarlanmayı çapraz reaksiyondan kaynaklanan pozitiflikten ayırt etmekte kullanılır.

Günümüzde özellikle polisensitize polen duyarlılığında ve arı venomu allerjilerinde immünoterapide kullanılacak allerjeni seçmek amacıyla kullanılması önerilmektedir.

Moleküler tanı yöntemleri “Kişiyeye özel immünoterapi” fırsatı yaratmalarına karşın henüz bu uygulamalar ile planlanmış immünoterapinin klinik sonuçlarına dair yeterince veri yoktur. Konvansiyonel yöntemlerle belirlenen immünoterapi ile karşılaştırmalı sonuçlara gereksinim vardır.

Moleküler tanı yöntemleri ve bu doğrultuda planlanmış rekombinan immünoterapi uygulamaları gelecek için umut vermeye birlikte rutin uygulamaya girmeleri henüz çok yakın görünmemektedir.

Tablo 1: Başlıca polen aileleri, major allerjenler, pan-allerjenler ve çapraz reaksiyon

Polen ailesi	Major allerjen	Çapraz reaksiyon	Pan-allerjenler
<i>Graminaceae</i>	Phl p 1, Phl p 5	Phl p 11 – Ole e 1	Phl p 12 (profilin) Phl p 7 (polcalsin)
<i>Compositae</i>	Art v 1		
<i>Ambrosia</i>	Amb a 5	Amb a 1 – Art v 6 Amb a 4 – Art v 1 Amb a 6 – Art v 3	
<i>Urticaceae</i>	Par j 2		
<i>Plantaginaceae</i>	Pla l 1		
<i>Fagales</i>	Bet v 1	PR-10 (besin)	Bet v 2 (profilin) Bet v 4 (polcalsin)
<i>Oleaceae</i>	Ole e 1	Ole e 1 - Phl p 11	
<i>Cupressaceae</i>	Cup a 1		

ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİSİNİN ETKİNLİĞİ

Subkütan immünoterapinin allerjik rinit’de etkinliği (KANIT A)

Frew ve ark.’nın 2006’da yayınlanan çalışmasında, orta-ağır derecede allerjik riniti olan hastalarda uygulanan bir-mevsimlik çayır polen immünoterapisinin, semptomları ve ilaç ihtiyacını belirgin derecede azalttığı ve yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir (157).

Mevsimsel allerjik rinitte, ağaç polen, yabani ot ve çayır polenleri ile yapılan ve 2871 erişkin ve çocuk hastayı kapsayan 51 subkütan immünoterapi (SKİT) çalışması, 2007 yılında bir Cochrane derlemesinde değerlendirilmiştir (29). Bu derleme kapsamındaki 15 çalışmanın verileri, SKİT grubunda semptom skorlarında belirgin azalma (SMD -0.73 (95% CI -0.97 - 0.50, $p < 0.00001$), 13 çalışmanın verileri ise yine SKİT grubunda, medikasyon skorlarında belirgin azalma (SMD -0.57 (95% CI -0.82-0.33, $p < 0.00001$) olduğunu göstermektedir. Ayrıca bu çalışmaların çoğunda, spesifik nazal, bronşiyal ve oküler semptom skorları ile yaşam kalitesi skorlarının, immünoterapi alan hasta grubu lehine düzeldiği rapor edilmiştir.

‘Global European Allergy and Asthma Network’ün 2007 yılındaki güncelleme raporunda, son 10 yılda yapılan SKİT çalışmalarının, bu bulgular ve sonuçları destekler nitelikte olduğu belirtilmiş, ek olarak, SKİT’in çayır, birch, *Parietaria*, akar ve ragweed ile yapıldığında etkin olduğu ve spesifik olarak semptomlarda iyileşme ve ilaç kullanımında azalma sağladığı sonucuna varılmıştır (158).

Literatürde çeşitli çayır polen SKİT çalışmalarında da, yine semptom ve yaşam kalitesi skorlarında belirgin iyileşme ve mevsimsel bronşiyal hiperreaktivitede anlamlı azalma olduğu rapor edilmiştir (159, 160).

Calderon ve ark.’nın yakın tarihte yayınladığı bir meta-analizde, ev tozu akarları ile allerjik rinit ve astımda yapılan immünoterapi çalışmaları değerlendirilmiştir (161). Bu meta-analizde, akar ile yapılan SKİT etkin bulunmuş, ancak akara bağlı allerjik hastalıklarda, çalışmalar arasında etkinlik boyutu açısından belirgin derecede değişkenlik olduğu da vurgulanmıştır.

Pereniyal rinokonjunktiviti olan kedi tüyüne –allerjisi olan hastalarda, SKİT’nin, semptom skorlarını iyileştirdiği, konjunktival provokasyon ve deri testi yanıtlarını da azalttığı gösterilmiştir (162).

İmmünoterapi etkinliğinin takibinde semptom skoru ve ilaç kullanım skorları gibi klinik parametreler kullanılabilir, deri prik ve spesifik IgE ölçümleri ile etkinlik takibi önerilmemektedir (KANIT A).

Sublingual immünoterapinin allerjik rinit’de etkinliği (KANIT ERİŞKİNDE A, ÇOCUKTA B)

Allerjik rinitte sublingual immünoterapi (SLİT) ile ilgili ilk meta-analiz, 2002’ye dek yayınlanmış 22 çalışma (çoğu çift-kör ve plasebo kontrollü) ve 979 hastayı (çoğu erişkin) kapsamıŐtır (163). Bu çalışmaların 6’sı ev tozu akarları, beş tanesi çayır polenleri, beş tanesi *Parietaria*, ikisi zeytin ağacı poleni, birer de ragweed, kedi tüyü, ağaç ve selvi ağacı ile yapılan SLİT çalıŐmasıdır. Söz konusu meta- analiz, semptom skorlarında (SMD -0.42, 95% CI -0.69 - 0.15; p= 0.002) ve ilaç gereksiniminde azalma (SMD -0.43 (-0.63, -0.23); p = 0.00003) açasından, SLİT’nin plaseboya kıyasla, anlamlı derecede daha etkin olduğu sonucuna varmıŐtır.

Cochrane derlemesi çerçevesinde yayınlanan bir meta-analizde, SLİT’nin semptom skorlarında SMD, - 0.49; 95% CI, - 0.64 - 0.34) ve ilaç kullanımında (SMD, - 0.32; 95% CI, - 0.43 - 0.21) belirgin azalma sağladığı gösterilmiştir (164). Bu meta-analiz, 23’ü çayır poleni, 9’u ağaç polen, 5’i *Parietaria*, 2’si ragweed, 8’i ev tozu akarı, biri kedi tüyü ve diğer de birch ve çayır polenleri olmak üzere miks allerjenlerle yapılan 49 çalışmayı kapsamaktadır. SLİT alan toplam 2333 hasta ve plasebo alan 2256 hasta değerlendirilmiştir. Allerjen bazında yapılan değerlendirme sonucunda, ev tozu akarı, çayır poleni, ragweed, *Parietaria* ve ağaç polen ile uygulanan SLİT’nin semptomlarda belirgin iyileşme sağladığı belirtilmiştir.

Diğer bir meta-analiz, 4’ü ev tozu akarı, 3’ü çayır karışım, bir *Parietaria*, bir zeytin ağacı polen ve bir polen karışım olmak üzere toplam 10 çalışma ve 484 hastayı (çoğu çocuk) irdelemiŐtir (165). Semptomlarda (SMD, 0.56; 95% CI, - 1.01 - 0.10) ve kurtarıcı ilaç kullanımında (SMD, 0.76; 95% CI, - 1.46 - 0.06) belirgin azalma rapor edilmiştir. Bu meta-analiz, 18 aydan fazla ve polen ile yapılan SLİT’nin, daha kısa süreli tedaviden ve ev tozu akarı ile yapılan SLİT’den daha yararlı olduğunu göstermiştir.

GA2LEN meta-analizinde, ev tozu akarına bağlı allerjik riniti olan ve 194 aktif SLİT alan hastada, 188 plasebo alan hastaya kıyasla, semptom ve ilaç skorlarında, anlamlı derecede azalma olduğu rapor edilmiştir (166).

Son yıllarda, allerjen immünoterapi tabletleri de, allerjik hastalıklarda bir tedavi seçeneği olarak kullanıma sunulmuŐtur. Allerjik rinitte çayır polen tabletlerini uygulayan çalışmalardan elde edilen gerçek mesaj, polen mevsiminde semptom ve medikasyon skorlarını azaltmada önemli derecede fayda sağladığı yönündedir (167, 168). Son yıllarda yayınlanan ve 509 erişkin, ev tozu

akarına allerjik rinitli hastayı kapsayan bir çalışmada, akar içeren sublingual tabletlerle 12 ay boyunca yapılan tedavinin etkin olduğu ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir (169).

Subkütan immünoterapinin allerjik astım'da etkinliği

Son 50 yıl içinde, SKİT'nin astımda etkinliğini araştırmaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bunların ilki, 1995'te Abramson (170) tarafından yayınlamış ve daha sonra Cochrane derleme çerçevesinde birkaç kez güncellenmiştir (30, 171).

Yakın zamanda yayınlanan bir Cochrane derlemesinde, 42'si ev tozu akarı, 27'si polen, 10'u hayvan tüyleri, 2'si küf mantarı, 2'si lateks, ve altısı çoklu allerjen ile yapılan 88 çalışma ve 3459 astımlı hasta değerlendirilmiştir (30). Bu derleme, SKİT'nin astım semptomlarını (SMD, - 0.59; 95% CI, - 0.83 - 0.35) ve ilaç kullanımını azalttığını (SMD, - 0.53; 95% CI, - 0.80 - 0.27), bronşiyal hiperreaktivitede azalma sağladığını (SMD, - 0.35; 95% CI, - 0.59 - 0.11) göstermiştir. Aynı derlemede, bir hastada astım alevlenmesini önlemek için üç hastanın, bir hastada ilaç kullanımını azaltmak için dört hastanın, bir hastada non-spesifik ve allerjen spesifik BHR'yi azaltmak için yine dört hastanın tedavi edilmesi gerektiğine dikkat çekilmiştir. Ayrıca, semptom skorlarının akar ve polen immünoterapisinde daha belirgin azaldığı, allerjen-spesifik BHR'nin ise akar, polen ve hayvan tüyü immünoterapisi ile azaldığı da belirtilmiştir.

Literatürde, özellikle akar ile yapılan (80, 172) birkaç SKİT çalışmasında, astım ilişkili-semptom ve medikasyon skorları ile PEF'te minimal iyileşme olduğu rapor edilmiştir. Sözkonusu çalışmalarda, orta-persistan astımlı hastalarda, SKİT'nin steroid dozlarını azaltmaya önemli ölçüde katkısı gözlenmiş olmasına rağmen, çalışma süresince astım kontrolünü sağlayabilmek ve sürdürebilmek, immünoterapinin optimal faydasını değerlendirebilmek açısından oldukça önem taşımaktadır.

Sublingual immünoterapinin allerjik astım'da etkinliği

Günümüze dek birçok çalışma ve meta-analiz, SLİT'nin astımdaki etkinliğini değerlendirmiştir. Ancak akılda tutulması gereken önemli bir nokta, bu çalışmaların çok büyük bir kısmında, astımdaki etkinlik değerlendirmesi primer amaç değildir. Bu yüzden, spesifik olarak SLİT'in astımda etkinliğini ölçmeye yönelik çalışmalara gereksinim vardır.

2009'da WAO tarafından yayınlanan SLİT ile ilgili genelgede, SLİT'in etkinliğine yönelik bazı önemli noktalar vurgulanmıştır (173). Meta-analizler SLİT'in erişkinlerde allerjik rinitte, çocuklarda ise allerjik rinit ve astımda etkin olduğunu göstermesine karşın, çalışmalar arasında

önemli boyutlarda heterojenite olması nedeniyle, bu meta-analizlerden çıkan sonuçların dikkatli değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir.

Astımla ilişkili, 25 çalışma ve 1706 erişkin ve çocuk hastayı kapsayan bir meta-analizde (8 çalışma ev tozu akarı, 14 çalışma polen, bir çalışma lateks ve 2 çalışma miks alerjen ile yapılmış), SLİT'in, semptom ve medikasyon kullanımı ile ilgili önemli derecede etkinliği 7 çalışmada, solunum fonksiyonlarında iyileşme şeklinde etkinliği ise 4 çalışmada gösterilmiştir (174). Bununla birlikte, astım semptom ve ilaç gereksinimi süregelen parametreler olarak analiz edildiğinde, bu iyileşmelerin anlamlı düzeyde olmadığı görülmüştür (SMD, - 0.38 ve - 0.91). Araştırmacılar, sonuç olarak, SLİT'in astım ile ilişkili parametrelerde iyileşme sağlayabildiğini, ancak SKİT'e kıyasla daha az boyutta olabileceğini belirtmişlerdir.

Astımda SLİT'in etkinliğini araştıran diğer bir meta-analiz, 6'sı akar ve 3'ü polen olmak üzere 9 çalışmayı ve 441 çocuk (3-18 yaş) hastayı değerlendirmiştir. Plaseboya kıyasla, SLİT'nin semptom skorunda (SMD, - 1.14; 95% CI, - 2.10 - 0.18) ve ilaç skorunda (SMD, - 1.63; 95% CI, - 2.83 - 0.44) anlamlı derecede azalma sağladığı gösterilmiştir (175).

Diğer bir meta-analizde, ev tozu akarına alerjisi olan 452 erişkin ve çocuk astımlı hastayı kapsayan 9 çalışma değerlendirilmiş ve semptom ve ilaç skorlarında anlamlı derecede iyileşme olduğu gösterilmiştir (166). Bir başka meta-analiz, 256 çocuk ve 7 çalışmayı içermekte olup astım semptom ve medikasyon skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğunu rapor etmiş ve çalışmacılar, SLİT'in solunum yolu allerjilerinde etkin ve güvenilir olduğu sonucuna varmışlardır (176).

Son yıllarda yayınlanan ve ev tozu akarına alerjisi olan 602 astımlı hastayı kapsayan bir çalışmada, SLİT tablet ile yapılan günlük tedavinin 1 yıl sonra, inhale budesonid dozunu plaseboya kıyasla, 80 mcg/gün azalttığı rapor edilmiştir (177). Benzer şekilde, SLİT'in birch-polen ilişkili mevsimsel hafif astımda da, steroidden koruyucu etkinliği gösterilmiştir (178).

SKİT ve SLİT'in uzun dönem etkinliği

Allerjen immünoterapisi, tedavi kesildikten sonra da, klinik ve immünolojik parametrelerdeki faydanın devam etmesi nedeniyle klinik ve immünolojik toleransı indükler. Ayrıca, immünoterapinin uzun dönem faydalı etkileri, yeni sensitizasyonların ve rinitten astıma gidişin önlenmesi şeklinde sayılabilir.

Randomize, çift-kör plasebo-kontrollü bir çalışmada, 3-4 yıl yapılan polen SKİT ile, tedavi kesildikten sonraki ardışık üç polen mevsimi boyunca semptom ve ilaç skorlarında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (179).

Yakın tarihte yayınlanan bir akar çalışması, 3 ve 5 yıllık SKİT'nin uzun dönem etkinliği ile ilişkili olası farkları araştırmak üzere yapılmıştır (97). Klinik etkinlik 240 hastada değerlendirilebilmiş; 3 ve 5 yıllık tedavi sonrasında, her iki grupta da bazale kıyasla semptomlarda anlamlı derecede azalma olduğu gösterilmiştir. Rinit semptomlarında 5 yıllık tedavi sonrası % 70, 3 yıllık tedavi sonrası ise % 50 azalma gözlenmiştir.

Literatürde, allerjik rinitli çocuklarda, 3 yıl süreyle uygulanan immünoterapinin rinokonjunktivit semptomlarında ve konjunktival duyarlılıkda belirgin azalma yaptığına, tedavi bitiminden yıllar sonra süregelen bir etkinlik olarak, yeni sensitizasyonlarda baskılanma sağladığına ve astım gelişimini önlediğine dair çeşitli yayınlar da vardır.

SKİT'nin tek allerjen ile yapıldığında, diğer inhalan allerjenlere karşı duyarlanmayı önlediği birçok çalışmada gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar aynı etkinliği SLİT için de rapor etmişlerdir. Marogna ve ark.'nın yaptığı 216 allerjik astım ve /veya allerjik rinitli ocukta, SLİT'in yeni sensitizasyonları kontrollere kıyasla (% 3.1) azalttığı rapor edilmiştir (180).

Son olarak da, Marogna ve ark. 4-5 yıl boyunca yapılan SLİT tamamlandıktan 8 yıl sonra klinik yararın halen devam ettiğini gözlemişler; yeni sensitizasyonların SLİT grubunda azaldığını rapor etmişlerdir (181).

ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİSİNİN ETKİNLİĞİNİN GÖSTERİLMESİNDE KULLANILAN KLİNİK VE LABORATUVAR PARAMETRELER

Allerjen immünoterapisi (AİT)'nin etkinliğinin gösterilmesinde kullanılan klinik ve laboratuvar parametreler tedaviye olan yanıtın değerlendirilmesinde allerji uzmanına yol gösterir. Böylelikle tedaviye yanıtı ve yanıtız hastaların belirlenmesi, tedavi planlamasının tekrar gözden geçirilip, gerekli değişikliklerin yapılabilmesine olanak sağlar. Semptom ve medikasyon skorlamaları bu süreçte sıklıkla kullanılan klinik parametrelerdir. AİT etkinliğinin gösterilmesinde kullanılan laboratuvar parametrelerinde de genellikle AİT'in etki mekanizmasını göz önünde bulunduran, var olan immün disregülasyonun düzeldiğini gösteren belirteçlerden yararlanır. Değerlendirmede genel enflamasyon belirteçleri çok fazla yol gösterici olamamaktadır.

Klinik parametreler

Klinik parametreleri değerlendirmede doktor ve hasta tarafından puanlanan semptom ve medikasyon skorları kullanılabilir (19). Bu puanlama metodları arasında hastanın kendisi tarafından yapılan puanlandırma daha değerlidir. Ancak her iki metodun validasyonu bulunmamaktadır.

Semptom skoru

Hastalar tarafından doldurulan günlük değerlendirme anketinde semptomlar ya 0-3 arası semptom şiddeti yok, hafif, orta veya şiddetli şeklinde ya da semptom var/ yok şeklinde değerlendirilir. Rinokonjunktivit değerlendirmesinde burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşırık, burun kaşıntısı ve gözlerde kaşıntı mutlaka sorulması gereken sorulardır. Alt havayolları ile ilgili olarak da nefes alamama, nefes darlığı, öksürük ve hışıltı sorulması gerekli sorulardır. Semptomlar günlük kartlarına işlenmelidir. Günlük, haftalık ya da aylık semptom skor ortalamaları değerlendirmelerde kullanılabilir. Görsel analog skalası-Visual analog scale (VAS) kullanılan bir diğer değerlendirme yöntemidir. Sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale çevrimek için kullanılır. 0-10 arası skala bulunan 10 cm'lik bir çizgi üzerinde değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımı yazılır ve hastadan bu çizgi üzerinde kendi durumunun nereye uygun olduğunu bir çizgi çizerek veya nokta koyarak veya işaret ederek belirtmesi istenir. **(Kanit düzeyi 4; Öneri düzeyi D)**

Medikasyon skoru

Hastalar tarafından doldurulan günlük değerlendirme anketinde kullanılan ilaç miktarları kayıt edilebilir. Allerjen spesifik immünoterapi sırasında hastaların düzenli olarak tedavi edici ve kurtarıcı ilaç kullanımına müsaade edilir. Değerlendirme yapılabilmesi için hastaların aynı kurtarıcı ilacı kullanması önerilir. (Bu amaçla oral ikinci jenerasyon H1 antihistamin, kısa etkili inhale β 2 bronkodilatör, oküler H1-antihistamin, intranasal antihistamin, kısa süreli oral kortikosteroid kullanılabilir).

Medikasyon skorlamasında ilaçların etki gücü ve süreleri göz önünde bulundurulduğunda skorlamada düzeltme faktörü kullanılır. Total astım medikasyon skorunda β 2 agonist 1 puan, inhale kortikosteroid 2 puan, oral kortikosteroid 3 puan gibi; total rinit medikasyon skorunda topikal antihistaminik 1 puan, oral antihistaminik 1 puan, intranasal kortikosteroid 2 puan gibi, total konjunktivit medikasyon skorunda topikal antihistaminik 1 puan, oral H1 antihistamin 1 puan gibi skorlamalar yapılabilir. **(Kanit düzeyi 4; Öneri düzeyi D)**

Laboratuvar parametreleri

Serum Total IgE/ allerjen spesifik IgE oranı

Serum total IgE/allerjen spesifik IgE oranının AİT'in klinik etkinliğinin gösterilmesinde kullanılabileceği öne sürülmüştür (182, 183). **(Kanit düzeyi 3, Öneri C).**

Serum allerjen spesifik IgE / IgG4 oranı

Allerjen spesifik IgE/IgG4 oranı değerlendirmede en sık kullanılan parametrelerdendir. Etkin bir tedavi sonrasında allerjen spesifik IgE antikoru üretimini azalırken, allerjen spesifik IgG4 tip blokan antikor miktarları artar (184). Tedavi öncesi ve sonrasında allerjen spesifik IgE/IgG4 oranlarının değerlendirilmesi allerjen immünoterapisinin etkinliğini göstermede kullanılabilir (185). **(Kanit düzeyi 1b; Öneri düzeyi A).**

Serum IgA düzeyi

Allerjen spesifik IgA (IgA1 ve IgA2) düzeyleri sublingual immünoterapi sırasında artmaktadır (186). **(Kanit düzeyi 2a; Öneri düzeyi B).**

Prik deri testi reaktivitesi

Allerjen immünoterapisi sonrası prik deri testi reaktivitesinde azalma bir çok kontrollü çalışmada gösterilmiştir (185, 187). Ancak kullanılan allerjen tanı ekstraktlarının farklılığı

standardizasyonu olumsuz etkilemektedir. Ayrıca mevsimsel değişkenlikler de özellikle polen duyarlı hastalarda takipte sorun yaratmaktadır. **(Kanıt düzeyi 1b, Öneri B).**

Eozinofil sayısı

Allerjik enflamasyonda önemli rolü olan eozinofil sayılarının etkin allerjen immünoterapisi sonrası azaldığı bildirilmiştir (181). **(Kanıt düzeyi 1b, Öneri B).**

Allerjen provokasyon testleri

Allerjen provokasyon testlerinde hasta kısa süre içerisinde yüksek dozlarda allerjene maruz kalmaktadır. Ancak gerçek hayatta bu karşılaşma bu şekilde değil, uzun süreli ve düşük dozlardadır (188). Her ne kadar allerjen provokasyon testleri klinik etkinliği göstermede kullanılsa da gerçek hayatı tam olarak temsil etmediğinden değerlendirilmeleri kısıtlıdır. Polen odalarında kontrollü olarak yapılan değerlendirmeler bu olumsuz etkiyi ortadan kaldırmaktadır (189). **(Kanıt düzeyi 1b, Öneri B).**

T hücre ve sitokin üretim yanıtları

T hücre yanıtlarının değerlendirilmesi küçük sayıdaki hasta grubunda çalışılabilir. Periferik kandaki T hücre proliferasyon yanıtları, intraselüler sitokin üretim kapasiteleri, polimeraz zincir reaksiyonları (PCR) ile gen ekspresyonları maliyet fazlalığı ve uygulama zorluğu nedeni ile rutin takipte kullanılması maliyet etkin değildir (190). **(Kanıt düzeyi 2a, Öneri B).**

Bir çok çalışmada IL-10 üreten T hücrelerinin sayıca arttığı gösterilmiştir (191). **(Kanıt düzeyi 1b, Öneri A).**

Allerjen immünoterapisi sonrası TGF- β üreten T hücre sayıları artmaktadır (192). Ayrıca sublingual immünoterapi sonrasında klinik olarak düzelme görülenlerde serum TGF- β seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (193). **(Kanıt düzeyi 1b, Öneri A).**

Sonuç

Allerjen immünoterapisinin etkinliğini değerlendirmede klinik parametreler kısıtlı veri sağlarken, laboratuvar parametrelerin önemi daha ön plana çıkmaktadır. Allerjik immün mekanizmaları iyi anlamak özellikle laboratuvar parametrelerin AİT'nin etkinliğinin değerlendirilmesinde önem taşımaktadır.

ÇOCUKLARDA ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİSİ

IgE aracılıklı hastalıklar toplumun yaklaşık %20'sini etkilemekte ve sıklıkla hayatın erken dönemlerinde ortaya çıkmaktadır (194). Farklı uygulama yöntemleri arasında AİT, çocuklarda ve erişkinlerde IgE aracılıklı allerjik hastalıkların ana tedavi yaklaşımlarından birisidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda subkütan immünoterapinin (SKİT) allerjik rinit ve allerjik astım tedavisinde etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Sublingual immünoterapi (SLİT)'in, SKİT tedavisinin yerini alması için uzun dönem etkinlik, astım gelişiminin ve yeni atopik duyarlanmaların önlenmesi konularında çift kör karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır. Uzun dönemde hasta uyumu konusu SLİT'de önemli bir sorun olarak öne çıkmaktadır. Astımlı hastalara immünoterapi uygulanması halen spesifik allerjen duyarlanması olan ve hafif orta şiddette astımı olan hastalarla sınırlıdır. Bu hastalarda AİT ile semptomlar ve anti-inflamatuvar ilaç kullanımı azaltılabilmektedir (12). Son yıllarda atopik dermatit tedavisinde ve besin allerjisi tedavisinde de AİT'in etkinliğini gösteren çalışmaların sayısı hızla artmaktadır. Allerjen tablet ve damlaların geliştirilmesi SKİT ile benzer etkinlikte ancak daha güvenli immünoterapi yöntemlerine ulaşma yolunda önemli bir adım olmuştur (12). AİT'in özellikle çocuklarda atopik hastalıkların doğal seyrini değiştirebilmesi ve hastada yeni duyarlılıkların gelişmesini önleyebilmesi bu tedavi yöntemine olan ilgiyi artırmaktadır.

Çocuklarda gelişen immün sistem ve immünoterapi

Allerjen immünoterapisinde çocukların erişkinlere göre farmakokinetik ve farmakodinamik açıdan benzer yanıtlar verip vermedikleri bilimsel olarak bugüne değin araştırılmamıştır. Sadece çocuklarda yapılmış ve allerjenin emilimi, metabolizması ve salınımı ile ilgili çalışma yoktur. AİT mekanizması büyük ölçüde anlaşılmış olmakla birlikte elde edilen veriler çoğunlukla hayvan deneyleri ve erişkin çalışmaları ile sınırlıdır(195). Bununla birlikte çocuk ve erişkinlerde immünoterapi sırasında IgE ve IgG/IgG4 yanıtlarının benzer olduğuna dair bulgular mevcuttur (196). Çocuklar immünomodulasyona erişkinlere göre daha duyarlı gözükmektedir. Bunun bir nedeni çocukların vücut ağırlığına göre erişkinlerden daha fazla dozda immünoterapi almaları olabilir (195).

İmmünoterapi sonucunda T ve B hücreleri yanısıra, monositler, bazofiller, eozinofiller ve mast hücrelerinde immünolojik değişiklikler olur. T hücrelerinde Th2 immün yanıtın IFN-gama üreten Th1 yanıtına kayma olurken(197); T regülatuvar hücrelerin aktivasyonu ile IL-10, TGF-β üretimi olmakta ve tolerans gelişimi sağlanmaktadır (195, 198). İmmünoterapi sonucunda allerjenlerle uyarı sonucunda T hücre yanıtı da belirgin olarak azalmaktadır(199). B hücrelerde

ise allerjen spesifik IgG (özellikle IgG4) üretimi artar ve bu durum IL-10 üretimi ile de bağlantılıdır (200, 201). B hücrelerde zamanla allerjen spesifik IgE üretimi de azalır (200).

T ve B hücre gelişimi gebeliğin 12. haftası civarında karaciğerde başlamakta, doğuma kadar yüksek bir düzeye ulaşmaktadır. Doğumda naif hücre sayısının aktive hücre sayısına oranı daha yüksektir. Yaşla birlikte aktive hücre sayıları ve hafıza hücrelerinin sayısı anlamlı olarak yükselir. İnfansi döneminde doğumdan hemen sonra IgM, IgA ve IgE düzeyleri artmaya başlar. IgG miktarı ise başlangıçta trans-plasental olarak geçen maternal antikör kaynaklıdır. Beş yaş civarında çocuklar tüm antikör isotiplerini üretebilirler. Bu nedenle AİT beş yaş civarında başlanır ve tedavi sonuçları erişkinlerle kıyaslanabilir düzeydedir (202). Son yıllarda 5 yaşından önce de immünoterapi yapılabileceği ve sonuçların etkili olduğuna yönelik veriler artmaktadır. Çift kör randomize kontrollü bir çalışmada çayır poleni duyarlı 3-16 yaş arası astımlı ve günlük en az 200 mcg beklametazon ihtiyacı olan çocuklarda astım semptom ve medikasyon skorları bakılmış; ikinci polen sezonunda, immünoterapi alanlarda hem semptom hem de medikasyon skorlarında belirgin azalma olduğu; bronş reaktivitesinin azaldığı; ciddi bir yan etki yaşanmadığı rapor edilmiştir (203). İmmünoterapi güvenliğinin araştırıldığı ev tozu akarı duyarlı ve allerjik riniti olan 5 yaş altı 239 çocuğun alındığı bir diğer çalışmada ise 6689 enjeksiyon yapılmış ve epinefrin enjeksiyonu ile düzelen bir sistemik reaksiyon gözlenmiştir (204).

Çocuklarda AİT kararı verilirken beş yaş ve üzerinde hasta seçimi, uygulanacak protokoller, kullanılacak allerjenler, endikasyonlar, kontrendikasyonlar, yan etki profilleri ve tedavi etkinliği ve güvenilirliği açısından erişkin hastalara kıyasla belirgin bir farklılık bulunmamaktadır (12, 14).

AİT kararı verilirken hastalık şiddeti, risk/yarar oranı, klinik tablo ile allerjen ilişkisinin uygun ve optimal bir testle ortaya konması gibi durumlar gözönünde bulundurulmalıdır (14) (Kanıt düzeyi D).

a) Subkutan immünoterapi (SKİT):Etkinlik

i. Astım

Astımlı çocuk ve erişkinlerde SKİT etkinliğini araştıran bir meta-analiz 2010 yılında yayınlanmış, fakat pediatrik yaş grubuna yönelik Tip1 A kanıt düzeyinde veri elde edilememiştir (30). Burada çocuklar için bir alt analiz yapılamamış ve buna neden olarak da

çalışmalar arasında yüksek heterojenite olması, solunum yolu parametreleri arasında da uyumsuzluk bulunması gösterilmiştir.

Tek tek yapılan çalışmalarda ise mevsimsel ve yıl boyu devam eden astım tedavisinde SKİT'in çocuklarda orta düzeyde etkili olduğu ve ev tozu akarı duyarlı çocuklarda da steroid kullanımında belirgin doz azaltımı sağladığı gösterilmiştir (202, 203, 205). Uygun kontrol sağlanana kadar şiddetli astım tedavisinde SKİT halen önerilmemektedir.

2013 yılında yayınlanan bir meta –analizde ise çift kör plasebo kontrollü, allerjik astımı olan ve sadece çocukları kapsayan, hem metodolojisi hem de veri kalitesi yüksek 13 SKİT çalışması değerlendirilmiştir (206). Bu çalışmalardan 6'sında astım semptomlarındaki azalma ana çıktı olarak alınmış; 4 çalışmada SKİT ve plasebo karşılaştırması (85, 207-209); 2 çalışmada ise SKİT ve farmakoterapi karşılaştırması yapılmıştır (210, 211). Yine çalışmalardan 4'ünde tekli, 2'sinde ise çoklu allerjen ile tedavi verilmiştir. Analizlere göre tekli allerjen ile immünoterapi yapılan 4 çalışmada SKİT kollarında, astım semptomlarında orta veya güçlü azalma görüldüğü; çoklu allerjen ile SKİT yapılan ve 121 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada ise SKİT ile farmakoterapi arasında semptom skorları açısından anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varılmıştır (206).

Astımlı çocuklarda SKİT uygulanmasının ilaç kullanımına etkisini araştıran 6 farklı çalışmanın analizinde, toplam 550 çocuk değerlendirilmiş; bu çalışmalardan tekli allerjen immünoterapisi verilen 4'ünde astım ilaç skorlarında rinit eşlik etsin etmesin azalma olduğu gösterilmiştir (206). Bir başka çalışmada ise astımlı 121 çocuk değerlendirilmiş plasebo ile SKİT grupları arasında ilaç kullanımındaki azalma benzer bulunmuştur(208). Astımda semptom ve medikasyon skorlarının birlikte değerlendirildiği 2 farklı çalışmada ise SKİT alan gruplarda plaseboya oranla total semptom skorlarında daha fazla azalma bulunmuştur (209, 212). (KANIT DÜZEYİ B)

ii. Allerjik rinit

Subkutan allerjen immünoterapinin allerjik rinit tedavisindeki etkinliğine yönelik çalışmaların çoğu esas olarak erişkinlerde gösterilmiştir (29, 33, 213). Bu nedenle çocuklarda SKİT'in AR tedavisindeki etkinliğinin kanıt düzeyi düşüktür (214). 2000'li yılların başında yapılan PAT çalışmasında polen allerjisi olan çocuklarda SKİT uygulanmış; 2. ve 3. yılın sonunda nazal semptomların belirgin olarak azaldığı görülmüştür. Bu çalışmanın önemli zayıf noktaları açık olarak yapılmış olması; plasebo kontrolü olmaması ve primer sonlanım noktasının astım

gelişiminin önlenmesi olmasıdır. Fakat tedavi edilen çocuk sayısının yüksek olması ve kontrol grubu içermesi önemlidir (215).

2007 yılında yapılan bir cochrane meta-analizinde toplam 15 çalışma değerlendirilmiştir. Bu çalışmalardan erişkin ve adolesanları içeren 5'inde toplam 99 çocuk hasta ve 92 kontrol alınmış, tedavi etkinliğinin standart ortalama sapması (SMD) -1.54 tedavi grubu lehine bulunmuştur. 15 çalışmanın tamamının değerlendirildiği analizin sonucunda ise etkinlik SMD değeri daha düşük (-0.73) bulunmuştur. Bu durum adolesan yaş grubundakilerde SKİT'in en az erişkinlerdeki kadar etkin olduğunu düşündürmüştür (29).

Yakın zamanda yapılan bir diğer meta analizde toplam 285 çocuk hastaya AİT veriler analiz edilmiş, SKİT'in çocuklarda AR ve rinokonjunktivit semptomlarını orta düzeyde kanıt ile plaseboya göre daha iyi kontrol ettiği bulunmuştur (206). 205 çocuktan oluşan bir çalışmada ise çayır/huş ağacı karışımı ile SKİT uygulananlarda plaseboya göre semptomlarda belirgin azalma görülmüştür (215).

İki farklı çocuk çalışmasında da yaşam kalite anketleri ile SKİT'in etkisi değerlendirilmiştir. 50 hastadan oluşan grupta plaseboya göre 3 yıllık tedavi sonrası yaşam kalite anketi skorlarında belirgin düzelmeye görülürken (209); 300 hastadan oluşan bir başka çalışmada SKİT ile plasebo arasında belirgin fark bulunmamıştır (211).

Konjunktivit semptomları açısından değerlendirme yapılan 3 çalışmadan 2'sinde semptomlarda belirgin düzelmeye sağlanırken, 30 hastadan oluşan küçük bir çalışmada ise konjunktivit semptomlarında bir düzelmeye görülmemiştir (85, 209, 215). (KANIT DÜZEYİ B)

b. Güvenlik ve yan etkiler

Çocuklarda yapılan iyi kalite randomize çift kör plasebo kontrollü 13 SKİT çalışmasının değerlendirildiği bir meta analize göre çalışmaların 10'unda advers olaylara rastlanmıştır (206). Lokal reaksiyonlar hem SKİT, hem de plasebo gruplarında sırasıyla %54 ve %53'e varan oranlarda bulunmuştur (216). Solunum sistemini ilgilendiren sistemik reaksiyonlar hastaların %1 ile %30'unda ve enjeksiyonların %4.6'sında görülürken; spesifik olmayan veya genel sistemik reaksiyonlar hastaların %3 ile %34'ünde ve ürtiker de %2-19'unda rapor edilmiştir (206).

Klinik çalışmaların çoğunda pediatrik yaş grubunda güvenlik durumunun kabaca değerlendirildiği görülür (217). SKİT allerjik rinit ve hafif-orta astımı olan hastalarda güvenli

görülmektedir. Fakat SKİT bu konuda deneyimli uzmanlar tarafından uygulanmalıdır. Çocuklarda SKİT'e bağlı olarak gelişen fatal veya fatale yakın reaksiyonlar oldukça nadir görülür (218, 219). Almanya'dan yapılan bir yayında SKİT ile ilişkili ölümlerin tamamına yakınının tıbbi hatalara bağlı olduğu bildirilmiştir(202). Sistemik reaksiyon riskini artıran durumlar arasında ağır astım, tedavi sırasında çevresel yüksek doz allerjene maruz kalmak ve şiddetli enfeksiyon varlığı sayılabilir (202).

2. Sublingual immünoterapi (SLİT):

a. Etkinlik

i. Astım

SLİT konusundaki çalışmalar SKİT çalışmalarından sonraki yıllarda yapıldığından daha iyi planlanmıştır

2008 yılında yayınlanan bir meta analizde toplam 9 çalışmaya AİT 441 çocuk hasta analiz edilmiş ve verilerdeki heterojeniteye rağmen SLİT alan hastalarda astım semptom skorlarında (SMD, -1.14, CI -2.10--0.18; p=0.02) ve medikasyon skorlarında (SMD, -1.63, CI -2.83--0.44; p=0.007) belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (175).

2013 yılında yayınlanan bir meta analizde dokuz çalışmaya AİT 471 çocuk hasta değerlendirmeye alınmış; bunlardan 7'sinde ev tozu akarları ile SLİT uygulanmış; ana sonlanım noktası olarak astım semptom skorları kullanılmış ve analizler sonucunda SLİT'in astım semptom skorlarını azaltmada orta-kuvvetli derecede etkili olduğu gösterilmiştir (206).

2015 yılında yayınlanan bir başka derlemede ise, 4 ay ile 3 yıl arası ev tozu akarı SLİT verilen, 11 çalışmaya AİT 454 hasta değerlendirilmiş; IKS ve kurtarıcı ilaç kullanımına çalışmaların çoğunda hem kontrol hem de immünoterapi gruplarında izin verilmiştir. Sonuçlara göre SLİT gruplarında astım semptom skorlarında azalma (p=0.007); sIgG4 düzeylerinde artma (p=0.011) gözlenmiş; ev tozu akarı sIgE düzeylerinde (p=0.076) ve medikasyon skorlarında (p=0.408) belirgin bir fark oluşmamıştır (220). (KANIT DÜZEYİ B)

ii. Allerjik rinit

2006 yılında yapılan bir meta analizde yalnızca çocuk hastalardan oluşan 10 çalışmaya AİT 484 hastada SLİT etkinliği değerlendirilmiş; hem semptom skorlarında (SMD, 0.56, CI 1.01-0.10; p=0.02) hem de medikasyon skorlarında (SMD, 0.76; CI, 1.46-0.06; p=0.03) immünoterapi

sonrası belirgin azalma gözlenmiştir. Alt grup analizlerinde 18 aydan uzun süreli SLİT uygulanmasının ve polen allerjenleri ile yapılan SLİT tedavisinin (ev tozu akarlarına kıyasla) daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (165).

2009 yılında Bufe ve ark tarafından 253 çocukta yapılan bir çalışmada çayır polenleri ile SLİT uygulanmıştır. Allerjik rinit/ astım semptom ve medikasyon skorlarında belirgin azalma sağlanmış; gözlenen immünolojik değişiklikler de erişkinlerdekine benzer olarak bulunmuştur (196).

2010 yılında hem çocuk hem de erişkin hastaların bulunduğu çok kapsamlı bir meta analizde 49 çalışmaya AİT 2333 aktif tedavi (SLİT) ve 2256 plasebo hastası değerlendirilmiş; semptom (SMD -0.49; $p<0.001$) ve medikasyon skorlarında (SMD-0.32; $p<0.001$) belirgin azalma bulunmuştur. Alt grup analizlerinde hem çocuk hem de erişkinlerde sonuçların benzer olduğu vurgulanmıştır (164).

2013 yılında yapılan bir meta analizde 12 çalışmaya AİT 1065 çocuk hasta değerlendirilmiştir. Bu çalışmalardan 6'sında ev tozu akarları, diğerlerinde ise polenler ile SLİT uygulanmıştır. Çalışmaların 5'inde rinit/rinokonjunktivit skorlarında plaseboya göre belirgin düzelme görülmüş; 4 çalışmada fark bulunmamış; 1 çalışmada ise plasebo grubu daha etkili bulunmuştur. Bu çalışmaların 6'sında medikasyon skorlarında da belirgin azalma gözlenmiştir (206).

Hem semptom hem de medikasyon skorlarının birlikte değerlendirildiği 2 çalışmada toplam 329 çocuk hastaya AİT veri analiz edilmiştir. Çalışmalardan birinde 216 hasta değerlendirilmiş ve SLİT grubunda total skorlarda belirgin azalma gözlenmiş(180); diğer çalışmada ise 113 hastada çayır polen karışımı kullanılmış; total semptom skorlarında belirgin bir fark bulunmamıştır (221). (KANIT DÜZEYİ B)

b. Güvenlik ve yan etkiler

SLİT uygulamasına AİT sonuçlar tedavinin oldukça güvenilir olduğunu düşündürmektedir. 2010 yılında Raduloviç ve ark'nın yayınladığı ve 2300'den fazla hastaya AİT meta analizde anafilaksi gözlenmemiş; çoğunluğu lokal reaksiyonlar geliştiren 41 hasta tedaviyi bırakmıştır (164).

Penagos ve ark tarafından 2006 yılında yayınlanan ve 10 pediatrik çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde 3 hastada sistemik reaksiyon görülmüş ve buna neden olarak da hastalarda ağır astım olması ve immünoterapi doz aşımı gösterilmiştir.

2009 yılında Bufe ve ark tarafından yayınlanan meta analizde ise 253 hastadan 6 sında 15 yan etki gerçekleşmiş ve bu hastalar çalışmayı bırakmıştır. Hastalardan 3'ü SLİT diğerleri ise plasebo grubunda yer almıştır. Reaksiyonlar ise ağızda karıncalanma hissi, tat kaybı gibi lokal reaksiyonlar olarak sınıflandırılmıştır (196).

Wahn ve ark.nın yayınladıkları 2009 yılına AİT bir SLİT çalışmasında ise 278 çocuk değerlendirilmiş; SLİT grubundan 9 hasta lokal yan etkiler nedeni ile çalışmayı bırakmıştır (168).

2012 yılına kadar SLİT tedavisi nedeni ile bildirilmiş toplam anafilaksi sayısı 11'dir (222). Calderon ve ark.nın yaptığı analize göre 2000 yılından 2012'ye kadar yaklaşık 1 milyar doz yapıldığı düşünülürse anafilaksi oranı 100 milyon dozda bir olarak görünmektedir. Bugüne kadar SLİT'e bağlı ölüm bildirilmemiştir (222). Şiddetli reaksiyonlar için risk faktörleri olarak tedavide düzensizlikler ve uyum sorunları, önceden sistemik reaksiyon öyküsü, ağır ve kontrolsüz astım, sezonda yüksek polen sayımları, standardize olmayan allerjen ekstraktların kullanılması sayılabilir (223).

3. Çocuklarda SKİT ve SLİT karşılaştırması

Randomize kontrollü çalışma ve çocukluk yaş grubu olarak değerlendirildiğinde ev tozu akarı ile yapılmış ve SKİT ile SLİT etkinliğinin bire bir karşılaştırıldığı 3 çalışma dikkat çekmektedir. Bu çalışmalarda ev tozu akarı duyarlı ve astım ve/veya allerjik riniti olan yaşları 5-14 arasında 135 çocuk değerlendirilmiştir(224-226). Bir çalışmada konvansiyonel tedaviye(224); diğer 2 çalışmada ise yalnızca kortikosteroid ilaç kullanımına izin verilmiştir (224, 225). Bir yıllık tedavi sonunda astım semptom ve medikasyon skorları değerlendirilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada SKİT (224), Eifan ve ark.nın çalışmasında ise SLİT uygulaması daha etkili bulunmuştur (225). Diğer bir çalışmada ise SLİT, SKİT ve SKİT+SLİT tedavi kolları değerlendirilmiş ve üçü de etkili bulunmuş ancak SKİT etkinliğinin biraz daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır(226). Rinit semptom ve medikasyon skorları değerlendirildiğinde ise 2 çalışmada SKİT rinit medikasyon skorlarını (224, 226), diğer çalışmada ise SLİT total semptom ve medikasyon skorlarını azaltmada daha etkin bulunmuştur (225).

Bu konudaki çalışmaların sayısal yetersizliği SKİT ve SLİT uygulamalarının sağlıklı bir şekilde karşılaştırılması için yeterli görünmemektedir.

(KANIT DÜZEYİ BELİRLENMEMİŞ)

Güvenlik açısından değerlendirildiğinde lokal reaksiyonlar SKİT ve SLİT gruplarında 3'er hastada bildirilmiş, sistemik reaksiyon SLİT grubunda olmazken; SKİT grubunda birisi anafilaksi olmak üzere 4 sistemik reaksiyon gözlenmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre SLİT SKİT'e göre daha güvenli görünmektedir(206).

Allerjen immünoterapisi ve atopik yürüyüşün engellenmesi Çocukluk çağında allerjenlerle immünoterapi başlanmasının önemli nedenleri arasında AİT ile allerjik rinitli çocuklarda astım ve farklı allerjenlere karşı yeni duyarlanma gelişiminin engellenebileceği görüşü yer alır (202). Bu konuda kanıt olarak gösterilen çalışmalar bulunmaktadır.

2004 yılında Novembre ve ark tarafından yapılan açık randomize kontrollü bir çalışmada yaşları 5-14 arasında değişen 113 AR'li çocuğa sezon içi çayır poleni SLİT uygulanmış, 3 yıllık tedavi sonunda kontrol grubunda SLİT grubuna göre 3.8 kat daha fazla astım geliştiği görülmüştür (221).

Benzer şekilde 2008'de yapılan yine açık randomize kontrollü bir diğer çalışmada da 3 yıl boyunca SLİT tedavisi alan 144 çocuk değerlendirilmiş; üç yılın sonunda bronş hiperreaktivitesi oranlarında, yeni duyarlanma gelişimi ve astım gelişme sıklığı açısından SLİT grubunda farmakoterapi grubuna göre belirgin olarak daha iyi sonuçlar bulunmuştur (180).

PAT çalışmasında ise çayır polenleri ile SKİT uygulanmış ve 3 yıllık süre sonunda 151 AR'li çocukta astım gelişme riskinde 2.5 kat azalma bulunmuştur (215). İzlem süresi uzatıldığında 5 yıl ve 10 yıl sonunda yararın devam ettiği görülmüştür (36).

AİT'nin önleyici etkisine bir diğer örnek ise yeni duyarlanmaların ve polisensitizasyonun azalması şeklindedir (227). Matricardi ve ark erken ve kuvvetli duyarlanmanın takip eden yıllarda AR ve astım gelişiminde bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Tersine erken zayıf duyarlanma ise sıklıkla 5 yaşından önce sona ermektedir (228).

Atopik dermatitte allerjen immünoterapisi Aeroallerjen duyarlanması olan atopik dermatit (AD)'li hastaların tedavisinde vaka raporları ve küçük kohort çalışmalarına dayanılarak AİT'nin yararlı olabileceği düşünülmektedir (12).

Pajno ve ark tarafından 2007 yılında yapılan bir çalışmada yaşları 5-16 arasında değişen ve ev tozu akarı duyarlı 56 çocuk hastaya SLİT uygulanmış, 18 aylık tedavi sonunda SCORAD indeksi, VAS skorları ve kurtarıcı ilaç kullanımı açısından kontrol grubu ile aktif çalışma grupları kıyaslanmıştır. 9. Aydan itibaren SCORAD skorlarında düşme, VAS skorlarında sınırdan iyileşme ve kurtarıcı ilaç kullanımında azalma gözlenmiş; bu etkiler hafif-orta hasta grubunda görülürken, ağır AD grubunda sadece minimal fayda sağlanabilmiştir (44).

Bu konuda 2013 yılında yapılan bir meta analizde 2'si SLİT, 6'sı SKİT olan 8 çalışma değerlendirilmiştir. Bu çalışmalardan 4'ü çocuklarda, 3'ü hem çocuk hem erişkinlerde, biri ise yalnızca erişkin hastalarda yapılmıştır. Çalışmalarda klinik etkinlik ve SCORAD indeksleri başarı ölçütü olarak kullanılmıştır. Bu analize göre ev tozu akarı duyarlı hastalarda AİT klinik olarak etkin bulunmuş ve SKİT uygulanan hastalarda etkinlik daha fazla gözlenmiştir(229). Ancak analize alınan çalışmalarda belirgin heterojenite saptanmış ve bu meta analizde en büyük grubu oluşturan çalışmada klinik etkinlik sadece SCORAD indeksi 50 ve üzerinde olanlarda gösterilebilmiştir (230).

AD tedavisinde immünoterapinin aeroallerjen (özellikle ev tozu akarı) duyarlı olanlarda etkin olduğu düşünülmektedir. (KANIT DÜZEYİ B)

Besin alerjilerinde alerjen immünoterapisi Yerfistığı ile yapılan erken dönem SKİT çalışmaları yüksek anafilaksi riski yüzünden sonlandırılmıştır. (KANIT DÜZEYİ A)

Son zamanlarda SLİT veya oral immünoterapi yöntemi ile süt, yumurta ve yerfistığı kullanılarak yapılan umut verici çalışmalar mevcuttur (231-233).

Oral immünoterapi SLİT'den daha etkili görülmektedir. Hastaların önemli bir kısmı 1-4 yıllık tedavi sonunda 3-4 gram besin proteinini tolere edebilecek duruma gelmektedir. Isıtılmış besinlerle yapılan çalışmalarda sonuçlar daha iyidir. Halen sistemik reaksiyon ve anafilaksi riskinin yüksek olması nedeni ile oral immünoterapi günlük pratiğe girmemiştir. Tedavi etkinliğini gösterecek biyobelirteçler henüz bulunmamakta ve tek objektif değerlendirme yöntemi olarak besin provokasyon testleri kullanılmaktadır (12).

Besin immünoterapisi ile desensitizasyon sağlanabilir ve bunun devamı sürekli tedaviyi gerektirir. Tedavinin kesilmesi sonrası uzun süreli toleransın devam edip etmeyeceği konusu belirsizliğini korumaktadır (12).

Burks ve ark tarafından yapılan bir çalışmada yumurta allerjisi olan 55 çocuğa 22 ay boyunca oral yumurta immünoterapisi uygulanmış, sonrasında immünoterapi kesilip uzun süreli tolerans gelişimi değerlendirildiğinde vakaların sadece %28'inde toleransın uzun süreli olarak devam

ettiği gösterilmiştir (234). Benzer bir çalışmada yerfıstığı ile yapılan oral immünoterapi sonrası uzun süreli toleransın olguların %50'sinde sağlandığı gösterilmiştir (235).

Fırınlanmış süt ve yumurta ile yapılan çalışmalarda immün toleransın uzun süreli sağlanma olasılığının daha fazla olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır (12).

Halen anafilaksiyi de içeren ciddi reaksiyon riskinin yüksek olması nedeni ile besinlerle immünoterapi klinik pratiğe henüz girmemiştir. (KANIT DÜZEYİ D)

4. Sonuç

Sonuç olarak allerjen immünoterapisi allerjik astımda, allerjik rinitte ve venom allerjilerinde semptomların önlenmesi ve altta yatan hastalık sürecinin kalıcı olarak değiştirilmesi noktasında etkili görölmektedir. Bunun yanısıra allerjen gruplarının daha iyi tanımlanması, nadir allerjenlerin standardizasyonu, immünoterapi süresinin uzunluğu, özellikle çocuklarda iyi tanımlanmış ve çok merkezli çalışmaların azlığı, tedavi cevabını değerlendirecek biyobelirteçlerin yokluğu, ürünler ve firmalar arasında standardizasyonun olmaması, yeni ve daha etkin uygulama yöntemlerinin gündeme gelmesi gibi sorunlar çözüm beklemektedir.

GEBELERDE ALERJEN İMMÜNÖTERAPİSİ

Gebelikte subkutan (SKİT) ve sublingual (SLİT) immünoterapinin başlanması ve sürdürülmesi konusunda varolan bilgiler, anne ve bebeğin güvenliği, bebeğin atopik durumuna etkisi açısından incelenmiştir (236).

1-Gebelikte AİT'nin Sürdürülmesi

İyi tolere edilmiş idamedeki AİT'ye gebelik sırasında dikkatle devam edilebilir (Öneri D).

1.a-Alerjik rinit ve/veya astımda subkutan immünoterapi (SKİT)

-Gebelikte SKİT'ye devam edilmesinin anne ve gebede artmış bir risk oluşturmadığı ortaya konmuştur (51). **(Kanıt düzeyi IIa)**

AİT idame döneminde iyi tolere edilmişse gebelikte daha sık ve ciddi yan etki beklenmemektedir (51). **(Kanıt düzeyi IIa)**,

AİT'nin gebelikte daha az etkili olduğuna ilişkin kanıt yoktur (51). **(Kanıt düzeyi IV)**

Aeroalerjenlerle AİT semptomları kontrol altına alarak anne ve fetusun sağlığına dolaylı olumlu etkiye sahiptir. Alerji nedenli solunum semptomlarını ve atakları önlediği için gebelikte AİT'nin devam edilmesiyle fayda sağlanmaktadır.

1.b-Alerjik rinit ve/veya astımda sublingual immünoterapi (SLİT)

-SLİT'in gebelikte sürdürülmesi güvenli bir tedavi seçeneği olabilmektedir.

Shaikh ve ark. (237), 280 atopik kadındaki toplam 326 gebelikte bir gruba SLİT, kontrol olarak bir gruba budesonid, diğer gruba da sadece gereğinde salbutamol vermiştir. SLİT alan 185 gebeden 161'inde tedavi gebelikten önce başlanmıştır. Perinatal ölüm, prematürite, hipertansiyon/eklampsi veya konjenital malformasyon yönünden gebelikte SLİT ve kontrol grupları arasında fark saptanmamış, ayrıca SLİT grubunda hiç sistemik reaksiyon bildirilmemiştir.

1.c-Venom immünoterapisi (VİT)

-Gebelerde iyi tolere edilmiş ise venom immünoterapi'nin dikkatle sürdürülmesi güvenlidir (Öneri : D).

Venom immünoterapide anafilaksi riski yüksek olmasına rağmen, arı sokmasıyla anafilaksi riski gözönünde tutulduğunda duyarlı gebelerde venom immünoterapisinin devam edilmesi önerilir (238).

Gebelikte VİT uygulamasına AİT risklerde anlamlı artış olmamaktadır. Literatürde yaban arısı venomuyla aşı olan bir gebede prematür doğum olgusu bildirilmiş, ancak son injeksiyonla doğum arasındaki sürenin uzun olması nedeniyle erken doğumla VİT ilişkilendirilmemiştir (10). VİT'nin bilinen olası komplikasyonlarından olan uterus kontraksiyonu nedeniyle artmış bir risk bildirilmemiştir (239).

Gebelikte ortaya çıkan anafilaksi, plasenta vazokonstriksiyonu, uterus kontraksiyonu ve adrenalin kullanımına bağlı fetal anomaliler açısından risk yaratmaktadır. Anafilaksi geçiren gebeler hipoksemi, düşük riski, prematür doğum gibi morbidite ve mortaliteye sahiptirler. VİT gebelikte devam ettirildiğinde arı alerjik hastada %3-5 arasında olan olası arı sokmasına bağlı anafilaksi riskine karşı hastayı korumaktadır.

2. Gebelikte AİT başlanması

Yapılan çalışmalarda gebelikte AİT başlanması önerilmemektedir (Mutlak kontrendikasyon) (14, 51).

Gebelik sırasında AİT'nin anne ve bebek sağlığına etkisini gösteren bir veri yoktur. Gebelikte AİT yan etkilerinin daha sık ya da daha ciddi olması beklenmez. Gelişebilecek anafilaksi ve tedavisinin olası olumsuz etkileri olabilir (**Kanıt düzeyi SLİT için III, Kanıt düzeyi SKİT ve VİT için NR**). Gebelikte AİT'ye başlanmasının AİT etkinliğini azalttığına dair kanıt yoktur. (**NR**)

-Gebelerde AİT başlanması tavsiye edilmese de daha önce arı sokmasıyla ciddi anafilaksi öyküsü olan gebelerde bu özel yüksek risk nedeniyle yaşamı tehdit eden venom alerjilerinde venom immünoterapisi başlanması düşünülebileceği bildirilmiştir (14, 240).

3. İmmünoterapi ve doğum sonrası atopi

Gebelikte yapılan AİT'nin bebekte atopi riskini azaltmaya yönelik herhangi bir koruyucu etkisi bulunmamıştır.

3.a-SKİT:

-Gebelik süresince SKİT uygulamaya devam etmenin bebekte atopi gelişme riskini değiştirmedeği ortaya konmuştur.

Alerjen yanıtında değişime neden olan AİT tedavisi, alerjen spesifik IgG artışına yol açmaktadır, Plasentadan fetüse geçebilen IgG antikorlarının kordon kanındaki düzeyleri bebekteki atopi oranında azalma ile ilişkili bulunmuştur (241). Ancak klinik çalışmalarda gebelikteki AİT'nin bebekteki atopiyi azalttığına ilişkin kanıt bulunamamıştır.

Sonuç olarak;

- Gebelik döneminde verilen AİT ile ilgili hiçbir teratojenite gözlenmemiş ve bildirilmemiştir.
- Gebelikte inhalan alerjenlerle oluşan alerjilerde ve venom immünoterapisi gibi yaşamı tehdit eden alerji durumlarında, hasta tedaviyi iyi tolere ediyorsa SKİT'nin devam ettirilmesi önerilmektedir (**Kanıt düzeyi IIa**) (17).
- Gebelerde AİT'ye devam etmek hem anne hem bebek için güvenlidir (14, 17, 51). (**Öneri gücü D**)
- Gebelik, immünoterapi başlanması için kesin kontraendikasyon olarak değerlendirilir.
- Venom immünoterapide anafilaksi riski yüksek olmasına rağmen, olası arı sokmasıyla anafilaksi riski daha yüksek olduğundan duyarlı gebelerde venom immünoterapisinin devam edilmesi önerilir (238, 242).
- Gebelikte AİT anafilaksi riski gözünde bulundurularak dikkatle uygulanmalıdır (**Kanıt düzeyi SLİT için III, VİT ve SKİT için NR**).
- Bebeğe atopinin primer profilaksisi için gebelikte AİT önerilmemektedir (14).

VENOM İMMÜNÖTERAPİSİ (VİT)

Venomla immünoterapi (VİT) uygulaması, allerjik hastalıklarda en etkili tedavi alanıdır. VİT verilmeyen hastalarda reaksiyonların tekrar görülme riski %60 iken, tedavi edilen hastaların yaklaşık %85-95'inde tekrar arı soktuğunda herhangi bir reaksiyon gelişmemektedir (243, 244).

Endikasyonlar

VİT'ye başlamanın genel kriteri; çocuk ya da yetişkinde arı sokması sonrasında özellikle solunum sistemi, kardiyovasküler sistem ya da her ikisine AİT klinik belirtileri içeren sistemik allerjik reaksiyon öyküsünün olması ve bunun deri testleri ve/veya invitro venom spesifik IgE ölçümü ile gösterilmesidir (**Kanıt I, Öneri A**). Reaksiyonun tekrarlama riski; yetişkinlerde çocuklardan daha yüksektir, balarısına allerjisi olanlarda yaban arısına göre daha yüksektir, daha önce çok ciddi reaksiyon gelişen hastalarda daha yüksektir (240, 244).

Sistemik reaksiyonların sadece deriyle sınırlı olduğu (ürtiker, bazen anjioödem ya da kaşıntı, flaşing) diğer sistemik belirtilerin görülmediği 16 yaş ve daha küçük çocuklarda VİT gerekli değildir (**Öneri C**). Bu çocuklarda risk düşük olup, solunum veya kalp-dolaşım sistemi semptomlarını içeren sistemik reaksiyonların oranı bir sonraki arı sokmasında %10'dur. Ancak hastanın ailesi isterse ya da arıcıların çocukları gibi çocuğu sık ya da çok sayıda arı sokması ihtimali varsa, bu gibi reaksiyonların tekrarlacağı çocuklarda VİT'ye başlanması kabul edilebilir. Orta şiddette veya ciddi sistemik reaksiyonların görüldüğü çocuklarda kuşkusuz VİT'ye başlanmalıdır. Ancak Avrupa, Amerika, ve İngiliz uzlaşi raporlarında hasta seçimiyle ilgili bazı konularda farklılıklar vardır. Amerikan kılavuzunda deri belirtileriyle sınırlı sistemik reaksiyon gelişen her yetişkin için VİT önerilmektedir (244), (**Öneri D**). Bu durumda VİT başlanması kararında, hastanın mesleği, hobileri, maruziyet riskinin yüksek olması, suçlu arı türü (bal arısı gibi), eşlik eden kardiyovasküler hastalık varlığı, mastositozisin olması gibi risk faktörlerini taşıması ve anksiyete gibi yaşam kalitesinde bozulma dikkate alınmalıdır (240, 244). Sistemik reaksiyon öyküsü olan hastalarda ölüm korkusu nedeniyle yaşam kalitesi önemli derecede bozulmuştur ve hastanın kendi kendine uyguladığı epinefrin enjeksiyonuyla değil de VİT ile yaşam kalitesinin düzeldiği bildirilmiştir (245).

Geniş lokal reaksiyonlar IgE-aracılı geç faz inflamatuvar reaksiyonlardır. Hastalarda anafilaksi riski oldukça düşüktür (<%5) ve çoğunda geniş lokal reaksiyon tekrar gelişebilir. Geniş lokal reaksiyonu olan çoğu hastada önemli düzeyde venom duyarlılığı olabilir. Sadece geniş lokal reaksiyonu olan hastalarda VİT gerekli değildir (240, 244). Amerikan uzlaşi raporunda, ancak sık maruziyet varsa ve her yıl tedavi gerekiyorsa, hastanın yaşam kalitesi bozulmuş ise

düşünülebilir denmektedir (244, 246), **(Öneri B)**. Bir çalışmada, VİT'nin ciddi geniş lokal reaksiyonu önlediği, sık ve ciddi arı reaksiyonu gelişen (>16 cm üzeri) arıyla teması olan ve yaşam kalitesi çok bozulmuş hastada düşünülebileceği bildirilmiştir (41). Deri testleri negatif olan kişiler, sistemik toksik ve atipik reaksiyonlar venomla tedaviye aday değildir. Tekrarlayan in vivo ve invitro testlerde spesifik IgE varlığı gösterilemiyor ise altta yatan mast hücre bozukluğunu araştırmak için mutlaka bazal serum triptaz düzeyine bakılmalıdır **(Öneri C)**. VİT adayları olan hastalarda öncelikle deri testleri (ve/veya invitro testlerin) yapılması, arı soktuktan en az 6 hafta sonra yapılan testler negatif ise ve hasta ciddi allerjik reaksiyon geçirmiş ise in vivo ve invitro testlerin tekrarlanması eğer tekrarında testler yine negatif ise bazal serum triptaz düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir (244, 247) **(Öneri C)**. Spesifik IgE'nin saptanamadığı olgularda bazofil aktivasyon testi, hücrel antijen stimülasyon testi (CAST) ya da perifer kan hücrelerinde histamin salınım testi gibi ileri testler yapılabilir. Bazı anafilaksi olguları IgE aracılı olmayabilir, bu hastalar indolan mastositozis açısından değerlendirilmelidir (244, 247-250).

Bir çalışmada, VİT kriterlerini taşıyan 657 hastada (6-84 yaş, ort. 44 yıl) anafilaksi şiddeti, hastaya AİT risk faktörleri, arı sokması reaksiyonu özellikleri ve bazal serum triptazı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Ciddi anafilaksi için; bazal serum triptaz yüksekliği (11.4 µg/L üzeri) ve yaşla arttığı bulunmuş, ayrıca ürtiker veya anjiyoödem olmaması, mastositoz olasılığını akla getirmiş, arı sokması ve semptomların başlaması arasında 5 dakikadan kısa süre olması ve ileri yaş riskli grup olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada, astım, KOAH, kardiyovasküler hastalık varlığı ve ACE inhibitörü veya beta-bloker ilaç kullanımı arı sokmasında gelişen anafilaksin şiddetiyle ilişkili bulunmamıştır (251, 252).

Şu da bir gerçektir ki; ciddi anafilaksi gelişen bazı hastalarda venom duyarlılığı düşük düzeyde olduğu için, deri test reaktivitesi ve venom-spesifik IgE düzeyi sistemik reaksiyon riskiyle ve şiddetiyle çok uyumlu değildir (244). Ancak, böcek sokmasına bağlı sistemik reaksiyon öyküsü yoksa, venomla deri testi yada spesifik IgE'nin pozitif olması, VİT için endikasyon değildir. **(Öneri C)**

Kontrendikasyonlar

Venoma anafilaksi gelişmiş hastada, kontrendikasyon varsa , o kişiye göre ve gerekirse eşlik eden hastalığını tedavi eden hekimin sorumluluğu altında VİT kararı alınmalıdır. Risk ve yarar oranı dikkatle değerlendirilmelidir. Bazı hastalarda kontrendikasyon durumunda VİT yapılmaz ise, ileride arı sokması sonucunda yaşamı tehdit edici risk doğru yapılan bir tedaviden çok daha fazla olabilir.

Gebede VİT'ye başlanması önerilmez. Ancak idame dozda iyi tolere edilmiş ise VİT'ye gebelik sırasında devam edilebilir (51) (**Öneri düzeyi NR**). Anafilaksi riski yüksek ise gebelik sırasında VİT'ye başlanması düşünülebilir. Halen VİT almakta olan bir hasta gebe olduğunu söylerse, doz genellikle arttırılmaz. Bu durumda fetus üzerindeki olası etkileri nedeniyle istenmeyen reaksiyonların önlenmesi için gerekli tedbirler alınmalıdır. Anne sütü alan çocuk ya da emziren kadın açısından VİT'ye devam etmek ya da önermenin riski arttırdığına dair kanıt yoktur (14).

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve beta-blokerler kardiyovasküler hastalıklarda yaygın kullanılan önemli ilaçlardır. Herhangi bir nedenle anafilaksiye yatkınlık oluşturduğu düşünülse de sorunun ilaçta değil altta yatan kardiyovasküler hastalıkla ilişkili olabileceği görüşü ortaya atılmıştır (253). İnhalan allerjenlerle yapılan immünoterapiden farklı olarak, son yayınlanan uzlaşma raporlarına göre; beta-bloker ilaç tedavisi VİT için kontrendike değildir. Bu ilaçları alan hastalarda ciddi sistemik reaksiyon oranını arttırmadığı bildirilmiştir ancak anafilaksi durumunda epinefrin etkisiz olmaktadır. Eğer yaşamı tehdit eden arı sokması reaksiyonu yaşayan ve kardiyovasküler hastalık nedeniyle beta-bloker alan hastalarda, bu ilaçlar gerekli ise ve aynı derecede etkili başka bir alternatif ilaç yoksa, yani hasta beta-bloker tedaviyi kesemiyor ise, VİT'nin yararı ve beta-bloker tedavinin ya da ilacı kesmenin riski iyice değerlendirildikten sonra bireysel faktörler esas alınarak VİT'ye başlama kararı alınmalıdır. (14, 51, 244), (**Öneri C**). Yapılan çalışmalarda kalb hastalarında, VİT'nin doz artışı ve idame dönemlerinde yaygın reaksiyonlar ve daha sonra arı sokmasıyla gelişen yaygın reaksiyonlar beta-bloker alan ve almayan hastalarda benzer sıklıkta bulunmuştur (254, 255).

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin anafilaksi sıklığını ve immünoterapiye bağlı yan etkileri arttırabileceğine dair kanıt olmasa da anafilaksi daha şiddetli ya da tedaviye dirençli seyredebilmektedir. Yapılan çalışmalara dayanarak bu konudaki görüşler son yıllarda değişmiştir (256-258). Avrupa uzlaşma raporunda rölatif kontrendikasyon olarak belirlenmiş olup mümkünse başka bir alternatifle değiştirilmelidir denilmektedir. Bu ilacı alan hastalarda VİT daha az etkili değildir (**Kanıt düzeyi III**). Amerikan uzlaşma raporuna göre, hasta kardiyovasküler ya da renal sorunları için olası riskler nedeniyle ilacı kesemeyebilir. VİT düşünülen ve ACEİ alan hastada aynı derecede etkili başka bir alternatif ilaç yoksa risk/yarar oranı hesaplanarak kişiye göre karar verilmelidir (51, 240, 244), (**Öneri C, Kanıt III**) (2,3,13). Bu iki ilacı birlikte kullanan ve VİT yapılması gerekli olan hastada kararı hekim ve hasta birlikte vermelidir (**Öneri düzeyi D**). Monoamin oksidaz inhibitörü kullanımı VİT için kontrendikasyon oluşturmaz (51), (**Öneri düzeyi D**).

Kardiyovasküler hastalığı varsa VİT kontrendike değildir (**Öneri D**). VİT ile ilgili yan etkilerin astımlı hastada daha ciddi ya da daha sık olduğuna dair kanıt yoktur (**Öneri: Not Rated:NR**). Malign hastalarda, VİT yapmak için acil bir endikasyon varsa ve kanser remisyonda veya ilerleme riski geçmişte kaldı ise tedavi uygulanabilir. Kanserle ilgili komplikasyon görülür ise, VİT sürekli veya geçici olarak kesilir (**Öneri D**). İmmün sistemin genetik ya da kazanılmış defektlere bağlı olarak ciddi şekilde bozulduğu otoimmün hastalığı olan veya immünsüpresif tedavi altındaki hastalarda VİT yapıp yapmama kararı vermek zordur ve hastanın durumuna göre önerilmelidir. Otoimmün hastalık, kronik enfeksiyonlar (hepatit B veya C), immün yetmezlik remisyonda ise rölatif olarak kontrendikedir ama aktif durumda ise kesin kontrendikedir. İmmün hastalık veya tedavi üzerindeki VİT'nin olası etkisi, aynı zamanda VİT tedavisinin etkinliğinin azalması da dikkate alınmalıdır (51).

İmmünoterapide kullanılacak allerjen seçimi

Bu konuda uzlaşma yoktur. Amerikan kılavuzunda pozitiflik saptanan tüm venomlar (bal arısı, vasp ve/veya mikst vespide) kullanılabilir denmektedir (244). Avrupa kaynaklı kılavuzda ise çapraz reaksiyon nedeniyle gerçek duyarlılığın araştırılması önerilmektedir (240, 259). Bu durum özellikle venom immünoterapi için allerjen seçiminde önemlidir. Hastada, iki veya daha fazla venoma karşı testlerde pozitiflik saptanabilir. Bu durumda ya gerçek duyarlanma veya çapraz reaktiviteden söz edilir.

Venomlar arasındaki çapraz reaktivite nedeniyle gerçekten ikili duyarlılık mı var anlamak için major rekombinan alerjenlere karşı in vitro spesifik IgE tayini yapılması önerilmektedir. Bunlar; bal arısı venomu r*Api m1* (fosfolipaz A2), vespide için r*Ves v 1* (fosfolipaz A1) ve r*Ves v 5* (antijen 5), ve *Polistes dominulus* venomunun r*Pol d 5* (antijen 5) rutin moleküler tanı için ticari olarak mevcuttur (244, 260, 261). Ancak bal arısı venomu allerjisinde tanının duyarlılığını arttırmak için ilaveten çapraz reaksiyon veren karbonhidrat determinantı taşımayan (CCD-free) allerjenlerin; r*Api m 2*, r*Api m 3*, n*Api m 4*, ve r*Api m 10*'un kullanılması önerilmektedir (139, 262). Çapraz reaktivite *Vespula*, *Dolichovespula* ve *Vespa* venomları arasında çok sıktır ancak *Vespula* ve *Polistes* venomları arasında daha azdır. *Apis* ve *Vespula* arasında ise yok kadar azdır ve her iki venomla tedavi ancak dökümente edilmiş ikili duyarlanma varsa endikedir (244, 259). Her iki venoma da (hem balarısı hem vespide) allerjisi varsa, ya da her iki venoma da duyarlanma var ve hangisinin neden olduğunu söylemek mümkün değil ise, hasta her ikisiyle de tedavi edilmelidir. Çok ciddi anafilaksi riski yüksek olan mastositozlu veya serum bazal triptazı yüksek hastalarda eğer hasta her iki venoma da duyarlı ise, 2'si ile de VİT uygulanır (16, 261, 263).

Hasta eğer suçlu arıyı bilmiyor ve testler negatif ise canlı arıyla provokasyon testi önerilse de hayati risk taşımaktadır. Provokasyon testi her zaman aynı sonucu vermeyebilir. Ayrıca hasta her zaman suçlu arıyı doğru teşhis edemeyebilir, bu nedenle hastanın beyanına güvenilmemelidir (244, 264).

Uygulanacak immünoterapi yöntemleri

Hasta için en emniyetli ve en elverişli şekilde uygulanmalıdır. Pürifiye, standard, aköz veya alüminyuma adsorbe edilmiş depo ekstreye subkutan enjeksiyonla verilerek uygulanmaktadır. Aköz ekstreye başlanıp idameye depoya geçiş yapılabilir. Ancak hızlı şemada (rush, ultra-rush) depo ekstrelerin kullanılması önerilmez (41). Standard idame doz, 100 µg Hymenoptera venomudur ve 4 haftada bir enjekte edilir. Bu doz 2 bal arısı soktuğunda verilen toplam arı venomudur. Daha sonra yapılan çalışmalarda bal arısının verdiği venom miktarında değişkenlik olduğu, vespida arısının her sokmada 2-20 µg venom proteini verdiği gösterilmiştir. Tedavinin 2 yılından sonra enjeksiyon arası 6 haftaya açılabilir. Etkinlik doza bağlıdır (240). VİT dozu 100 µg iken arıyla provokasyon testine reaksiyon veren hastalarda dozun arttırılmasının daha iyi korunma sağladığı bildirilmiştir (265). Bu nedenle, özellikle bal arısı venomuna allerjisi olanlarda ve risk faktörlerini taşıyanlarda başlangıçtan itibaren artmış idame doz 200 µg verilir. Zira, bal arısı venomuyla İT daha az etkilidir. Arı venomuyla İT’de 100 µg standart doz tekrar arı soktuğunda hastaların %75-95’inde sistemik reaksiyonu önler. Tedavi başarısız ise, örneğin canlı arıyla provokasyonda ya da VİT’ye rağmen doğal yoldan arı soktuğunda anafilaksi görülmesi durumunda, idame dozun arttırılması gerekir (244, 261).Vespula venomuyla tedavide yüksek idame dozla tedaviye başlanması örneğin risk faktörü olan hastada bazen düşünülebilir. Hastanın her 3 vespida venomuna duyarlı olması durumunda 300 µg mikst vespida venomu kullanılır (41, 240, 261). İdamede arı sokmasıyla tekrar sistemik allerjik reaksiyon gelişir ise doz 200 µg/ml’ye arttırılır ve bu arada yeni duyarlanma veya tedavi edilmeyen bir duyarlılık mı var diye testlerle değerlendirilmelidir (16, 263).

Doz artış döneminde kullanılan çeşitli protokoller vardır. Temelde kullanılan yöntemler hızlı ve konvansiyonel şemadır. Hızlı immünoterapide hastada saatler (ultra-rush) veya birkaç gün içinde (rush) idame doza ulaşılır. Hastanede yatan hastada uygulanmalıdır. Diğer, konvansiyonel şemadır. Ayaktan hastada haftada bir kez enjeksiyonla aylar (4-6 ay) içinde idame doza çıkılır. Bir diğer yöntem ise, cluster protokolüdür. Burada haftada 1-2 kez her vizitte 2 veya 3 enjeksiyon yapılarak 3-6 haftada idame doza ulaşılır. Konvansiyonel yavaş doz artışı yapılan 8-16 haftalık tedavi şemasının yanısıra, birkaç saatten birkaç güne kadar değişen sürelerde idame doza çıkılan hızlı immünoterapi protokolleri, Hymenoptera allerjisinin

tedavisinde başarıyla ve güvenle kullanılmaktadır (16, 243, 244, 266). Hızlı şema idame doza daha kısa sürede ulaşma imkanı sağlar (255), (**Öneri A**).

Yan etkiler

VİT genellikle iyi tolere edilmektedir. Hastaların yaklaşık %3 ile %12'sinde tedaviye bağlı sistemik reaksiyon görülebilir, ancak genellikle hafif şiddette olup tedavinin başlangıç döneminde. Sistemik reaksiyon görülürse tedaviye ara verilir. Bazı nadir olgularda sistemik reaksiyonlar VİT'nin kesilmesini gerektirmektedir. Yan etki sıklığı; aköz ekstreler, hızlı tedavi protokolü, bal arısına duyarlı olanlar, özellikle vespide duyarlı olup bazal serum triptazı yüksek olan ve mastositozisli hastalarda daha fazladır (240, 244, 257, 267).

VİT sırasında erken ya da geç tip allerjik yan etkiler görülebilir ancak inhalan allerjenlere göre daha sık değildir. Doz artış döneminde %10-15 hastada hafif SR görülebilir, ancak ölüm bildirilmemiştir. Tedavi protokolünün çok önemli olmadığı düşünülmektedir. Semi-rush ve ultra-rush gibi hızlı doz artışı yapılan protokoller güvenlik açısından iyi olmakla beraber, sistemik reaksiyon görülme riski söz konusu olabilir. Balarısı venomuyla daha yüksek sıklıkta iken, pürifiye depo ekstreyle aköze göre daha az yan etki görüldüğü bulunmuştur (268, 269). Ayrıca bir çalışmada vespide venomuyla VİT'de bazal triptaz düzeyine bakılması yüksek riskli hastalar açısından önerilmektedir (257).

Başlangıç döneminde çoğu hastada enjeksiyon yerinde lokal reaksiyonlar görülebilir. Bunların şiddeti genellikle tedavinin seyri sırasında azalır. Steroid krem ve H1 blokerle ek tedavi yararlı olabilir. Sistemik anafilaksi çok daha ciddi yan etkidir. SR'lara doz artış döneminde idameye göre daha fazla rastlanmaktadır. Bal arısı venomu duyarlılığında, 8 katına varan oranda daha sıktır. Ayrıca, mastositoz varlığı, VİT de yan etki görülmesi için önemli bir risktir. Bu hastalarda doz artış döneminde sistemik anafilaktik reaksiyonlar %18.9 hastada görülür iken, mastositozu olmayanların %9.3'ünde görülmektedir. Bu nedenle doz artış döneminde hastaneye yatırılması tavsiye edilir, idame döneminde de yüksek risk söz konusudur (250, 261, 270).

Lokal ya da deriyle sınırlı hafif SR'lar H1-blokeri antihistamin gibi bir ilaç kullanılarak, enjeksiyon sonrası buz tatbiki ile azaltılabilir. Ya da doz ikiye bölünerek 30 dakika arayla uygulanabilir (16, 271). Ciddi SR'lar ise, bu şekilde önlenemeyebilir (240, 244, 261).

SR'lar semptomatik olarak tedavi edilir. SR'dan sonra doz, reaksiyonun şiddetine göre %25-50 oranında azaltılmalıdır (genellikle doz başlangıçtaki 2 düzey altına inilerek) ve daha

sonra protokole göre gerekirse tekrar arttırılarak devam edilir . SR'lar, başlangıç ve idame döneminde bal arısı venomuyla daha sık görülür. Bu durum tedavinin kesilmesini gerektirebilir. SR'nun tekrarladığı hastalarda AİT'nin ileride olası arı sokmasına bağlı SR'ları da önlemeyebileceği düşünülmektedir. VİT'ye bağlı olarak gelişen SR'nun tekrarladığı hastalarda arı sokmasıyla SR'na karşı da korunma sağlamadığı görülmüştür. Bu hastalarda AİT ile uzun süreçte tolerans elde etmek sıklıkla mümkün değildir (243, 261, 272).

Premedikasyon

VİT'de hızlı şemayla doz artışı döneminde antihistaminle premedikasyonun çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmada etkili olduğu, 3 yıl sonra arı sokmasının daha iyi tolere edildiği böylece uzun süreçte klinik etkinliği arttırabileceği gösterilmiştir. Antihistaminler ve montelukast VİT'ye immün yanıtı arttırabilir. Antihistaminin T lenfositlerde HR1 ekspresyonunu azalttığı ve toleransı indükleyen HR2 baskın olarak HR1/HR2 oranının azaldığı ve IL-10 yapımının arttığı bulunmuştur. Doz artış döneminde lokal ve hafif SR gelişmesini geciktirebilir. Venom enjeksiyonu öncesi antihistamin, antilökotrien almanın özellikle hızlı VİT protokollerinde doz artış döneminde yan etki sıklığını azalttığı ve tedavinin etkinliğinde iyileşme sağladığı bildirilmiştir (14, 15), (**Öneri A, Kanıt Ib**). Son yıllarda yan etki görülme riski yüksek olan özellikle mastositozisli hastalarda anti-IgE (Omalizumab), tedavi öncesi verildiğinde ya da birlikte verilir ise hastanın daha önce sistemik anafilaktik yan etkiler nedeniyle tolere edemediği immünoterapiyi tolere edebildiği bildirilmiştir (14), (**Öneri A**). Şimdiye kadar VİT'ye göre omalizumab vermenin optimal süresi, uygun dozu ve uzun süreli etkileri bilinmemektedir. Nadiren VİT'ye bağlı atipik yan etki bildirilmiştir. Bunlar, serum hastalığı benzeri reaksiyonlar, enjeksiyon yerinde granüloma veya allerjik vaskülit şeklinde olabilir (16, 118, 125, 128, 244, 261, 273, 274).

VİT sırasında ortaya çıkan herhangi bir semptom tedavi ile ilişkili mi değil mi diye mutlaka araştırılmalıdır. Öyle ise, tedaviye devam edilip edilmemesi ve tedavinin nasıl sürdürüleceğine dair karar verilmelidir.

Tedavi takibi

Tedavinin etkinliğini daha iyi değerlendirmek için doz artışı ve gerekirse tedavi süresinde uzatma açısından bazı faktörler dikkate alınmalıdır. Bunlar, hastanın reaksiyon öyküsü, eşlik eden hastalık, ilaç kullanımı, VİT'yi tolere etmesi, tesadüfen arı soktuğundaki reaksiyon şekli, aynı zamanda venomla deri testleri ve spesifik IgE ölçümüdür. Bu testlerin prediktif değeri sınırlıdır. Örneğin, uzun süreli tedavi sonrası ya da tedavi kesildikten sonra deri test

reaktivitesinde veya spesifik IgE'de artış gibi anormal bir bulgu varsa o hasta tekrar değerlendirilmeli ve tedavi planı yeniden gözden geçirilmelidir (240, 244, 261).

Venom İT'de klinik etkinliği değerlendirmek için canlı arıyla yoğun bakım şartlarında provokasyon testi, idame doza ulaşıldıktan 6-18 ay sonra yapılabilir. Daha yoğun olarak arıyla karşılaşan hastalarda, doz artış döneminden hemen sonra bu işlem önerilebilir. Bu işlem sırasında anafilaksi görülmesi tedavinin başarısızlığını gösterir. Tolere edilmesi durumunda daha sonraki arı sokmasının sonuçları bakımından prediktif değeri yüksektir, ancak hastanın tamamen korunduğu anlamına da gelmez. Korunan hastaların birkaç arı sokmasını tolere edip etmeyeceği bilinmemektedir ancak nadiren anafilaksiye neden olduğu rapor edilmiştir. Canlı arıyla provokasyon ya da suçlu arının tesadüfen sokması anafilaksiye neden olursa idame dozun artırılması hemen daima tam korunma sağlar. Genellikle 200 µg yeterlidir, nadir durumda daha fazla doz artışı gerekebilir. 300 µg'ı aşan idame dozlar, risk/yarar oranı dikkatle değerlendirilerek verilmelidir. Bu dozda seyrek de olsa toksik etkilerin görüldüğü bildirilmiştir (240, 244, 247, 261).

Tedavi takibinde önerilen testler VİT kesildikten sonra da düzenli olarak tekrarlanmalıdır. Canlı arıyla provokasyon booster etki gösterebileceği için rutin test olarak önerilmez. Kaldı ki aynı hastada her zaman aynı sonucu vermeyebilir. VİT sonlandırılrsa bile, hasta arılardan uzak durmaya devam etmeli ve yanında epinefrin acil kiti taşınmalıdır. VİT kesildikten sonra, venoma anafilaksi görülürse, daha ileri allerji testleri ve tedavi gereği vardır (244, 247).

Tedavi süresi ve relaps

VİT'ye en az 3 ile 5 yıl devam edilmelidir. Çoğu hastada VİT 5 yıl sonra güvenle kesilebilir. Çocukta relaps oranı yetişkine göre daha düşüktür. Bununla beraber, risk faktörü olan hastalarda süre daha uzun ve bazen de ömür boyu sürmesi gerekebilir ve bazı özel durumlarda tedavi süresi uzatılabilir (**Öneri C**). Bunlar, yüksek risk faktörleri ve yaşam kalitesinin bozulmasıdır. VİT kesildikten sonra arı soktuğunda sistemik allerjik reaksiyonun tekrar gelişmesi için yüksek risk faktörleri arasında; ileri yaş, eşlik eden önemli kardiyovasküler ve pulmoner hastalığın olması, ilaç kullanımı, tedavi öncesi çok ciddi anafilaksi öyküsü, VİT sırasında arı sokması veya enjeksiyona bağlı SR gelişmesi, bal arısına allerji, bazal serum triptaz yüksekliği ve mastositozis varlığı, mesleki vs nedenle arıyla sık karşılaşma ve tekrarlayan arı sokmaları sayılmaktadır (**Öneri B**). Ayrıca yaşam kalitesinin bozulması ve aktivitesinin kısıtlanması, beklenmedik bir anda arı sokacağı endişesi nedeniyle anksiyetesinin olması da dikkate alınmalıdır (**Öneri A**). İngiliz kılavuzu hariç, yüksek riskli hastada (bilinç

kaybı, şok gelişmiş) ömür boyu devam etmesi (en uzun süre 15 yıl) önerilmektedir. Risk faktörü olan hastalarda, VİT birkaç yıl sonra kesilemez. Hastanın arıya maruziyeti artmış ise, yoğun temas ortadan kalkana kadar VİT devam edilir. Ciddi anafilaksi riski yüksek olan hastada kişinin risk profiline göre tedaviye devam edilir. Anafilakside kalbi durmuş hastalar, mastositozu ve/veya bazal serum triptazı yüksek olanlar, veya başka olağandışı yüksek risk taşıyanlarda VİT yaşam boyu sürdürülmelidir. Tedavi kesildikten sonra hangi hastada relaps olacağını öngören spesifik bir test henüz yoktur. Uzun süreli takip çalışmalarında, 5 yıl tedavi ile relaps oranı daha azdır (sistemik reaksiyon riski %5-10). Reaksiyon daima tedavi öncesine göre daha hafiftir. Tedavi süresi bazı özel durumlarda uzatılabilir. Buna karar verirken, deri testi veya spesifik IgE, IgG analizi yol gösterici değildir (16, 240, 243, 244, 259). Bir çalışmada, tedavinin başarısızlığında rol oynayan faktörler olarak, bal arısı venomuna allerji, VİT sırasında sistemik alerjik reaksiyonların gelişmesi, sistemik mastositozisin varlığı ve ACEİ kullanımı olarak bulunmuş, tedavi dozunun 2 katına arttırılması ve süresinin uzatılması başarı oranını arttırmıştır (275).

VİT'yi 5 yıl ve daha uzun süre verip kestikten sonra koruyucu etki 5-10 yıl içinde %5-15 oranında kaybolur (276). Relaps riski 5 yıl tedavide 3 yıla göre daha düşüktür (277). Kalıcı korunma ancak yaşam boyu tedavi ile mümkündür denmektedir. Hastaların çoğunda; tedavi en az 3 ile 5 yıl devam etmiş, enjeksiyonlar sırasında sistemik anafilaktik yan etkiler görülmemiş ve suçlu arının (provokasyon veya doğal yoldan) sokması sistemik reaksiyon olmaksızın tolere edilmiş ise VİT kesilebilir. Son 2 durum gerçekleşmemiş ise, tedaviye suçlu olan arı venomuyla deri testi duyarlılığı ve spesifik IgE kaybolana kadar devam edilmesi görüşü de vardır. Deri testi ve serumda spesifik IgE negatifleşmiş ise VİT sonlandırılabilir. Ancak spesifik IgE test sonuçları negatif olsa bile anafilaksi olasılığını dışlamaz. Bu nedenle hasta arıdan kaçınmaya devam etmelidir. Son yayınlanan uzlaşma raporlarında, VİT kesilmesi ile ilgili olarak, hasta ve hekimin birlikte tartışarak, her hastanın kendi özellikleri, risk durumu dikkate alınarak bu kararı vermesi önerilmektedir (41, 146, 244, 278).

AİT’de gelecekteki tedaviler

Arı venomuyla immünoterapi allerjik hastalıklarda en yüz güldürücü tedavilerden birisidir. Ancak tanısal testlerin daha iyileştirilmesi, özgüllüğü ve duyarlılığının arttırılmasına, bu amaçla modifiye rekombinan allerjenlerin, T hücre epitoplari ve DNA aşilarının geliştirilmesine, bunların tanı ve tedavi uygulamasında yerini almasına, VİT kesildikten sonra relapsı öngören testlere, diğer alternatif immünoterapi yöntemi olarak sublingual ve direkt intralenfatik yolların rolünün aydınlatılmasına gereksinim vardır. (240, 244, 247, 259). Bu konuda en ümit verici gelişmeler; IgE’nin by-pass edilmesi ve hipoallerjenik rekombinan alerjen türevleri ve immünojenik peptidler, yeni adjuvanlar ve doğal immün yanıtın uyarılmasını sağlayan ajanlar, immün sistemi modifiye edici maddeler ve peptid taşıyıcı proteinlerle alerjenlerin füzyonu ve yeni farklı aşı verilme yolları olarak sayılabilir (26).

BESİN ALERJİSİNDE ORAL İMMÜNÖTERAPİ

Besin alerjisinde spesifik immünoterapi, primer besin alerjilerinin tedavisinde ümit verici bir tedavi yaklaşımıdır. Fakat anafilaksiyi de içeren yan etki riski nedeniyle halen rutin klinik kullanımda önerilmemektedir (**Kanıt düzeyi III, Öneri düzeyi C**)

Aeroalerjenlere karşı solunum bulguları veya diğer alerji semptomları olan ve aynı zamanda besin alerjisi çapraz reaksiyonu olan hastalarda, AİT besin alerjisi çapraz reaksiyonu için değil sadece solunum semptomları için önerilir (**Kanıt düzeyi IV, Öneri düzeyi D**)

Giriş ve Amaç

Besin alerjisi çocukluk çağının en sık görülen alerjik hastalıklarından biridir ve çocukluk yaş grubununun %5-8'ini etkilemektedir (279, 280). Besin alerjisinin klinik bulguları farklı olmakla beraber bugün artık farklı fenotiplerden bahsedilmektedir. Bu fenotipler; Geçici besin alerjisi, Persistant besin alerjisi, Besin-polen sendromları, Parsiyel tolerans olan besin alerjileri(örn.yüksek ısıda pişirilmeye tolerans) olarak tanımlanabilir.

Besin alerjilerinin yaşla beraber düzeldiği bilinmekle beraber son yıllarda besin alerjilerinde devamlılığın daha sık olduğu veya düzelmenin daha geç yaşlarda meydana geldiği görülmektedir. Örneğin inek sütü alerjisinde (ISA) 4 yaş civarında düzelme %19-40 oranında bildirilmektedir (281). Kohort çalışmaları ve metaanaliz sonuçları da 5 yaş civarında düzelmenin yaklaşık %50-60 oranında olduğunu bildirmektedir (282, 283). Bunun yanında besin alerjileri tüm dünyada çocuklarda görülen anaflaksinin en önemli nedenidir (284).

Besin alerjisinin tedavisinde amaç uzun süreli desensitizasyon ve kalıcı tolerans sağlamaktır.Besin alerjilerinin seyrinde görülen bu değişiklik ve anaflaksi riski nedeniyle son yıllarda immünoterapi veya desensitizasyon tedavi seçenekleri arasında düşünölmeye başlanmıştır.

İmmünoterapi uygulanacak hedef kitle

- İnek sütü alerjisi devam eden
 - Çocuklar ve adölesanlar (4-21 yaş)
- Genellikle IgE aracılıklı olanlar
- Anaflaksi öyküsü olanlar

Ancak ağır anaflaksi ve astım birlikteliği varsa tercih edilmemektedir (284).

Besin alerjilerinde alerjen spesifik immünoterapi şekilleri

- Oral IT(OIT)
- Sublingual IT(SLİT)
- Epikutanöz IT(EPIT)
- Rekombinant ajanlarla oluşan IT olarak yapılabilmektedir.

Etki Mekanizmaları

Besin alerjilerinde immünoterapi gastrointestinal sistemdeki mukozal immün sistem üzerinden etki etmektedir (285, 286). Diğer immünoterapi yöntemlerine benzer olarak T regülatuar hücreleri etkilemekte, Th2/Th1 farklılaşmasını etkilemekte, dendritik hücrelerden IL-10 yapımını stimüle etmekte, spesifik IgE yapımını azaltmakta ve spesifik IgG4-IgA yapımını uyarmaktadır (Şekil 1a ve 1b).

Oral tolerans ve desensitizasyon aşamaları ve etkili hücreler

Oral tolerans

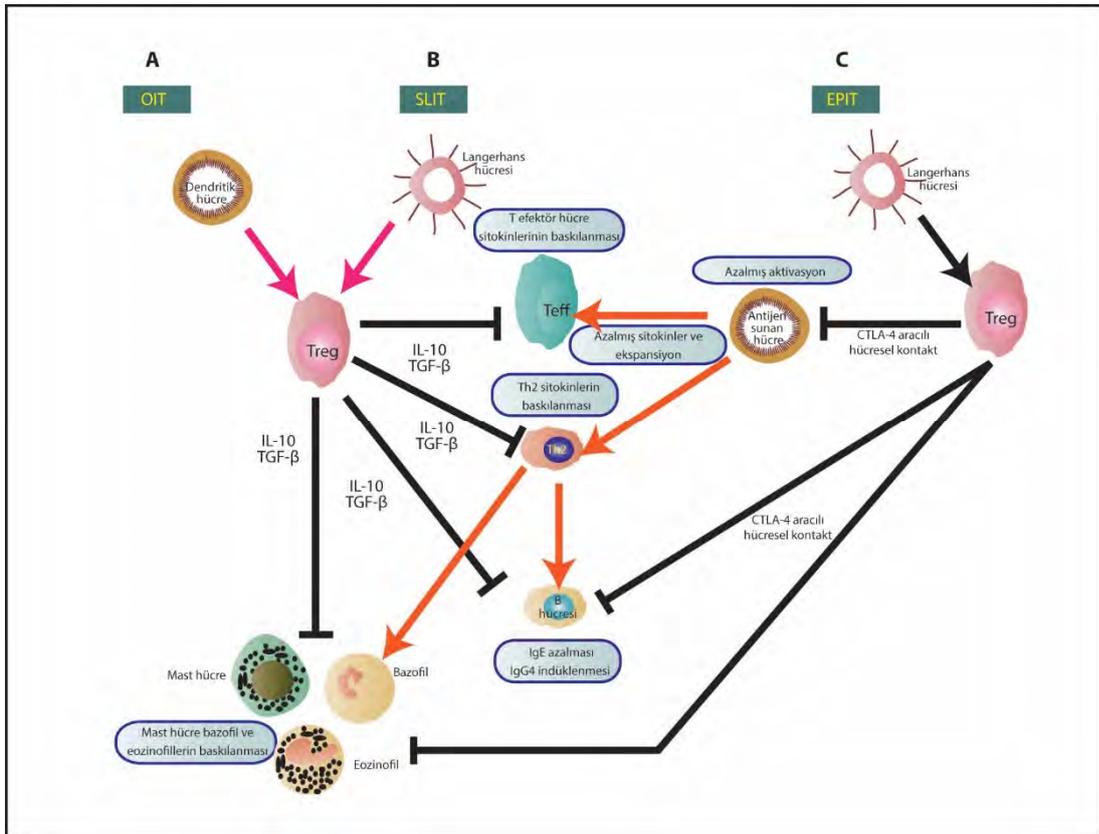
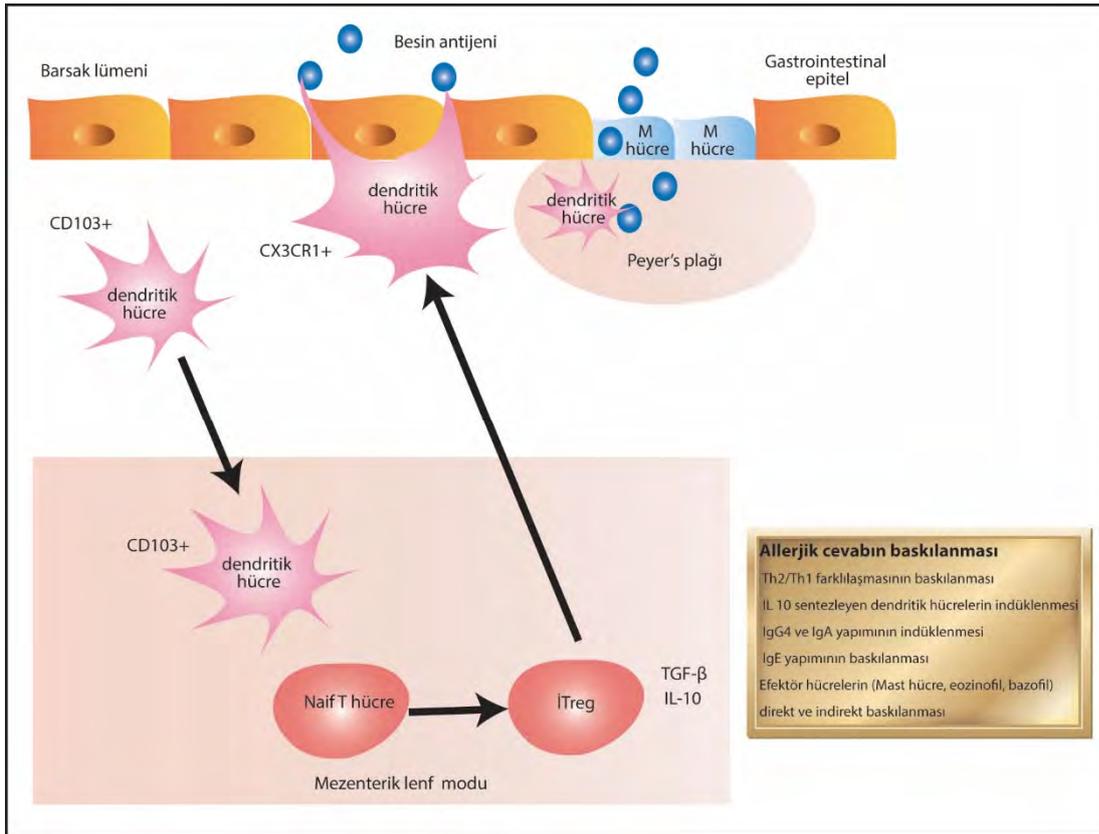
- Treg hücreler
- Proallerjenik Th2 cevabından immunolojik deviasyon
- İleri dönemde anerji

Desensitizasyon dönemi

- Besin proteinin belli miktarlarda verilmesi gereklidir
- Devamlılık önemli
- Kesintiye uğrarsa koruyucu etki azalır veya kaybolur

İmmünolojik değişiklikler

- Mast hücresi ve bazofil aktivasyonunda azalma
- Besin spesifik IgG4 düzeyinde artma
- Besin spesifik IgE düzeyinde azalma



Şekil 1 a/b:Besin alerjilerinde farklı IT protokollerinin etki mekanizmaları ((286) nolu kaynaktan alınmıştır)

Uygulama protokolü

Bu konuyla ilgili kesin protokoller olmamakla beraber diğer IT protokollerine benzer olarak

- İndüksiyon fazı
 - Düşük dozla başlayıp giderek artan miktarlarda antijen verilmesi
- İdame fazı
 - Maksimum tolere edilebilen miktarın her gün verilmesi
- Tolerans gelişimini değerlendirme ve yükleme fazını içerir (285, 286).

Ancak bu fazların nasıl uygulanacağına dair standart yöntemler henüz geliştirilmemiştir. İmmünoterapi yapılacak besine ve hastaya göre protokoller değişebilmektedir.

1. Konvansiyonel protokoller

- İndüksiyon fazı aylar alır
- Doz artışı hafta(lar)da yapılır

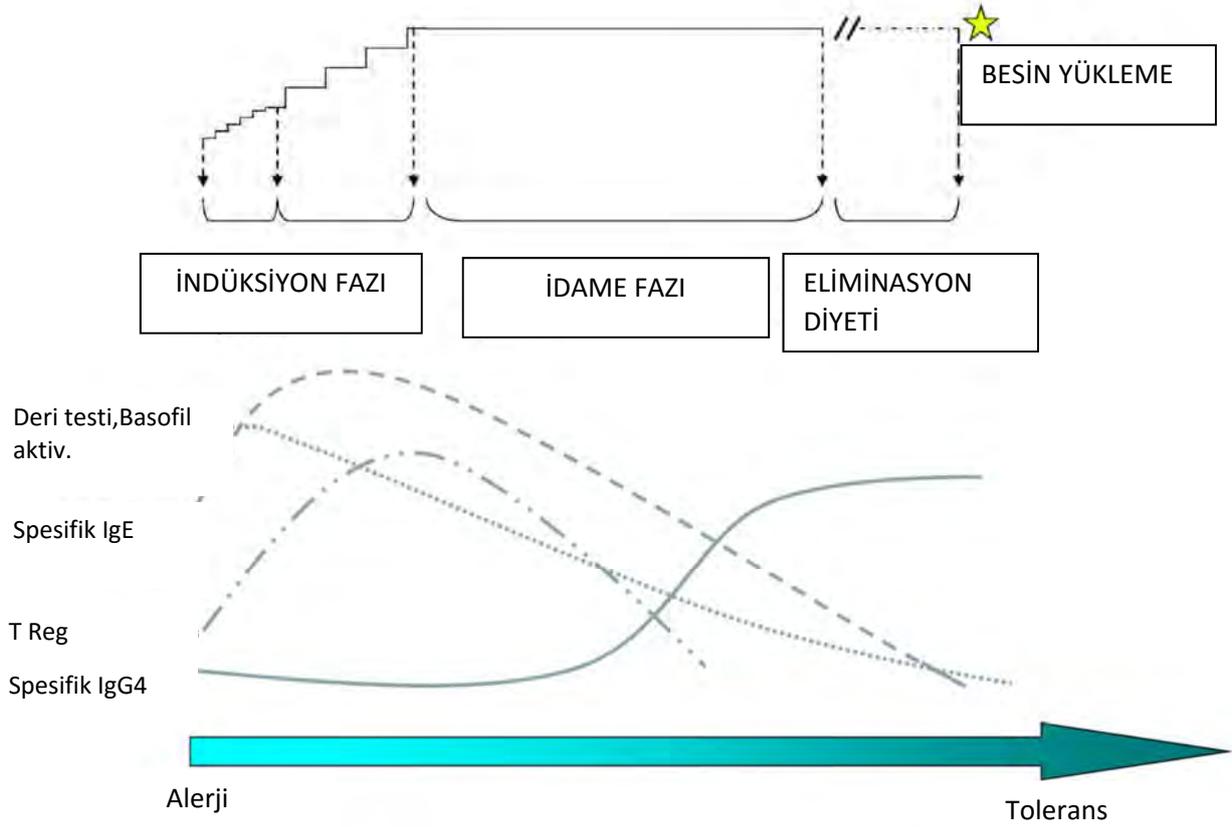
2. Rush protokoller

- Doz artışı 30dak.da bir saatler içinde yapılır
- İndüksiyon fazı 1-2 hafta sürer

3. Miks protokoller

İmmünoterapinin etkinliğini göstermede diğer IT yöntemlerinde olduğu gibi besin sp. IgE, prick test test(ödem plağı çapı 1-2 yılda azalır), besin sp. IgG4 (10-100 kat artabilir), baazofil aktivasyon testi (3-6 ay sonra yanıt alınabilir). Besinle prick testin desensitizasyonla en korele olan belirteç olduğunu gösteren çalışmalar vardır (287).

İmmünoterapi aşamaları ve bu dönemlerde belirteçlerde beklenen değişiklikler Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2:Besin immünoterapisinde aşamalar ve bu dönemlerde beklenen değişiklikler ((284) nolu kaynaktan alınmıştır)

Oral İmmünoterapi (OIT)

Besin immünoterapisinde en sık kullanılan ve en eski yöntemdir. En sık olarak süt,yumurta ve yer fıstığı alerjilerinde denenmiştir. OIT’de immünoterapi yapılacak besin giderek artan dozlarda verilir. Yükseltme miktarı hastaya göre değiştirilebilir.

İnek sütü

Bazı protokollerde klinikte ilk 2 hafta içinde günlük hızlı artış yapıp (İndüksiyon fazı) tolere edilen miktara evde devam edilir ve evde yavaş yavaş artırılır (İdame Fazı). Bu protokol ISA’de Longo ve ark. (288) tarafından uygulanmıştır (Tablo 1). Evde her gün 1 ml artırılarak hastanın tolere edebileceği doz saptanır. Hastalık ve seyahat gibi durumlarda doz artırılmasına gidilmez.

Başka bir protokolda ise uzun sürede hazırlık dönemi tamamlanır ve daha sonra haftada 2 kez veya her gün verilerek idame fazı uygulanır (289), (Tablo 2). Haftada 2 kez uygulamanın daha güvenli olduğunu ve her gün verilme kadar etkili olduğunu gösteren sınırlı çalışmalar mevcuttur.

Tablo 1. ISA’de rush protokolü ile OIT

Günler	Dilüsyon	Dozlar
1.gün	1damla süt +10ml su	<i>5 damla,10 damla, 1ml,2ml,5ml</i>
2.gün	5damla süt +20ml su	<i>2ml,4ml,8ml,16ml</i>
3.gün	1ml süt +20ml su	<i>2ml,4ml,8ml,16ml</i>
4.gün	3 ml süt+20 ml su	<i>3ml,6ml,9ml,10ml</i>
5.gün	10ml süt+20ml su	<i>3ml,6ml,9ml,</i>
6.gün	10ml süt+10ml su	<i>3ml,6ml,9ml,</i>
7.gün	Dilüsyon yok	<i>2ml,4ml,6ml</i>
8.gün	Dilüsyon yok	<i>4m,7ml,10ml</i>
9.gün	Dilüsyon yok	<i>8ml,12ml,15ml</i>
10.gün	Dilüsyon yok	<i>13ml,16ml,20ml</i>

Tablo 2. ISA’de konvansiyonel protokol ile OIT

Başlangıç (mg)	Haftalık doz artımı(mg) (1-2 haftada bir)
0.4	75
0.8	100
1.5	130
3	170
6	225
12	295
25	385
30	500

Yumurta

Günümüzde standardize değildir. Yumurta ile OİT başarısı % 36-100 olarak bildirilmiştir (290, 291). Yumurta ile OİT de hedef doz haftada 2 yumurtadır. Anafilaksiden korunmada hedef 1-5 gr (Bu miktar bir bisküvi içeriğidir). Ancak bu miktar anafilaksiden korur tolerans sağlamaz.

Bu konuda yapılan çalışmalar 300mg-3.6 gr yumurta proteini tolere edilebildiğini göstermişlerdir (232, 234, 290-292) (12-16). Uygulama süresi biraz daha uzundur (18-50 ay). Yumurta ile OIT için modifiye rush protokolü Tablo 3’de verilmiştir (232). İndüksiyon fazında hastalara 30 dk ara ile Tablo 3’de verilen dozlar uygulanmış ve tolere edilen doz saptandıktan sonra 2 hafta süreyle bu doz uygulanmıştır (50-200mg). İdame fazında ise her vizitte 50 mg artırılıp 300 mg’a ulaşılmış ve 300/mg gün 24 ay boyunca verilmiş. 24 ayın sonunda eliminasyon ve yükleme testi yapılmıştır.

Tablo 3. Yumurta ile OIT için modifiye rush protokolü

Doz	Yumurta beyazı tozu(mg)
1.	0.1
2.	0.2
3.	0.4
4.	0.8
5.	1.5
6.	3
7.	6
8.	12
9.	25
10.	50
11.	100
12.	200

Son yıllarda pişmiş yumurta beyazını sıvı içinde saklayarak OIT uygulayan protokoller de gündeme gelmiştir. Bu protokolde İlk 2 gün hospitalize edilip rush OİT uygulanmaktadır (291).

Hastanede

- 90 derecede 10 dk kaynatılmış yumurta beyazı ile 0.12 gr ile başlanır. Sonra 0.24, 0.48, 0.96 ve 1.9 gr verilir.100 ml sinde 8.3 gr yumurta beyazı proteini içeren pastörize sıvı kullanılır.
- İlk gün saat başı verilir. 0.1 mL (1%100 dilüsyon: 0.083 EW protein), 0.2, 0.3...0.5 ,1. 1.5 mL.
- 2. gün:1%10 dilüsyon 0.2...1.5 mL
- 3. gün dilüe etmeden 0.4 Ml verip eve gönderilir.

Evde

- Aynı dozu bir hafta uygulanır.
- Haftada bir poliklinikte doz arttırılır.
- 0.5 mL,0.7mL,1mL, 1.3mL, 2mL,2.5mL,3.2mL, 4mL,5mL,8mL11mL, 15mL,22mL 30mL ve 1 yumurta
- İdame faz 9 ay sürmektedir.

Yer fıstığı

Besinle OIT'de en çok çalışılan alerjilerden biridir. Özellikle ABD'de bu konu üzerinde son yıllarda pek çok klinik araştırma yapılmaktadır (233, 293, 294). Randomize çok merkezli kontrollü çalışmalarda 12 ay sonra tolere edilebilen yer fıstığı miktarında kontrol grubunda belirgin artış olduğu gösterilmiştir (5000 mg vs 280 mg). Yine başka bir çalışmada 4 yılın sonunda OIT alan grubun 5000 mg yer fıstığı alabildikleri saptanmıştır.

SLİT

Besin alerjisi tedavisine rutin olarak önerilmemektedir. Ancak klinik çalışmalarda desensitizasyon sağladığına dair veriler mevcuttur (286). OIT'de olduğu gibi indüksiyon ve idame fazı mevcuttur ancak daha düşük miktarlarda alerjen (<10mg/gün) uygulanabilir. İlk kez kiwi ile anaflaksi öyküsü olan bir hastaya uygulanmış, 5 yıl süren idame tedavisinden sonra tolerans geliştiği saptanmıştır (295). Daha sonra randomize placebo kontrollü çalışmalar yapılmış ve fındık ve şeftali ile de uygulanmıştır. Fındık alerjisi olan 22 erişkin hastaya 8-12 hafta süreyle uygulanmış ve SLİT uygulana hastaların %50'sinin 20 gr fındığı tolere edebildikleri görülürken, placebo grubunda %9 oranında tolerans gözlenmiştir (296). Şeftali ile yapılan SLİT de 6 aylık tedavi sonunda aktif grubun 3 kat daha fazla miktarda şeftali alabildikleri saptanmıştır (297).

İnek sütü ile de SLİT çalışmaları mevcuttur. Burada çocuklar dil altlarında 2 dakika boyunca ağızlarında bekletmişlerdir. İlk 2 hafta 0.1 ml/gün sonra 1ml/güne ulaşıncaya kadar her 15 günde bir 0.1 ml artırılmış. Toplam 6 ay SLİT verilmiş. SLİT uygulanan grupta 6 ayın sonunda 39-143 ml süt tüketebildikleri bildirilmiştir (298).

SLİT ile başlayıp farklı dozlarda OIT ile devam edilen çalışmalar da vardır. ISA olan 6-17 yaşlarındaki 30 çocuk randomize olarak 3 gruba ayrılmış; ilk gruba SLİT uygulanmış, 2.grup; SLİT+ OIT (1 gr süt prt), 3.grup; SLİT+ OIT (2 gr süt prt), 60 hafta boyunca almışlar (299).Toleransın en iyi SLİT+ OIT (2 gr süt prt) alan grupta olduğu saptanmıştır (Tabo 4).

Yer fıstığı ile de SLİT çalışmaları giderek yaygınlaşmaktadır. Yer fıstığı ile SLİT grubunda %70 oranında başlangıca göre yaklaşık 10 kat daha fazla yer fıstığı tolere edebildikleri bildirilmiştir (300, 301).

ISA ve yer fıstığı alerjilerinde SLİT uygulanabilir ancak etkinliği OIT'ye göre daha azdır. Yan etkiler ise OIT'ye göre daha azdır (298-301)(23-26).

EPIT

EDS (Epikutanöz delivery system) aracılığı ile haftada belirli aralıklarla 48 saat süreyle alerjen verilmesi esasına dayanır. İnterskapular alana uygulanır. İnek sütü alerjisinde etkili olduğuna dair sınırlı çalışmalar vardır (117).

Bunun dışında son yıllarda yer fıstığı ile de EPIT çalışmaları gündeme gelmiştir. Randomize,placebo kontrollü bir çalışmada 80 yer fıstığı ile EPIT alan, 20 kontrol)çalışmada çocuklara 250 mcg, adölesan ve erişkinlere 500 mcg yer fıstığı 2 hafta süreyle epikutanöz yolla verilmiştir. Aktif grupta 2 hastada, control grubunda da 1 hastada yan etki saptanmıştır (302). Bu konu ile ilgili çalışmalar devam etmektedir ve uzun dönem sonuçları henüz bildirilmemiştir.

Etkinlik

Besinlerde immünoterapi etkinliğini göstermek bazı zorluklar içermektedir. Bu konuda çalışmalar sınırlıdır, geniş seriler yoktur, kontrollü çalışmalar azdır, farklı yaş gruplarında çalışmalar yetersizdir ve standart alerjen yoktur.

Kontrollü çalışmalar tam tolerans gelişen hastaların ortalama 150 ml süt tüketebildiklerini ve relatif yararın 10 olduğunu (Kontrol grubuna göre 10 kat fazla süt ve süt ürünü alabiliyorlar), parsiyel tolerans gelişen hastaların minimum 5 ml fakat <150 ml süt alabildiklerini ve relatif yararın 5.3 olduğunu bildirmektedir. Gözlemsel çalışmalarda ise relatif yararın 4 civarında

olduğu bildirilmiştir (303). İmmünoterapinin etkinliğini gösteren çalışmalar Tablo 4'de özetlenmiştir (285).

Tablo 4: Besinlerde immünoterapi sonuçları (285) nolu kaynaktan alınmıştır)

	Çalışma örneklem	yöntemi/	Alerjen	OIT süresi	Tolerans gelişimi
Buchanan ark.2007	ve Açık n=7		Yumurta(300mg yumurta tozu)	2 yıl	2/7(%29)
Vickery ark.2010	ve Açık n=6		Yumurta(3.6 gr yumurta proteini)	Median 33 ay (18-50 ay)	6/6(%100)
Blumchen 2010	ve ark N=23	Başlangıçta DBPCFC	Yer fıstığı (125-500 mg)	2-22 ay	4/23(%17)
Staden 2007	ve ark. Randomize kontrollü OIT(n=25) Eliminasyon(n=20)		Süt (8.gr süt proteini) Yumurta (2.8gr yumurta proteini)	Median 21 ay (11-59 ay)	9/25(%36) OIT 7/20(%35) plasebo
Burks ark.2012	ve Randomize kontrollü OIT(n=40) Plasebo(n=15)		Yumurta (2 gr yumurta proteini)	22 ay	11/40(%28) OIT %0 plasebo
Keet ve ark.2012	Randomize kontrollü SLiT(n=10) SLiT/OIT 1g(n=10) SLiT/OIT 2g(n=10)		İnek sütü SLiT; 7mg süt prt. SLiT/OIT;1g süt prt. SLiT/OIT;2g süt prt.	SLiT; median 58 hafta (56-62 hafta) SLiT/OIT; median 75 hafta (68-89 hafta)	1/10(%10);SLiT 3/10(%30);SLiT/OIT 1g 5/10(%50)SLiT/OIT 2g

Yan etkiler

İmmünoterapi sırasında diğer IT protokollerinde olduğu gibi lokal ve sistemik yan etkiler görülebilmektedir (234, 291, 303). Ancak besin IT’de GIS’e AİT yan etkiler daha fazla görülebilmektedir. Besin IT’de yan etkilerin relatif riski Tablo 5’de verilmiştir (303). Besinlerle uygulanan OIT sonrasında özellikle son yıllarda eozinofilik ösefajit olgularının sık görüldüğünü bildiren yayınlar mevcuttur (304, 305).

Farklı IT yöntemlerinin karşılaştırılması da Tablo 6’da özetlenmiştir.

Tablo 5. Besin IT’de yan etkilerin relatif riski

Yan etkiler	Relatif Risk
Lokal reaksiyonlar(%16)	34.4
Hafif sistemik reaksiyonlar	
▪ Generalize eritem/ürtiker	12.1
▪ GIS bulguları	16.6
▪ Solunum sistemi bulguları	15.5
Ağır sistemik reaksiyonlar	
▪ Astım atağı	3.8
▪ Oral steroid gereken reaksiyon	11.3
▪ Adrenalin gerek reaksiyon	5.8

Tablo 6. Besin alerjilerinde farklı IT yöntemlerinin karşılaştırılması ((286) nolu kaynaktan alınmıştır)

	OIT	SLİT	EPIT
Günlük doz(prt)	300-4000 mg	2-7 mg	50-500mcg
Yan etki	GIS,oral (enfeksiyon, ateş,egzersiz varsa sistemik)	Oral Faringeal(Lokal)	Deri(Lokal)
Desensitizasyon	Etkili	Orta derecede etkili	Çalışmalar devam ediyor
Uzun süreli tolerans	Değişken	Çalışmalar devam ediyor	Bilinmiyor
İmmun modülasyon	Anlamlı	Var	Farede var, insanlarda çalışmalar devam ediyor

İmmunoterapi ve omalizumab

Farklı besinlerle yapılan OIT ve SLİT çalışmalarında anaflaksi riskini azaltmak ve idame doza daha hızlı geçmek amacıyla immünoterapiyle birlikte antiIgE (omalizumab) kullanımının etkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle ISA ve yer fıstığı alerjisinde birlikte kullanımın oldukça yararlı olabileceği düşünülmektedir (306, 307).

Isıtılmış besinlerle immünoterapi

Isıtma besin proteinlerinin yapısını değiştirebilmektedir. Yumurta ve süt proteinleri yüksek ısı ile IgE' ye bağlanabilen iki farklı epitop veya komponent içerirler.

- Sekans epitopları; ısıya relatif olarak dayanıklı “stabil”
- Konformasyonel epitoplar; ısıya dayanıksız “labil”

Süt ve yumurta proteinlerinin alerji yaratan epitopları yüksek ısıda (yaklaşık 160 derecede 30 dk) denatüre edilerek ile alerjeniteleri azaltılabilir. Bu bilgiler ışığında süt ve yumurta için giderek artan sıklıkta ısıtılmış proteinlerle oral tolerans indüksiyonu çalışılmaya başlamıştır. Bu konuda ilk çalışmalar Nowak ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (308). Başlangıçta fırınlanmış sütü alabilenlerin normal süte tolerans gelişimi daha fazla bulunduğu ve fırınlanmış sütün diyeteye eklenmesinin oral toleransı indükleyerek zamanla inek sütüne toleransın gelişebileceğini bildirmişlerdir. Diyeteye fırınlanmış süt (kek, kurabiye vs) eklenmesinin pişmemiş süte toleransı indükleyebildiği gösterilmiştir (308, 309). Ancak burada kullanılacak miktar bir kek veya kurabiyede 40 ml'yi geçmeyecek şekilde olmalıdır. Bir başka çalışmada da inek sütüne reaksiyonu olan 15 hasta çalışmaya alınmış. Daha önce inek sütü ile OİT yapıp başarısız olunan 4 yaş altındaki bu hastalara 180 derecede 30 dk ısıtılmış süt ,tolere edilebilen minimum miktardan başlanıp ayda %50 arttırılarak verilmiş ve 3 hastanın (%21) hedeflenen 1.3 gr/gün süt proteinini tolere edebildikleri gösterilmiştir.Başlangıç ve 12. ayda bazofil reaktivitesine bakılmış. Başarılı olan bu 3 çocuğun 1 yıl sonunda CD203c ekspresyonu belirgin olarak düşme saptanmıştır (310).

Yumurta alerjili çocukların % 70 oranında yüksek ısıda muamele edilmiş yumurtayı tolere edebildiği bildirilmiştir. Isıtılmış yumurtanın daha iyi tolere edildiği ve oral toleransı indüklediği gösterilmiştir (309, 311). Ancak hangi hastada olabileceği öngörülememektedir

Isıtılmış proteinlerle yapılan OIT’de problemler

OİT ile verilen alerjen miktarı sabitlenememektedir. Çünkü OIT hastanede yada ofiste başlayıp evde aileler tarafından sürdürülür. Ayrıca hazır ürünlerde ve evde hazırlananlarda standardizasyon yoktur/zordur. Isıtılmış yumurta ile ısıtılmamış olana göre az da olsa de OIT eozinofilik ösefajit görülebildiği bildirilmiştir (311). Aileler herşeye rağmen bu yan etkileri göze alabilmektedir. Ancak OİT’nin gerçek oral toleransı geciktirip geciktirmediği henüz tam olarak bilinmemektedir.

Bileşene Dayalı Tanı

Bileşene dayalı tanı (BDT), saflaştırılmış doğal ya da rekombinant allerjenler kullanarak bir hastanın allerjik duyarlanmasını moleküler düzeyde belirlemeyi sağlayan bir tanı yöntemidir. Teknolojideki gelişmeler ile son yıllarda temel besin allerjenlerinin epitoplari (antikor bağlanma bölgesi) belirlenmiş ve spesifik IgE’nin besindeki bağlanma bölgesi saptanmıştır. Bu gelişmeler sonucunda BDT allerji tanısında ve prognozun belirlenmesinde doğruluk oranını arttırmıştır. BDT’nin en önemli katkılarından biri gerçek duyarlanmayı çapraz reaksiyona bağlı olan duyarlanmadan ayırabilmesidir. Diğer önemli bir katkısı, şiddetli sistemik ya da hafif lokal reaksiyonları ayırtedebilmesidir. klinisyene sistemik ya da lokal reaksiyon riskini değerlendirme sürecinde yardımcı olur. Labil allerjenler oral semptom gibi lokal reaksiyonlar ile ilişkilidir ve pişirilmiş gıdalar genellikle tolere edilir. Buna karşılık stabil allerjenler lokal reaksiyonlara ek olarak şiddetli sistemik reaksiyonları (anaflaksi gibi) tetiklerler. Bir grup protein örneğın fıstıkta *Ara h2* ve fıındıkta *Cor A9* şiddetli allerjik reaksiyon ile ilişkili iken diğer allerjenler klinik oluşturmadan sadece sensitizasyona neden olurlar. Buğdayda omega-5-gliadin çocuklarda ani allerjik reaksiyon ve erişkinlerde egzersiz ile tetiklenen sistemik reaksiyonlar ile ilişkilidir, Yumurta beyazının komponentlerine spesifik IgE ölçümü yumurta allerjisinin klinik seyri konusunda fikir verir. Yumurta akındaki dominant allerjen olan ovomucoid spesifik IgE persistan yumurta akı allerjisi ile ilişkilendirilmiştir. Ovalbumin yumurta akında en yüksek miktardaki molekül olup ısıya duyarlıdır. Bu nedenle ovalbumin spesifik IgE pozitif olan hastalar pişirilmiş yumurtayı tolere edebilirler.

Sütteki major allerjen caseindir. Isıyla denatüre olan Whey proteinlerinin aksine sütteki casein ısıya dayanıklıdır ve yüksek ısıya rağmen allerjenisitesini korur. Bu nedenle süt

allerjisi tanısında performansı yüksektir. Bir cohortta casein spesifik IgE'nin fırınlanmış süte reaktiviteyi doğru tahmin etme oranı süt spesifik IgE ve betalaktoglobulin spesifik IgE'ye göre daha yüksek bulunmuştur. Aynı cohortta casein spesifik IgE 20.2kU/L' nin üzerinde ise fırınlanmış süt ile besin yükleme testinde reaksiyon gelişme riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (312-314).

Bileşene dayalı tanı ile lokal ve sistemik reaksiyonların şiddeti, prognozun öngörülmesi yanında OIT'nin başarısı öngörülebilir. Örneğin kazein spesifik IgE veya ovomukoid spesifik IgE düzeyleri OIT'nin başarısını etkilemektedir (315, 316).

ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİDE ÖZEL DURUMLAR

İmmünoterapi ve Otoimmün hastalıklar

- *Allerjen spesifik immünoterapi (AİT) uygulaması otoimmün hastalıklarda remisyonunda relatif ve aktif hastalıklarda mutlak kontrendikasyondur (Kanıt düzeyi D).*

Geçmişte otoimmün hastalıklarda AİT'nin güvenliği konusunda kaygılar bulunsa da bu hasta grubunda zararlı olduğuna dair kesin kanıt yoktur (14). Otoimmün hastalıklı kişilerde AİT'nin risklerini tanımlayan kontrollü bir çalışma yayınlanmamıştır. Altta yatan hastalıkta kötüleşme ile ilgili endişeler daha çok kuramsaldır. Ayrıca otoimmün hastalıklarda AİT'nin etkinliği veya artmış yan etkiler ile ilişkili olup olmadığına dair kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

- *AİT'nin otoimmün hastalıklara neden olduğuna ilişkin kanıt yoktur.*

Ev tozu akarı veya polen AİT sonrası hastaların 20 yıl izlendiği gözlemsel vaka-kontrol çalışmasında otoimmün hastalık prevalansında gruplar arasında fark saptanmamıştır (317). Danimarka'da yapılan başka bir araştırmada, on yıllık gözlem süresinde AİT ve konvansiyonel ilaç tedavisi alan hastalar karşılaştırıldığında AİT'nin azalmış otoimmün hastalık (HR, 0.86; 95% CI, 0.74-0.99), mortalite (HR, 0.71; 95% CI, 0.62-0.81) ve iskemik kalp hastalığı (HR, 0.88; 95% CI, 0.73-1.05) riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (318). Literatürde vaka raporları şeklinde AİT başlanması ile romatoid artrit (319), vaskülit (320), Sjögren sendromu (321), multiple sklerozis (322) gelişen durumlar bildirilmiştir. Sadece romatoid artrit gelişen vakanın tedavi öncesi ve sonrası serumunda otoimmün belirteçler karşılaştırılmış; romatoid faktör ve antisiklik sitrilüne peptid antikorunda pozitifleşme saptanmıştır (319).

İmmünoterapi ve İmmün yetmezlikler

- *AİT, HIV enfeksiyonununda relatif kontrendikasyondur, tedaviye hasta durumuna göre karar verilmelidir (Kanıt düzeyi D).*

HIV enfekte hastalarda AİT kullanımına ilişkin kontrollü çalışma yoktur. Vaka raporları şeklinde yayınlar vardır. AİT uygulanan çoklu aeroallerjen duyarlılığı bulunan 3 HIV hastasında ciddi yan etki gözlenmemiş, yoğun anti-retroviral tedavi almayan bir hastada başlangıçta virüs yükünde artma daha sonra azalma gözlenmiştir (323). Başlangıçta immünizasyonun antijene özgül hafıza hücrelerini artıracığına ve viral proliferasyon ve T hücre yanıtı artışı ile sonuçlanacağına dair görüşler ortaya atılmıştır (324). HIV enfekte hastalarda AİT, semptom skorlarında azalmaya neden olmuş ve etkin bulunmuştur.

- *Literatürdeki vaka raporları yoğun anti-retroviral tedavi alan hastaları kapsamaktadır. Tedavi almayan hastalarda AİT'nin güvenilirliğine ilişkin veri bulunmamaktadır ve bu grup hastada mutlak kontrendikedir (NR).*
- *Primer immün yetmezliklerde AİT relatif kontrendikasyondur ve AİT kararı bireysel olarak verilmelidir (NR).*

İngiliz İT kılavuzunda primer immün yetmezliklerde aeroallerjen IT kontraendikasyon, venom IT endikasyon olarak belirtilmiştir (325). Primer immün yetmezliklerde veya immün supresif ilaç kullanımında AİT'nin etkinliğine ilişkin veri yoktur. Bununla birlikte, AİT'nin etki mekanizmasını negatif etkileyebileceği düşünülebilir. Selektif IgA eksikliği gibi hastanın hayatını ciddi şekilde etkilemeyen primer immün yetmezliklerde AİT hasta tanı almadan muhtemelen uygulanmakta ve sorun olmamaktadır (51).

İmmünoterapi ve Gebelik

- *Gebelikte AİT başlamak kontrendikedir. Gerekli önlemler alınarak, iyi tolere edilen AİT'ye gebelikte devam etmek önerilir (**Kanıt düzeyi D**).*

Gebelikte AİT'nin yarar ve potansiyel riskleri değerlendirilmelidir. AİT gebelikte başlatılmaz çünkü anafilaksi gibi sistemik reaksiyonlar plasental vazokonstriksiyon, uterin kontraksiyonlar, spontan abortus, erken doğum veya fetal hipoksi ile sonuçlanabilir (239, 326). AİT'nin doz artımı sırasında gebelik oluşursa ve hastanın aldığı doz tedavi dozu değil ise AİT'nin bırakılması önerilir (14).

Venom anafilaksisi önlenebilir bir anafilaksi şeklidir. Venom IT almamış hamile kadınlarda arı sokmasına bağlı anafilaksi riski %3-5 olarak hesaplanmıştır. Gebelikte venom IT'sinin güvenilirliğini değerlendiren bir çalışmada VIT alan 26 kadının 43 hamileliği incelenmiş; gebeliğin erken döneminde bir hastada arı sokmasına bağlı anafilaksi gelişmiş fakat gebelik sağlıklı olarak sonlanmıştır. İki hastada VIT bağlı hafif reaksiyon olmuştur (242).

Gebelikte AİT kullanımı ile prematürite, fetal anomali veya yan etki riskinde artış saptanmamıştır. Gebelikte AİT alan 81 hasta, almayı reddeden 60 gebe ile karşılaştırıldığında abortus, prematür doğum ve toksemi daha az sıklıkta bildirilmiştir (327). Gebelikte sublingual AİT'si alan gebeler, farmakoterapi alanlar ile kıyaslandığında abortus, perinatal mortalite ve konjenital malformasyonlar açısından fark gösterilmemiştir (237).

İmmünoterapi ve Kardiyovasküler Hastalıklar

- *Risk ve yarar değerlendirmelerine göre venom immünoterapisi için kardiyovasküler hastalıklar bir kontrendikasyon oluşturmamaktadır. Fakat inhalan alerjenlerle olan immünoterapi relatif kontrendikasyondur (**Kanıt düzeyi D**)..*

Koroner arter hastalığı olan ve kardiyak aritmi hastalarında allerjen immünoterapiye bağlı artmış yan etkilere veya acil tedavi gereksinimine yönelik bir veri bulunmamaktadır.

Yaklaşık 10 yıllık gözlemsel verilere dayanarak subkütan immünoterapi alanlarda klasik antihistamin ve nazal steroid tedavisi alanlara göre daha düşük oranda iskemik kalp hastalığı ve myokard enfarktüsü görüldüğü bildirilmiştir (318).

Mortalite çalışmalarında özellikle yaşlı hastalarda Hymenoptera venom allerjisi ve kardiyovasküler hastalık varlığı durumunda, arı sokmasına bağlı ölüm riskinin yüksek olduğu ve bu nedenle aeroallerjenlerle ilişkili allerjilerin tersine bu hastalara immünoterapi yapılmasının uygun olacağı düşünülmektedir (318, 328). Hastalar immünoterapiye başlanmadan önce kardiyovasküler hastalığın durumu, tedavisinde kullanılan ilaçlar ve anafilaksi gelişmesi durumunda yapılacaklar ile ilgili olarak kardiyoloji uzmanı ile birlikte değerlendirilmeli ve buna göre tedavi planı yapılmalıdır.

Beta-Bloker, ACE inhibitörü ve MAO inhibitörü kullanımında immünoterapi

- *Beta-bloker kullanımının gerekli olduğu ve güvenli bir alternatif ilaç olmadığı durumlarda hastalarda risk/yarar analizi yapılmalı ve buna göre karar verilmelidir. Buna göre venom immünoterapisi için bir kontrendikasyon bulunmamaktadır ama inhalan alerjenlerle yapılan immünoterapi için beta-bloker kullanımı relatif kontrendikasyondur (**C**).*
- *İnhalan alerjenlerle yapılan immünoterapide ACE inhibitörlerinin kullanımında bir kontrendikasyon yoktur. Fakat venom immünoterapisi alan hastalarda tedavi başarısızlığı ve şiddetli anafilaksi riski ile ilişkili olabileceğinden mümkünse bu ilaçlar güvenli bir alternatifle değiştirilmelidir (**C**).*
- *MAO inhibitörleri allerjen immünoterapisi için bir kontrendikasyon oluşturmaz. Ama bu hastalarda epinefrin kullanılırken ilaç etkileşimi açısından dikkatli olunmalıdır (**D**).*

Beta blokajı epinefrin ve izoproterenolün farmakolojik etkilerini bloke eder ve tedavide etkinlik için 80 kata kadar yüksek dozlar gerekli olabilir (329). Bu durumda anafilaksi tedavisi etkisiz

kalabilir ve istenmeyen alfa adrenerjik ve vagotonik etkiler ortaya çıkabilir (330). Bu etkiler artmış mediyatör salınımı, bronkokonstriksiyon ve bradikardi gelişimine neden olur (330, 331).

Yapılan 2 farklı çalışmada venom immünoterapisi alan hastalarda β -bloker kullanımının sistemik reaksiyon riskini artırmadığı ve oluşan reaksiyonların da kullanmayanlara göre daha şiddetli olmadığı sonucuna varılmıştır (254, 257). Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi'nin yaptığı gözlemsel bir çalışmada da β -bloker kullanımı şiddetli venom anafilaksisi için bir risk faktörü olarak bulunmamıştır (332). Fakat yapılan başka bir çalışmada β -bloker kullanımı ağır anafilaksi için bir risk faktörü değilken, 3 veya daha fazla organ sistemi tutulumu ve hastaneye yatış endikasyonu açısından bir risk faktörü olarak bulunmuştur (328).

Renin angiotensin sistemi anafilakside oluşan kompensatuar fizyolojik cevabın bir parçasıdır. Bu nedenle ACE inhibitörleri anafilaksi tedavisi sırasında etkili bir cevabın ortaya çıkmasını baskılayabilir. Ayrıca renin angiotensin sisteminin azalmış aktivitesinin yetersiz anafilaksi cevabına neden olduğu bilinmektedir (333, 334).

Venom immünoterapisi alan 680 hastada yapılan bir çalışmada doz artırımı aşamasında immünoterapiye bağlı yan etkilerde ACE inhibitörleri bir risk faktörü olarak bulunmamıştır (257). Bu bulgu daha sonra yapılan bir başka gözlemsel çalışma ile de desteklenmiştir(258). Farklı bir çalışmada ise ACE inhibitörlerinin venom immünoterapinin etkinliğini azalttığı gösterilmiştir (275)..

ACE inhibitörlerinin daha şiddetli bir anafilaksi riskini artırıp artırmadığı halen bir tartışma konusudur. Gözlemsel olarak yapılan bir çalışmada venom allerjisi olan ve immünoterapi almayan hastalarda ACE inhibitörlerinin kullanılmasının şiddetli anafilaksi riskini 2.66 kat arttırdığı gösterilmiştir (332). Çeşitli nedenlerle anafilaksi geçiren hastalarda yapılan bir çalışmada da hastane yatışı ve çoklu organ tutulumu için ACE inhibitörü kullanımı bir risk faktörü olarak bulunmuştur (328).

Monoamin oksidaz inhibitörlerinin kullanımı günümüzde giderek azalsa da sempatomimetik ilaçlarla olan etkileşimleri olması nedeni ile anafilaksi tedavisi sırasında dikkate alınması ve sorgulanması gereken ilaçlardır. Bu ilaçlar sempatomimetik ilaçların yıkımını engeller ve özellikle de geri dönüşümsüz MAO inhibitörleri anafilaksi tedavisinde kullanılan epinefrinin etkisini artırarak şiddetli hipertansiyon ve taşikardi ile sonuçlanabilir (335). Bu etki geri dönüşümlü MAO inhibitörleri ile daha az olasılıkla oluşur (335). MAOI tedavisi alan hastalarda epinefrinin dikkatle kullanılması önerilir (**D**).

İmmünoterapi ve Malignite

- *Malign neoplaziler immünoterapi için mutlak bir kontrendikasyon oluşturur. Fakat yüksek riskli venom allerjisi olan hastalarda immünoterapi önerilir (D).*

Bazı rehberlerde klinik olarak ortaya çıkmış olan malign tümörler mutlak kontrendikasyon olarak belirtilirken diğerlerinde bu durum açık değildir (14, 15, 336). Bu hasta grubunda immünoterapinin etkinliği ve yan etkileri konusunda yapılmış çalışma yoktur. Hastalığın immünoterapi nedeni ile ağırlaşacağına yönelik varsayımlar tamamen teorik temele ve kanser ile immünoterapi uygulamasının immün sistem üzerinde yol açabileceği değişikliklerin tam olarak bilinmemesine bağlıdır (337).

Yüksek riskli venom alerjik hastalarda, Hymenoptera sokmasına bağlı ölümcül bir reaksiyon gelişmesini önlemek amacı ile venom immünoterapi önerilmektedir.

Beş Yaş Altı Çocuklarda İmmünoterapi

- *Allerjen immünoterapisi 0-2 yaş grubu için bir tedavi seçeneği değildir. 2-5 yaş grubu için ise yeterli veri bulunmamaktadır. Günümüzde 2-5 yaş relatif kontrendike kabul edilmektedir. Sınırlı sayıda hasta için yarar maliyet analizi yapılarak uygulanması düşünülebilir (D).*

Beş yaş altı çocuklarda allerjen immünoterapisinin etkin olduğunu gösteren çalışmalar sınırlı sayıdadır. Sublingual immünoterapinin etkinliğini değerlendiren bir meta-analizde alerjik rinitli ve astımlı çocuklarda 3-18 yaşları arasında bu tedavinin etkili olduğu gösterilmiştir (165).

Ev tozu akarı allerjisi olan 2-5 yaşları arasındaki çocukların sublingual immünoterapi uygulanarak değerlendirildiği bir çalışmada sadece hafif ve orta derecede lokal yan etkiler bildirilmiş (338); sublingual immünoterapinin <5 yaş ve ≥5 yaş çocuklarda kullanımının karşılaştırıldığı çalışmalarda güvenlik açısından iki grup arasında bir fark bulunmamıştır (339, 340).

Sublingual immünoterapi (SLİT) güvenliğinin, ortalama yaşları 3 olan alerjik rinokonjunktivit ve/veya astımı olan çocuklarda değerlendirildiği bir çalışmada 0.071/1000 oranında yan etki bildirilmiş; çocuklardan ikisinde karın ağrısı gelişmiş; biri spontan düzelerken diğerinde doz ayarlaması yapıldıktan sonra bulgular kaybolmuştur (340). Bir diğer çalışmada da yine SLİT alan <5 yaş çocuklarda %5.6 oranında gastrointestinal yan etkiler ve ağızda kaşıntı bildirilmiştir (339).

Subkütan immünoterapi (SKİT) alan ve yaşları 8 ay ile 59 ay arasında değişen 239 çocukta yapılan bir çalışmada 6689 enjeksiyon yapılmış ve tek bir sistemik geç reaksiyon 3 yaşındaki bir çocukta gözlenmiştir (204).

Bir başka çalışmada 22 okul öncesi çocuğa ev tozu akarı duyarlılığı ve astım nedeni ile SKİT uygulanmış, 7'inde hafif bronkospazm gelişmiş ancak tedaviye devam edilebilmiştir (341).

İki yaşında hastalara venom immünoterapisi verildiğine dair yayınlar bulunmaktadır. Ama bu konuda veriler yetersizdir (342).

ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİSİNDE İZLEM VE TEDAVİ SÜRESİ

Allerjen İmmünoterapide İzlem ve Klinik Etkinin Değerlendirilmesi

Randomize kontrollü araştırmalarda immünoterapinin klinik etkinliğinin değerlendirilmesi semptom ve ilaç skorları ile yapılmıştır (17, 343). Tablo 1' de semptomların skorlanmasında kullanılan puan dağılımı, Tablo 2'de ilaç skorlaması örnekleri verilmiştir. İmmünoterapi uygulanan hastaların izleminde günlük/aylık olarak kayıt tutulur. Özellikle izleminde immünoterapinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kombine semptom ve ilaç skorları en iyi gösterge olarak önerilmektedir. Klinik pratiğimizde görsel analog skalası da kullanılmaktadır. Bu skalada 0 cm; semptom yok, 10 cm; çok ağır semptomu göstermektedir. Erişkinlerde bu skor sistemi klinikle uyumlu olmasına rağmen çocuklarda kullanılmamıştır (12, 14, 17, 179).

İzleminde semptomların olmadığı gün sayısı veya ağır semptomlu gün sayısının kaydedilmesi de pratik olarak takipte kullanılabilir.

İmmünoterapide etkinlik takibinin deri testi ile yapılması önerilmez (**Kanıt A**).

Bazı araştırmalarda klinik bulgular ile birlikte bronş hiperreaktivitesinde düzelmenin saptanması immünoterapinin etkin olduğunun göstergesi olarak yorumlanmıştır. Allerjen provokasyon testlerinde saptanan düzelme immünoterapinin etkili olduğunu gösteren önemli bir gösterge olsa da, izleminde kullanılması pratik değildir (12, 14).

Klinik etkinlik değerlendirmesinde hastalığa spesifik yaşam kalite testleri de çalışmalarda kullanılmıştır. Allerjik rinitte (RQLO) ve astımda (AQLO) Türkçe validasyonu yapılmış yaşam kalite anketlerindeki skorlarda değişme immünoterapiye yanıtı değerlendirmek amacı ile izleminde kullanılabilir.

Günümüzde inhalan alerjenlerle başarılı immünoterapi sonrası oluşan immünolojik değişiklikler bilinse de, immünoterapinin etkinliği, uygulama süresi, tedavi sonlandırıldıktan sonra nüks olasılığını belirleyecek spesifik bir test ya da bir belirleyici henüz bulunamamıştır **(Kanıt D)**.

Alerjen İmmünoterapi Süresi

İmmünoterapi uygulanan hastada immünoterapinin etkisi 6-12 ayda bir değerlendirilmelidir **(Kanıt D)**. Tüm kronik hastalıkların tedavisinde olduğu gibi alerjik hastalıklarda immünoterapiye uyum sorunu ile sık karşılaşılmaktadır. Tedaviye uyum bozukluğu göstereceği düşünülen hastada immünoterapi başlanmamalıdır. Çünkü tedavi düzenli uygulandığında ancak başarılı sonuç alınmaktadır (17, 343).

Bir yıl süre ile idame doz uygulanan hastada alerjik semptomlar üzerinde hiç olumlu etki görülmediyse immünoterapinin kesilmesine karar verilebilir. Günümüzde tedavi süresi hala tartışılmakla beraber rehberlerde önerilen, immünoterapinin alerjik hastalığın doğal seyri üzerindeki etkisinin görülmesinde birbirini izleyen en az 3 yıl düzenli uygulamanın gerekli olduğudur. İnhalan alerjenlerle alerjik rinit ve astımlı hastalarda SKİT veya SLİT için en az 3 yıl tedavi önerilmektedir. Fakat uzun süreli kontrollü çalışmalar SLİT için 3 yıl sürenin uzun süreli koruyucu etkisi için yeterli olamayacağını düşündürmüştür (12, 14, 17).

Tedavi ile sonuç alınan hastalarda immünoterapi kesildikten sonra remisyon uzun süreli olabileceği gibi, bazı hastalarda da alerjik semptomlar hemen nüksedebilir **(Kanıt B)**. İmmünoterapi 3 yıl uygulandıktan sonra iyi yanıt alınmış hastada devam edilmesinin gerekli olduğu düşünüldüğünde sürenin 3 yıldan daha uzun olabileceği de bildirilmiştir. İmmünoterapiyi sonlandırmak veya devam etmeye karar vermek hastaya göre değişiklik gösterir (12).

Venom immünoterapisinde başarılı sonuç için sürenin en az 5 yıl olması önerilir **(Kanıt C)**.

Tablo 1. Skorlanan semptomlar

Rinokonjunktivit semptomları	Astım semptomları
Burunda kaşıntı	Nefes darlığı
Hapşırık	Öksürük
Burun akıntısı	Hırıltılı solunum
Burun tıkanıklığı	
Gözlerde kaşıntı	
Gözlerde kızarıklık	
Gözlerde sulanma	

Semptomlar skorlanırken 0; semptom yok 1; Hafif 2; orta 3; ağır semptom şeklinde puanlanır

Total Günlük Semptom Skoru (gSS): En fazla 0-3 (örn 18 skor 6 semptomla bölünerek Maksimum Günlük Semptom Skoru; 3 olarak hesaplanır)

Rinit ve astım için global semptom skoru da kullanılmaktadır.

Tablo 2. İlaç skorlaması

İlaç alımı yok	0
Oral veya topikal nonsedatif antihistaminik	1
İnhale Salbutamol(1 puf)	1
Nazal kortikosteroid(1 puf)	2
Lökotrien reseptör antagonisti	2
İnhale steroid	2
Kombine inhale steroid ve uzun etkili beta 2 agonist	3
Oral kortikosteroid (5 mg)	4

Total Günlük İlaç Skoru (gİS) : 0-3 En fazla skor 3

Kombine Semptom-İlaç Skoru: KSİS= gSS (0-3)+ gİS (0-3) = 0-6

ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİSİNDE GÜVENLİK VE YAN ETKİLER, YÖNETİM ESASLARI

Uzman merkezlerde, uzman hekimler tarafından uygun koşullarda yapıldığı takdirde oldukça emniyetli bir tedavi yöntemi olan allerjen spesifik immünoterapi'ye (AİT) bağlı istenmeyen reaksiyonlar, lokal (LR) ve sistemik (SR) olarak iki ana başlıkta incelenmektedir.

Lokal reaksiyon

İmmünoterapi enjeksiyonu sonrası genellikle 30-45 dakika içerisinde enjeksiyon alanında gelişen 10 cm yi aşan şişlik (endurasyon), kızarıklık şeklinde kendini gösteren reaksiyonlar, lokal reaksiyon olarak tanımlanır.

Lokal reaksiyonlar hakkında, sistemik reaksiyonlarda olduğu gibi evrensel bir derecelendirme sistemi yoktur. İmmünoterapi güvenliği hakkında yapılan çalışmalara bakıldığında, çalışmacıların ortaya çıkan reaksiyonu, büyüklüğüne göre geniş ve küçük lokal reaksiyon olarak tanımladıkları görülmektedir (344-347) (C).

Lokal reaksiyonların sıklığı, değişik çalışmalarda %5.2-%82 arasında bulunmuştur (347, 348). Hastanın duyarlılık derecesi, kullanılan allerjen ekstresinin özellikleri, uygulama mevsimi, enjeksiyon tekniği ve uygulayıcıya dair pek çok özelliğe bağlı olarak lokal reaksiyon sıklığı değişebilir.

Genellikle kendiliğinden ve tedavisiz düzelen lokal reaksiyonlar, sonraki AİT enjeksiyonlarında gelişebilecek sistemik veya lokal reaksiyonların habercisi olup olmadıkları yönünde soru işaretine neden olurlar. Geniş ya da küçük lokal reaksiyonların (çocuk hastada hastanın avuç içinden daha küçük veya daha büyük çapta) sonraki enjeksiyonlardaki lokal reaksiyon riski üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, lokal reaksiyon varlığının, sonraki enjeksiyonda lokal reaksiyon gelişiminin habercisi olmadığı gösterilmiştir (349). (C)

Lokal reaksiyonlar hakkında diğer bir akla gelen soru işareti de sonraki AİT enjeksiyonundaki olası sistemik reaksiyon riski üzerindeki rolüne dairdir. Bu soruya yönelik yapılan çalışmalarda, lokal reaksiyonun bir sonraki enjeksiyonda sistemik reaksiyonu işaret etmediği gösterilmekle birlikte, sık geniş lokal reaksiyon yaşayan ve tekrarlayan lokal reaksiyonları olan hastalarda, sonraki enjeksiyonlarda sistemik reaksiyon riskinin artmış olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (346-348, 350). (C)

Sistemik reaksiyon

Subkutan immünoterapiye bağlı gelişen sistemik reaksiyonlar, neden oldukları klinik tablolara göre son olarak *WAO* (World Allergy Organization) tarafından 2010 yılında sınıflandırılmıştır (351). Bu evreleme sisteminde, sistemik reaksiyonlar 5 basamakta değerlendirilmiştir (Tablo 1).

Tedavi protokolüne (konvansiyonelveya hızlı) göre değişmekle birlikte hastada immünoterapiye bağlı sistemik reaksiyon gelişme riski %1-%34 arasında değişmektedir (14). Ortaya çıkan reaksiyonların büyük bir kısmı ölüme yol açmamakla birlikte yapılan bir çalışmada immünoterapiye bağlı ölüm riskinin yaklaşık olarak 2.5 milyon enjeksiyonda bir olduğu bildirilmiştir (219). Türkiye'den yapılan bir çalışmada, 30 yıl boyunca uygulanan inhalan alerjenlere yönelik subkutan immünoterapi tedavilerinde, ortaya çıkan sistemik reaksiyonların (%9) sadece %23.7'sinin yaşamı tehdit edici nitelikte olduğu görülmüş, immünoterapiye bağlı ölüm gelişmemiştir (347). Diğer bir çalışmada ise, 4 yıllık bir süreçte, inhalan alerjenler ve venomla yapılan farklı doz artışı protokollerinin uygulandığı araştırmada enjeksiyon başına %2.6 oranında istenmeyen yan etki, %1.3/enjeksiyon oranında sistemik reaksiyon (çoğu evre 3) gözlenmiştir. Rush ve cluster gibi hızlı protokoller daha sık SR' na yol açmış, çoğu doz artışı döneminde ve polen ekstresiyle ortaya çıkmış, astımlı hastalar bu açıdan daha riskli bulunmuştur. Gecikmiş SR ise polisensitize hastalarda daha sık saptanmıştır (352). Yukarıda sözü edilen çalışmalara göre oldukça düşük oranda şiddetli sistemik reaksiyona neden olan AİT'in yaşamı tehdit edici reaksiyonlara ve hatta ölüme de yol açabileceği akılda tutulmalıdır.(A)

Anafilaksi gibi yaşamı tehdit edici sistemik reaksiyonlar çoğunlukla enjeksiyon sonrası ilk 30 dakika içerisinde kendini gösterirler (353). Bu nedenle immünoterapi enjeksiyonu sonrası hastayı en az 30 dakika gözlem altında tutmak gereklidir.(C)

İmmünoterapi enjeksiyonundan 30 dakika sonra ortaya çıkan reaksiyonlar ise gecikmiş tip sistemik reaksiyonlar olarak tanımlanır ve çoğunlukla erken dönemdekiler gibi şiddetli değildirler (353, 354), (C).

Enjeksiyon sonrası ortaya çıkan sistemik reaksiyonun düzelmesi sonrası, klinik bulguların 2 - 24 saat içerisinde tekrarlaması, bifazik immünoterapi reaksiyonu olarak tanımlanır (14). Tekrarlayan sistemik reaksiyonun başlangıçtaki tabloya oranla daha az şiddetli olduğu bu durumun, immünoterapi sonrası %23 oranında görülebildiği bildirilmiştir (355), (C). Bifazik reaksiyon için risk faktörü olan ya da bifazik reaksiyonu tahmin etmeye ışık tutan spesifik

başlangıç semptomları yoktur. Diğer taraftan immünoterapiye bağlı bifazik reaksiyon sıklığının kadınlarda ve ilk reaksiyonun tedavisinde 1 dozdan fazla adrenaline ihtiyaç duyulan hastalarda daha sık olduğu görülmüştür (14).

Sistemik reaksiyon gelişimi bakımından risk oluşturan faktörler, rehberde diğer bir bölümde ayrıntılı olarak belirtilmiştir. AİT güvenliğinde özel bir yeri olan, beta bloker ve ACE inhibitörleri kullanan hastalara AİT durumlardan aşağıda bahsedilecektir.

Beta blokerler

Beta bloker ilaçlar, IgE aracılı olan ve olmayan anafilaktik reaksiyonların seyri esnasında mediyatörlerin salınımını artırmalarının yanı sıra mediyatörlerin neden olduğu deri, solunum ve kardiyovasküler sisteme AİT tabloları da daha şiddetli hale getirirler (356). Bu nedenle AİT'e bağlı sistemik reaksiyon yaşayan hastalarda, adrenalin tedavisi de etkisiz olabileceği gibi adrenalin uygulaması, alfa adrenerjik ve vagotonik etkiler gibi beklenmedik durumlara yol açarak kliniği daha da şiddetlendirebilir (357, 358). Diğer bir deyişle beta bloker kullanan hastalarda, AİT' e bağlı sistemik reaksiyonlar, daha sık ve daha şiddetli olmasının yanında reaksiyonun da tedaviye dirençli olması nedeniyle bu hastalar risk altındadırlar (14).(D)

Beta bloker kullanan hastalarda gelişen tedaviye dirençli anafilaksi varlığında, intravenöz glukagon, güçlü kronotropik ve inotropik etkinliği bakımından diğer tedavilere yanıt vermeyen hipotansiyonun düzeltilmesinde tercih edilmelidir (359).(C)

Topikal ve kardiyoselektif beta blokerler, moleküler yapılarının, etki mekanizmalarının veya uygulama yolu farklılığı bakımından daha emniyetli ilaçlar gibi gözükseler de literatürde bu ilaçları kullanan hastalarda, AİT'e bağlı şiddetli anafilaksi olguları yer almaktadır (360, 361).

Tüm bu şartlar göz önüne alındığında beta bloker tedavisi ve AİT uygulamasının birlikteliğinin devamı kararı, hastaya özgü koşullara göre bireyselleştirilmiş şekilde, yarar/zarar dengesi dikkate alınarak verilmelidir. (C)

Diğer taraftan arı sokması bakımından yüksek risk altında olan hastalarda, yaşam kurtarıcı bir niteliği olmasından dolayı venom immünoterapisini sonlandırılmak risk oluşturacağından ve beta bloker tedavisine de uygun bir alternatif yoksa her iki tedaviye devam edilmesi gereklidir (14, 254), (C)

ACE inhibitörleri

Anjiotensin reseptör blokerleri ve ACE inhibitörleri, anjiotensini, substans P ve güçlü bir vazoaaktif mediatör olarak anafilaksi kliniğindeki hipovolemi, hipotansiyon gibi tablolarda rol alan bradikinin metabolizmasını inhibe ederek etki gösterirler (362). Literatürde venom immünoterapisi yapıldığı dönemde, ACE inhibitörü ilaç kullanan iki hastada sadece ACE inhibitörleri kullandıkları dönemlerde ortaya çıkan ve tedaviye ara verildiği dönemlerde görülmeyen anafilaksi tablosu bildirilmiştir (363). Bununla birlikte iki retrospektif kohort çalışmada ise inhalan ve venom immünoterapilerin seyri esnasında, ACEİ ilaç kullanımı ve sistemik reaksiyon gelişimi arasında herhangi bir birliktelik saptanmamıştır (364, 365). (C) Benzer şekilde yakın zamanda yayınlanmış bir başka gözlemsel kohort çalışmada da venom immünoterapisi yapılan hastalarda, ACE inhibitörlerinin, immünoterapi başlangıç fazında sistemik reaksiyon riskini artırmadığı saptanmıştır (258). (C) Aynı çalışmada beta bloker kullanımının da benzer şekilde allerjik reaksiyon riskini artırmadığı bulunmakla birlikte bu grupta yer alan hasta sayısının yetersiz olması bakımından bu sonucun istatistiki olarak anlamlılığı çok da güvenli değildir. Diğer taraftan venom immünoterapisi yapılan hastaların dahil edildiği çok merkezli geniş ölçekli bir çalışmada ise, ACE inhibitörlerinin şiddetli anafilaksi riskini artırdığı gösterilmiştir (332). (C)

İnhalan allerjenler ile immünoterapi yapılan hastalarda, ACE inhibitörlerinin güvenilirliği hakkında venom immünoterapisinde olduğu gibi çok fazla çalışma verisi yoktur. Bir çalışmada, yaklaşık 11 yıllık bir süre içerisinde AİT yapıldığı dönemde ACE inhibitörü kullanan bir hastada fatal seyreden reaksiyon gözlenmiştir (219). (C)

Anjiotensin reseptör blokerlerinin, AİT yapılan hastalarda ACE inhibitörleri gibi anafilaksi gelişimi için risk artışı oluşturduğu yönünde çalışma verisi ya da olgu sunumu bulunmamaktadır. Bu nedenle venom immünoterapisi yapılan hastalarda bu tür ilaçların kesilmesi gerekli değildir. ACE inhibitörleri ve venom immünoterapinin birlikte uygulanması kararı ise hastaya özgü koşullar göz önüne alınarak verilmelidir (14). (C)

Tablo 1. SLİT tedavisinde lokal yan etki sınıflandırması (105)

Semptom/Bulgu	Grade 1 (Hafif)	Grade 2 (Orta)	Grade 3 (Ağır)	Bilinmeyen şiddette
Ağız dudak veya dilde kaşıntı/şişme	Sorun değil	Sorun	Grade 2	Tedavi sonlandırılır ancak hasta/doktor tarafından tanımlanmış objektif veya sübjektif bir tanımlama yok
Boğazda irritasyon	VE	VEYA	VE	
Bulantı	Semptomatik tedavi gerekmez	Semptomatik tedavi	Lokal yan etkiler nedeniyle SLİT sonlandırılır	
Karın ağrısı	VE	VE		
Kusma	Tedaviye devam edilir	Tedaviye devam edilir		
İshal				
Mide yanması				
Uvula ödemi				
Her bir lokal olay erken (<30 dk) veya geç olabilir				

Tablo 2: Dünya Allerji Organizasyonu'nun subkutan immünoterapi sonrası gelişen sistemik reaksiyon evrelemesi (351)

Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5
Tek bir organ sistemine AİT Belirti(ler) /Bulgu(lar) <i>Deri</i> Veya <i>Üst solunum yolu</i> veya <i>Konjunktival</i> veya <i>Diğer</i> Bulantı, metalik tat hissi, Baş ağrısı	<i>Birden fazla organ sistemine AİT</i> Belirti(ler) /Bulgu(lar) veya <i>Alt solunum yolu</i> veya <i>Gastrointestinal</i> veya <i>Diğer</i> Uterin kramplar	<i>Alt solunum</i> Astım (≥ 40 PEF veya FEV1'de düşmeİnhale bronkodilatörlere yanıtızsızlık) <i>Üst solunum yolu</i> Stridor ile birlikte olan/olmayan dil, uvula veya larenks ödemi	<i>Üst veya alt solunum yolu</i> Şuur kaybı ile birlikte olan / olmayan solunum yetersizliği veya <i>Kardiyovasküler sistem</i> Şuur kaybı ile birlikte olan / olmayan hipotansiyon	Ölüm

ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİSİNDE SİSTEMİK REAKSİYONLAR (SR) İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Allerjen immünoterapisi (AİT) çeşitli alerjik durumların tedavisi için 100 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır (366). İlk defa 1911 de Robert Noon, saman nezlesi olan bir kişiyi küçük dozlarda ot poleni uygulayarak tedavi ettiğini bildirmiştir (2). AİT'nin alerjik rinit, astım tedavisinde ve böcek sokması sonrası gelişen anafilaksilerin önlenmesinde etkili olduğu bilinmesine rağmen, riskleri de olduğu bulunmuştur (367, 368). 1920'de Lamson aeroallerjenle test sırasında ve tedavisinde fatal anafilaksi gelişen ilk vakalardan birisini sunmuştur (369).

Subkutan immünoterapiye (SKİT) bağlı sistemik reaksiyonlar (SR) ın sıklığı

Fatal reaksiyonlar

Yapılan çalışmalara, göre, 1945' den 2001' e kadar 82 fatalite olduğu bildirilmiştir (219, 367, 368). Böylece yıllık fatalite hızı 1984-89 arasında 1/2.8 milyon enjeksiyon, 1985-89 arasında 1/2 milyon enjeksiyon ve 1985-2001 arasında 1/2,5 milyon enjeksiyondur. Sonuç olarak 2001' e kadar ortalama olarak yıllık 3 ila 3.4 ölüm olmaktadır. 2001-2007 arasında SKİT'e bağlı 6 fatalite rapor edilmiştir. 2008-11 arasında fatalite rapor edilmemiştir. Fatalitedeki bu azalmanın 2003'de allerjen immünoterapi pratik uygulama rehberinin uygulamaya girmesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (370, 371).

Fatalite ile sonuçlanmayan SR'lar

Bunlar, ağır solunum distressi, epinefrin gerektiren hipotansiyon durumu veya her ikisinin varlığı olarak ilk defa 1990-2001 arası verileri içeren, Amin ve ark'larının çalışmasında tanımlanmıştır (218). Düşük bir oran olduğu tahmin edilmesiyle birlikte 1/1 milyon enjeksiyon olarak bildirilmiştir. Son yapılan sınıflandırmaya göre ise WHO tarafından sistemik reaksiyonlar 5 evreye ayrılmıştır (Bakınız Allerjen İmmünoterapisinde güvenlik ve yan etkiler, onların yönetim esasları).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda çocuklarda sistemik reaksiyon sıklığı enjeksiyon başına %0.38 ile %3.16 arasında lokal ve %0.1 ile %0.13 arasında sistemik reaksiyon olarak bildirilmiştir (372, 373). Erişkinlerde ise iki farklı merkezden yapılan çalışmalarda; geniş lokal reaksiyonlar için %0.04/enjeksiyon ve %14.3/hasta; sistemik reaksiyon oranları ise % 0.08/enjeksiyon ve %1.3/enjeksiyon bulunmuştur. SR çoğu kez doz artışı döneminde gözlenmiş, 2 saat içinde ortaya çıkan geç SR ise polisensitize hastalarda daha sık bulunmuştur (347, 352).

Risk faktörleri

SKİT’de Fatalite için risk faktörleri için Tablo 2 de gösterilmiştir: (219, 367, 368).

Risk Faktörleri	% oran
Kontrolsüz astım varlığı	33-92
Polen sezonu pik dönemlerinde yapılan uygulamalar	29-41
SKİT e karşı önceden sistemik reaksiyon varlığı	28-42
Epinefrin uygulamasında gecikme veya yapılmamış olması	33 ve 7-18
Doz veya uygulama hataları	6-27
Enjeksiyon sonrası yetersiz bekleme zamanı	6-13
30 dk’dan sonra reaksiyon başlaması	6-18
Yetkin olmayan kişilerce uygulama yapılması	4-18
Birlikte beta bloker ilaç kullanımı	0-13

Ölümlerle sonuçlanmayan reaksiyonlar için de benzer faktörler tanımlanmıştır (218).

Kontrolsüz astım

İmmünoterapinin astım semptomlarını, bronş hiperreaktivitesini ve astım ilacı kullanımını azaltmada etkin olduğu bilinmekle birlikte, kontrolsüz astım fatal ve fatal olmayan reaksiyonlar için çok önemli bir risk faktörüdür (14, 218, 367, 368). Boughton 1919’da at serumuna karşı desensitizasyon yapılan astımlı bir hastada ani ölüm bildirmiştir (374). Lockey ve ark nın SKİT ile ilişkili olarak bildirdiği 24 ölüm vakasının %50 sinde birlikte astım olduğu vurgulanmıştır (367). Reid ve ark 1985-1989 arasındaki fatal 13/15 olgunun (%87) astımlı olduğunu vurgulamıştır (368). Hastaların neredeyse tamamının labil veya steroid bağımlı vakalar olduğu, birçok defa acil servise başvuru öykülerinin olduğu ve SKİT enjeksiyonu yapıldığında en az iki astım semptomlarının olduğu belirtilmiştir. Bernstein ve ark 17/41 ölüm olgusunda, 6/14 olguda astım öyküsü ve 8/13 olguda acil veya hastaneye başvuru öykülerinin olduğunu bildirmişlerdir (219). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da astımın varlığı ve hızlı AİT şeması SR gelişmesi açısından daha riskli bulunurken, diğer çalışmada ise polen alerjisi içermesi ve tekrarlayan geniş lokal reaksiyonların önemli risk faktörü olduğu bildirilmiştir (347, 352). Bu bilgiler ışığında kontrolsüz astım varlığı, SKİT’e bağlı ağır reaksiyonlar için önemli bir risk faktörüdür (**Kamıt düzeyi:4, Öneri düzeyi: D**). Enjeksiyon uygulaması öncesinde hasta astım semptomlarının varlığı açısından değerlendirilmelidir. Objektif bir kriter olarak solunum fonksiyonlarına bakılabilir (PEF metre ölçümü) (14).

Polen mevsimi

Tek merkezli prospektif çalışma sonuçlarında bazı tartışmalar olsa da sürveyans çalışmalarında pik polen sezonu döneminde ağır ve yaşamı tehdit eden SKİT reaksiyonlarının arttığı bildirilmiştir (354). Lockey ve ark. nın verilerine göre 1945-73 arasındaki ölümlerin %41 inin (7/17) polen sezonu sırasında SKİT aldığı saptanmıştır (367). Reid ve ark. nın çalışmasında ise ölümlerin %29'u polen sezonu sırasında gerçekleşmiştir (219). Bu oran Amin ve ark. çalışmasında %56 olmuştur (218). Bu çalışmalar doğrultusunda hastanın çok duyarlı olduğu antijen ile polen sezonu sırasında aşılmasının sistemik reaksiyon riskini artırıcı bir faktör olduğu düşünülmüştür (**Kanıt düzeyi:4, Öneri düzeyi: D**) (14). Epstein ve ark. 2010-2011 yılları arasında prospektif 3 yıllık bir çalışmanın sonucunda pik polen sezonunda uygulayıcıların %12 sinin doz ayarlaması yaptıklarını saptamışlardır (375). Bu konuda kesin sonuca varmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

SKİT sırasında daha önceden SR varlığı

Lockey ve ark.nın bildirdiği 24 ölüm vakasının 5' inde önceden reaksiyon öyküsü saptanmıştır (367). Reid'in çalışmasındaki fatal vakaların %36'sında önceden SR öyküsü olduğu (368), Bernstein'nın çalışmasında bu oranın %29 olarak bulunduğu ve buradaki 4 vakanın hepsinde ayrıca astım varlığı bildirilmiştir (219). Amin ve ark. çalışmasında fatal olmayan reaksiyon gelişen olguların %9' unda önceden SR bulunmuştur (218). Bu veriler ışığında önceden SR gelişmiş ise dozun azaltılması veya immünoterapinin kesilmesi düşünülmelidir (**Kanıt düzeyi:4, Öneri düzeyi: D**).

Epinefrin uygulamasının gecikmesi veya yapılmaması

Anafilaksi gelişen hastalarda epinefrin uygulamasının geciktirilmesi ve yapılmamasının kötü gidiş için önemli risk faktörü olduğu bildirilmektedir (14). Lockey ve ark. çalışmasında ölümlere sonuçlanan 30 vakanın 18 inde epinefrin uygulandığı, 3 ünde uygulanmadığı ve kalan 9 unda bilinmediği belirtilmiştir (367). Reid ve ark. 17 fatal vakanın %8'inin epinefrin almadığını saptamışlardır (368). Amin ve ark. fatal olmayan reaksiyon gelişen 56/68 olguda(%82) ilk 3 dk da, %94'ü ilk 20 dk da epinefrin aldıklarını belirtmişlerdir (218). İmmünoterapiye bağlı olarak gelişen SR'ların temel tedavisinin epinefrin olduğu kuralına rağmen, SKİT'ye bağlı SR'larda özellikle hafif reaksiyon varlığında genel olarak epinefrin kullanılmadığı görülmektedir. Epstein ve ark. çalışmalarının sonucuna göre ağır SR'larda ve 30 dk içinde ortaya çıkan reaksiyonlarda epinefrin kullanımı daha siktir (**Kanıt düzeyi:3, Öneri düzeyi: C**).

Doz ve uygulama hataları

Lockey ve ark. en az 3 fatal olgunun buna bağlı olduğunu bildirmişlerdir (367). Reid ve ark. 3 vaka (hatalı doz uygulama) ve Bernstein ve ark. 1 vaka (18 kat fazla doz uygulama) bildirmişlerdir. Amin ve ark. fatal olmayan reaksiyonların %25 inde doz hataları bildirmiştir (218). 2004'de İmmünoterapi uygulama rehberinin ilk güncellemesi sonrası Aaranson ve ark. nın çalışmasında (376) 479 yanıtta %57 sinde son 5 yıl içinde yapılan immünoterapi uygulamaları sırasında en az bir tanesinde başka hastanın enjeksiyonu, ve %74'ünde en az bir hatalı doz uygulaması rapor etmişlerdir. SKİT uygulama rehberinin son baskısında da doz ve hatalı uygulamaların minimize edilmesine yönelik özel stratejilere vurgu yapılmaktadır (14) **(Kanıt düzeyi:4, Öneri düzeyi: D)**.

Uygun olmayan koşullarda uygulama

Lockey ve ark. evde enjeksiyon yapılan bir vakada fatalite bildirmişlerdir (219, 367). Ayrıca 12/30 fatal olgunun (%40) reaksiyon anında yanında bir doktor bulunmadığı belirtilmiştir. Bernstein ve ark. ise biri evde diğeri işyeri sağlık odasında uygulama yapıp epinefrine ulaşamayan 2 fatal vaka bildirmiştir (219). Bu bilgiler doğrultusunda immünoterapi uygulama rehberleri SKİT'in anafilaksinin tanınıp tedavi edilebileceği yerlerde uygulanmasını önermektedir (14), **(Kanıt düzeyi:4, Öneri düzeyi: D)**.

SKİT enjeksiyonları sonrası yetersiz bekleme süresi

Lockey ve ark. enjeksiyon sonrası yetersiz bekleme süresiyle ilişkili 3 fatalite bildirmiştir. Bir tanesi beklemeyi reddetmiş, diğer ikisi de enjeksiyon sonrası hemen eve giden hastalardı (367). Amin ve ark. da %3 olguda beklemeden ofisten ayrılan fatal olmayan reaksiyon tanımlamıştır (218). Epstein ve ark.nın çalışmasında uygulayıcıların %58' i en az 30 dk beklemeyi önermekte olup %27'si 20 dk' yı yeterli bulurken, %15'i, 21-30 dk beklemenin uygun olduğunu belirtmiştir (375). İmmünoterapi uygulama rehberi 3. baskısında SKİT enjeksiyonu sonrası en az 30 dk süreyle klinikten ayrılmama önerilmektedir (14) **(Kanıt düzeyi:4, Öneri düzeyi: D)**.

Geç başlangıçlı SR lar

Enjeksiyon sonrası 30 dk veya daha geç başlangıçlı reaksiyonların oranları %14-50 arasında değişmektedir (364, 371, 377). Geç başlangıçlı reaksiyonların çoğu hafif iken, ağır ve fatal reaksiyonlar nadiren bildirilmiştir (219, 371). Lockey ve Reid toplam 4 geç başlangıçlı fatal reaksiyon bildirmiştir (367, 368). Bernstein ise 1990-2001 arasında 3 olgu bildirmiştir (219). Veriler tartışmalı, retrospektif ve küçük grupları içermesi nedeniyle Epstein ve ark. ulusal prospektif çalışmasında 267 merkezde her 10.000 enjeksiyonda 7.1 oranında Grade 1, 2.6 oranında Grade 2 ve 0.4 oranında Grade 3 reaksiyon bildirilmiştir. (3 grade' den oluşan sınıflandırmaya

göre). Geç başlangıçlı veya bifazik ağır SR olasılığı nedeniyle, immünoterapi uygulama rehberlerinde SKİT alan hastaların SR belirtileri konusunda bilgilendirilmeleri ve gerektiğinde doktorları ile iletişime geçmeleri veya acil servise başvurmaları önerilmektedir (14), **(Kanıt düzeyi:4, Öneri düzeyi: D)**.

Birlikte beta bloker ve/veya ACE inhibitörü kullanımı

Beta adrenerjik blokerlerin birlikte kullanımlarında epinefrin gibi beta agonistlerin etkisini zayıflattıkları, anafilaksi bulgularını kötüleştirdikleri, böylece daha ağır ve tedaviye dirençli SKİT reaksiyonlarına yol açtıkları düşünülmektedir. Diğer çalışmalarda bildirilmemesine karşılık, sürveyans çalışmalarında beta bloker kullanan hastalarda SKİT'e bağlı fatal SR bildirilmiştir (14). Lockey'in çalışmasında SKİT ilişkili fatal reaksiyon gelişen 24 hastanın 2' sinin aynı zamanda beta bloker alan hastalar olduğu belirtilmiştir (bir tanesi propranolol alan hasta, diğeri glokomu için timolol alan hasta) (367). Reid bir olgu bildirmiştir (368). Rehberlerde de bu konuda dikkatli olunması kişisel fayda/zarar durumunun dikkate alınması vurgulanmıştır (14), **(Kanıt düzeyi:4, Öneri düzeyi: D)**.

ACE inhibitörü kullanımı ile ilgili daha az veri mevcuttur. Bernstein ve ark. yaptığı çalışmada, 1990-2001 arasında, yaşlı bir erkek hastada bununla ilişkili fatalite bildirilmiştir (219). Günümüzdeki rehberlerde, birlikte ACE inhibitörü kullanım kısıtlamasının venom immünoterapisi alan hastalara yönelik olduğu bildirilmektedir (14).

Uygulanan Allerjen dozu

Lockey'in bildirdiği fatal olguların 7' si idame doz sırasında, 9' u doz artışı döneminde, 1 tanesi başlangıç SKİT dozunda ve 1 tanesi de bir önceki enjeksiyondan daha düşük doz alırken gerçekleşmiştir (367). Reid ve ark. fatal reaksiyonların %73 ünün (11/15) doz artımı sırasında, %27 sinin (4/15) idame dönem sırasında gerçekleştiğini bildirmiştir (368). Amin ve ark %58 fatal olmayan olgusunun (38/65) idame dozlar sırasında olduğunu belirtmiştir (218). İdame sırasında daha fazla bildirilen bu reaksiyonların uygulanan allerjen dozunun daha yüksek olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür **(Kanıt düzeyi:4, Öneri düzeyi: D)**.

Hızlandırılmış rejimler

Ulusal surveyans çalışmaları hızlandırılmış rejimlerle ilişkili riskler üzerinde yoğunlaşmıştır ve bu tür uygulamaların sayısı giderek artmaktadır. Önceki çalışmalarda inhalan alerjenlerle yapılan rush tedavilerinin daha yüksek SR'na yol açtığı görülmüştür, bununla birlikte cluster rejimlerin daha

fazla SR yaptığıyla ilgili görüş birliği yoktur. Yapılan çalışmalarda, cluster ve rush rejimlerin daha çok grade 1 ve grade 2 derecesinde SR sıklığıyla ilişkisi olduğu bildirilmiştir (14, 375).

Rush protokolleri inhalan alerjenlerle uygulandığında sistemik reaksiyon riski artmaktadır. Ancak venom immünoterapisinde benzer riskten söz edilemez (**Öneri A**) (347).

Tek alerjenle uygulanan cluster protokollerinde sistemik reaksiyon riskinin konvansiyonel uygulamalardan farklı olmadığı düşünülmektedir (**Öneri A**) (347).

SKİT ile kıyaslandığında SLİT ilişkili sistemik reaksiyon riski belirgin olarak daha düşüktür. 2005 yılına kadar yapılan 104 SLİT çalışmasının değerlendirildiği bir analize göre SLİT ilişkili sistemik reaksiyon oranı %0.056 bulunmuştur (toplam 14 SLİT ilişkili ciddi yan etki 1.4/100.000), (12).

İMMÜNÖTERAPİ UYGULANAN SAĞLIK KURULUŞUNUN GEREKLİ DONANIMI

İmmünoterapi uygulamaları sırasında çeşitli lokal ve sistemik (anafilaktik) reaksiyonlar görülebilmekte, sistemik reaksiyonlar nadir olarak ölüm ile sonuçlanabilmektedir (13, 368, 378). İmmünoterapi uygulamaları esnasında ortaya çıkması olası ciddi, hayatı tehdit edici yan etkilerin varlığı, tedavinin yapılacağı sağlık kuruluşunda belirli standart donanımların bulunmasını zorunlu kılmaktadır (14). SKİT'in bu alanda eğitilmiş doktor (allerji-klinik immünoloji uzmanı) gözetiminde, olası sistemik (anafilaktik) reaksiyonlar için gerekli donanımın (eğitilmiş sağlık personeli, ilaç ve ekipmanları) bulunduğu şartlarda uygulanması gereklidir (14, 379). **(Kanıt C)**. Ülkemizde genel olarak Avrupa ülkelerindeki uygulama gibi üretici firmalar tarafından standart dozlarda hazırlanan alerjen ekstraktları kullanılmaktadır. Alerjen immünoterapisi uygulamasında ortaya çıkabilecek hata ve sorunların önlenmesi amacıyla standart belirli prosedürlerin mevcut olması, hekim ve yardımcı sağlık personelinin önceden eğitilmiş ve hazırlıklı olması da bir diğer gerekliliktir (14).

Allerjen immünoterapisinin uygulandığı sağlık kuruluşunda veya doktor ofisinde bulundurulması gereken gerekli donanım (ilaç ve ekipman) kavramı, uyulması gereken diğer kurullarla (yardımcı sağlık personelinin eğitimi, alerjen saklama koşulları vd.) birlikte son yıllarda konuyla ilgili uluslararası kılavuzlarda ve yayınlarda vurgulanmaktadır (13, 14, 379, 380).

Allerjen immünoterapisi; mutlaka olası anafilaksi durumunda gerekli tedaviyi yapabilecek uygun eğitilmiş doktor, donanımlı yardımcı sağlık personeli (hemşire, asistan doktor vb.), gerekli ilaç ve tıbbi ekipmanların bulunduğu yerde uygulanmalıdır (14), **(Öneri düzeyi: D)**

Doktorlar ve diğer sağlık çalışanları, anafilaksiye AİT erken belirtileri hemen tanımalı ve gerektiğinde uygun tedaviye acilen başlayabilmelidir. Doktor ve diğer sağlık çalışanları, sistemik reaksiyonlar açısından artmış risk taşıyan hastaların (örneğin, beta-bloker ilaçlar gibi tedaviyi olumsuz etkileyebilecek ilaçları kullanan hastalar, akut astım alevlenmesi semptomları ve diğer akut hastalıklar gibi durumların varlığı) farkında olmalıdır (14). Alerjen dozlarının ayarlanması veya değişikliği gerekli olan durumlarda (yeni alerjen şişelerine geçildiğinde, hastanın mevsimsel alerjen maruziyetinde, enfeksiyon varlığında, enjeksiyonlara ara verildiğinde, daha önce ortaya çıkan reaksiyonlar konusunda doktor ve yardımcı sağlık personeli eğitilmiş ve bilgili olmalıdır. (14), **(Kanıt D)**

Allerjen immünoterapisi uygulama yeri

Allerjen immünoterapi uygulamalarının mutlaka, allerji ve klinik immünoloji uzmanları tarafından başlanması ve tam donanımlı bir sağlık merkezinde sürdürülmesi gereklidir (14), **(KANIT D)**

Allerjen immünoterapisi sonrası hasta gözlem süresi

Hastalar sağlık kuruluşunda immünoterapi enjeksiyonu sonrasında en az 30 dakika süre ile yakın gözlem amacıyla bekletilmelidir. Bu süre bazı riskli durumlarda doktorun uygun göreceği şekilde daha uzun tutulabilir (14).

Allerjenlerin saklama koşulları ve etiketleme

Allerjen ekstraları potens kaybını önlemek için, +4°C ısıda veya üretici firmanın talimatları doğrultusunda saklanmalıdır. Son kullanım süresi dolan ekstralar kullanılmamalıdır. Saklama işlemi, ilaçlar için belirlenmiş bir buzdolabında (besin maddeleri veya tıbbi örnekler için kullanılmayan) yapılmalıdır (381). Allerjen ekstresi şişeleri; hastanın adı, soyadı, allerjen ekstresinin adı, şişe no, konsantrasyon, dozaj, ilk ve son kullanma tarihi de açıkça belli olacak şekilde etiketlenmelidir.

Bulundurulması önerilen ekipman ve ilaçlar

Allerjen immünoterapisi sırasında gelişebilecek sistemik reaksiyonların (anafilaksi) tedavisi için bulundurulması önerilen ekipman ve ilaçlar Tablo 1’de verilmiştir (14). Bu önerilen listeye immünoterapi uygulanan yerin özelliklerine göre (sağlık kuruluşunun sahip olduğu diğer tedavi imkanları vb.) ve acil tıbbi servislerin ulaşma süresine göre çeşitli eklemeler yapılabilir (382).

Tablo 1. Allerjen immünoterapisine bağlı sistemik reaksiyonların tedavisi için bulundurulması önerilen ekipman ve ilaçlar (14, 382) .

- Stetoskop ve tansiyon aleti
- Enjektörler, turnike
- İntravenöz kateterler (örneğin, 14-22 gauge), kelebek iğneler (19, 21 gauge)
- Adrenalin (Epinefrin) ampul 1mg/1ml (1/1000)
- Oksijen verilmesi için ekipmanlar (farklı yaş gruplarına uygun yüz maskeleri)
- İntravenöz sıvı (%0.9 NaCl, %5 dekstroz) ve verilmesi için gerekli setler
- Antihistaminler (H1 ve H2)
- Kortikosteroidler
- Atropin
- Vazopressör ajanlar
- Salbutamol ve ipratropium bromid inhalasyonu için nebül ve nebülizatör cihazı
- Havayolu açıklığını korumak için gerekli ekipmanlar (laringoskop, airway,ambu bag, değişik çapta endotrakeal tüp vs.)
- Glukagon (özellikle beta-bloker alan hastalarda kullanım için)

MULTİ (Çoklu) ALLERJENLE İMMÜNÖTERAPİSİ (AYNI VE FARKLI KAYNAKTAN ALLERJEN EKSTRELERİNİN KARIŞIM VE DİLÜSYON SORUNU)

Alerjen spesifik immünoterapi (AİT)) bir asırdan daha uzun süredir uygulanmasına rağmen hem subkutan (SKİT)) hem de sublingual immünoterapi (SLİT) ile yürütülen randomize kontrollü çalışmaların hemen tümü tek alerjen, ya da çapraz reaksiyon gösteren çoklu alerjen ekstreleri ile monosensitize hastalar üzerinde yapılmıştır. Ancak epidemiyolojik ve klinik çalışmaların sonuçları genel popülasyonda polisensitizasyonun daha yaygın olduğunu (383-385), ve alerji uzmanlarına başvuran olguların %50'den fazlası gibi önemli bir çoğunluğunu oluşturduğunu göstermektedir (21, 386, 387). Polisensitizasyon prevelansının yüksekliği, bu olgularda etkin AİT uygulanması ile ilgili şu soruları gündeme getirmektedir.

- Polisensitize hastada tek alerjen ile İT etkin mi?
- Polisensitize hastada çapraz reaksiyon göstermeyen birden fazla alerjen ile İT etkin mi?

Polisensitize hastada tek alerjen ile SLİT veya SKİT'in etkin olduğunu kanıtlayan çalışmalar olmakla birlikte (79, 388-390), çoklu alerjen ile AİT'nin etkinliği konusunda literatürde pek az veri bulunmaktadır. Yayınlanmış çalışmalarda da (Tablo 1) alerjen dozu, veriliş biçimi (karışım/eş zamanlı) arasında farklılıklar bulunmaktadır.

Bu noktada önemli olan konu, polisensitize olan her hastanın poliallerjik olmayabileceğidir. Yani iki ya da daha fazla alerjene karşı klinik olarak doğrulanmış allerjisi bulunmayabilir. Bu nedenle AİT için uygun allerjenin belirlenmesinde klinik tanı önemlidir. Hastanın duyarlı olduğu allerjen(lere) maruziyetle klinik olarak ilişkili semptom gösterdiğinin saptanması gereklidir. Ayrıca, çapraz reaktivite ve eş zamanlı duyarlanma (co-sensitization) arasındaki ayırımın da yapılması gereklidir. AİT için optimal doğru allerjen(ler)in seçiminde son yıllarda CRD bileşene dayalı tanının rekombinan allerjenler kullanılarak spesifik IgE tayiniyle klinik olarak önemli olabilecek IgE duyarlılığını saptamada hekime yol gösterici olduğu bildirilmektedir (21).

Polisensitize hastada çoklu allerjenle İT

Polisensitize hastalarda AİT'ye allerjen seçimi açısından ABD ve Avrupa'da farklı yaklaşım vardır. ABD'de deri testiyle duyarlılık saptanan tüm önemli allerjenleri içeren genellikle subkutan formülasyonların reçete edilmesi söz konusudur (391). Ancak, Avrupa'daki uygulama ise, polisensitize bir hastanın genellikle klinik olarak en önemli olduğu düşünülen tek ya da en fazla 2 veya 3 allerjenle tedavi edilmesidir. Bunlar eğer yapısal olarak homolog olmayan allerjenler ise,

örneğin 2 farklı allerjenle (ev tozu akarı ve çayır poleni allerjeni) AİT reçete edilmiş ise, tek tek allerjen formülasyonu şeklinde ayrı verilmesi önerilir (392).

Bu bağlamda aynı şişede allerjen karışımlarının kullanılması; dilüsyon problemi, allerjenlerin degradasyon olasılığı ve ürünlerin birbiriyle uyumu gibi bazı cevaplanmamış sorular ve endişeler nedeniyle önerilmemektedir (393, 394). Çoklu alerjen ile İT yaygın olarak kullanılmasına rağmen literatürde bu konu ile ilgili veriler azdır. Nelson'un yaptığı bir derlemede 2 veya daha fazla alerjenin İT de kullanıldığı sadece 13 çalışma bulunabilmiştir (395). Çalışmaların 3 tanesinde sonuçlar tam olarak bildirilmemiştir. Geriye kalan çalışmaların 1 tanesinde SLİT, diğerlerinde SKİT verilmiştir. Nelson'un sonuçlarına göre eş zamanlı 2 alerjen ile İT etkin bulunurken, daha fazla sayıda alerjen karışımı ile İT uygulanan çalışmaların sadece 3 tanesinde klinik etkinlik gösterilebilmiş ve kontrollü çalışmalara gereksinim olduğu sonucuna varılmıştır. Benzer şekilde polisensitize hastalarda çoklu allerjenle immünoterapinin (SKİT ya da SLİT olabilir), Calderon ve ark. tarafından yazılan derlemesinde de veri yetersizliği olması nedeniyle, herhangi bir öneride bulunulamayacağı, pratik uygulamada etkinliğinin geçerli olabilmesi için, çok iyi planlanmış, güçlü, çift-kör plasebo kontrollü çalışmalardan elde edilecek kanıtlarla desteklenmesi gerektiği vurgulanmıştır (396).

Polisensitize hastada çoklu allerjenle İT' yi tek allerjenle İT veya plasebo ile karşılaştıran SKİT çalışmaları (Tablo 1)

Çoklu alerjen ile SKİT'in etkinliğinin araştırıldığı ilk çalışma, astımlı 173 çocuk üzerinde yapılmış olup, hastaların duyarlı olduğu tüm alerjenlerin karışımının ekstreleri düşük, orta, ve tolere edilebilen en yüksek dozda plasebo ile karşılaştırılmıştır. Dört yıllık tedavi sonunda bildirilen sonuçlara göre düşük, orta ve yüksek doz alerjen karışımı gruplarında semptomsuz olma oranı sırasıyla %18, %66 ve %78 olarak bildirilmiştir. Ancak sensitizasyon ile ilgili ayrıntılar ve uygulanan alerjenlerin miktarı bildirilmemiştir (397).

Çift-kör, plasebo-kontrollü (ÇKPK) diğer bir araştırmada ragweed polenine duyarlı olup aynı allerjenle önceden SKİT alan ancak alerjik rinokonjunktivit semptomları devam eden 24 erişkinde randomize olarak ragweed + duyarlı olunan diğer tüm alerjenlerin karışımı veya ragweed hariç duyarlı olunan tüm alerjenlerin karışımı ile SKİT uygulanmıştır. Alerjen ekstreleri ağaç, çayır ve plantago (yabani ot) polen karışımından oluşmaktadır. Polen döneminde ragweed ve diğer tüm alerjenlerin karışım ekstresi ile İT alan grupta semptom ve ilaç skorları ragweed hariç karışım alanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (398). Aynı araştırmacılar benzer hasta

grubunda duyarlı olunan tüm alerjenlerin karışımına ek olarak düşük veya yüksek doz ragweed alan grupları karşılaştırdıkları diğer çalışmalarında, tolere edilebilen en yüksek dozu alan grupta semptom skorlarının düşük doz grubuna kıyasla anlamlı düşük olduğunu göstermişlerdir (399). Bu iki çalışmayı yürüten araştırmacılar, karışım ekstrelerine duyarlı olunan her alerjenin tolere edilebilen en yüksek dozunun eklenmesinin önemini vurgulamışlardır.

Diğer bir ÇKPK çalışmada tek başına çayır poleni (*dactylis glomerata*) veya çayır poleni + diğer alerjenlere duyarlı alerjik rinit ve /veya astımı olan 70 erişkin dahil edilmiştir. Tek alerjene duyarlı hastalar çayır poleni ile İT veya plasebo olarak randomize edilirken, çoklu duyarlı grup ise çayır polenine ilave olarak duyarlı olduğu 3 alerjen veya plasebo grupları olarak randomize edilmiştir. Bu çalışmada klinik iyileşme sadece monosensitize olup tek alerjenle SKİT alan grupta saptanmıştır. Multi-alerjen İT alan grup ile plasebo arasında fark saptanmamıştır (400).

ÇKPK diğer bir çalışmada ise orta-ağır perennial astımlı 121 çocuk plasebo veya SKİT gruplarına (duyarlı oldukları alerjenlerin en fazla 7 tanesinin karışımı: ev tozu akarı, ot poleni, *alternaria*, *aspergillus*, *cladosporium* gibi) randomize edilmiştir. Bu çalışmada semptom-ilaç skoru, bronşiyal hiperreaktivite ve PEF değerleri karşılaştırıldığında plasebo ile AİT grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (208).

Diğer bir grup araştırmacı, 29 astımlı çocukta birch poleni veya timothy poleni AİT ekstresi içine karışım olarak plasebo veya ev tozu akarı/ kedi antijen gruplarını ÇKPK olarak karşılaştırmıştır. Üç yıl sonunda çoklu alerjen ile İT alan grupta (polen+ kedi veya ev tozu akarı antijeni) bronşiyal hiperreaktivitenin anlamlı olarak düzeldiği saptanmıştır (401). ÇKPK diğer bir çalışmada, orchard çayır poleni ve zeytin ağacı polenine duyarlı 53 mevsimsel alerjik rinit/astımlı erişkin dahil edilerek orchard çayır poleni + zeytin ağacı polen karışımı veya plasebo olarak randomize edilmişlerdir. Bir yılın sonunda, semptom, ilaç ve yaşam kalitesi anketi skorları aktif grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (402).

Literatürdeki son SKİT çalışmasında ise, alerjik rinokonjuktivitli 54 çocuk en fazla 4 alerjene kadar (ev tozu akarı, kedi, hamam böceği gibi) ile AİT veya farmakoterapi olarak randomize edilmiş ve aktif grupta 6 ay sonunda semptom ve ilaç skorlarında anlamlı düzelme bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada tek alerjen ile çoklu karışım alan hastalar ayrılmamış, iki grup birbiri ve kontrollerle karşılaştırılmamıştır (403).

Polisensitize hastada çoklu allerjenle İT 'yi tek alerjenle İT veya plasebo ile karşılaştıran SKİT/SLİT çalışmaları (Tablo 1)

Çoklu alerjen ile İT'nin araştırıldığı literatürde tek bir çalışma mevcuttur (404). Alerjik rinokonjunktivit ve astım tanısı olan 36 erişkin hasta randomize edilerek SKİT çayır poleni karışımı +SLİT plasebo ve eş zamanlı SKİT çayır poleni karışımı+SLİT birch ağaç poleni ile tedavi edilerek 2 yıl sonunda değerlendirilmişlerdir. Semptom ve ilaç skorları her iki grupta anlamlı olarak azalmasına rağmen sadece eş zamanlı SLİT ve SKİ alan aktif grupta öksürük, konjunktival semptomlar, astım ilaç kullanımı, nazal provokasyon eşik değeri ve non-spesifik bronş hiperreaktivitesi anlamlı olarak düzelmiştir. Bu araştırmanın sonuçları çoklu duyarlı hastalarda farklı alerjenlerin eş zamanlı SKİT ve SLİT şeklinde verilmesinin etkin bir yöntem olabileceğini göstermektedir.

Polisensitize hastada çoklu allerjenle İT' yi tek alerjenle İT veya plasebo ile karşılaştıran SLİT çalışmaları (Tablo 1)

Polisensitize hastada çoklu alerjen ile SLİT verilen ilk çalışma rinokonjunktivit ve hafif astımı olan birch ağaç poleni ve çayır polenine duyarlı 48 hastada açık randomize, kontroll olarak yapılmıştır (405). Hastalar sadece birch poleni SLİT, sadece çayır poleni SLİT, eş zamanlı birch ve çayır ile SLİT ve sadece farmakoterapi olarak randomize edildikten sonra 4 yıl izlenmiştir. Her 3 SLİT grubunda çayır ve birch polenlenme dönemlerinde semptom, ilaç ve kombine skorlar başlangıca ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Diğer bir araştırmada timothy çayır poleni ve diğer alerjenlere duyarlı 54 alerjik rinitli hasta tek timothy çayır poleni, timothy ile birlikte 9 alerjenin karışımı ve plasebo SLİT alacak şekilde randomize edilip 10 ayın sonunda etkinlik yönünden değerlendirilmiştir (406). Tedavi grupları ile plasebo arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir. Araştırmacılara göre bu araştırmanın yürütüldüğü yıl Denver bölgesinin tarihteki en düşük polen sayısı olan yılına denk geldiğinden sonuç bu şekilde çıkmıştır. Ayrıca SLİT'in etkinliğini değerlendirmek için 10 ay kısa bir süre olarak kabul edilmekte olup, etkinliğin 4. aydan itibaren başlayıp, 12. ayda tam ortaya çıktığını gösteren çalışmalar mevcuttur (226).

Diğer bir yeni çalışmada ev tozu akarı ve timothy çayır polenine duyarlı çocuk ve erişkin alerjik rinit/astımlı hastalarda dual (eş zamanlı 15 dakika ara ile uygulanan) timothy poleni ve ev tozu akarı SLİT ÇKPK olarak 12 ay süre ile uygulanmıştır. Bir yılın sonunda eş zamanlı timothy poleni ve ev tozu akarı SLİT alan grupta semptom -ilaç skorları, alerjen-spesifik nazal reaktivite, bazofil aktivasyonu ve spesifik IgE düzeyleri anlamlı olarak aktif grupta plasebo grubuna kıyasla azalırken,

spesifik IgG4 düzeyleri artmış ve dahası alerjene özgü tolerans indüklenmiştir. Dual SLİT uygulaması ile 12 ay sonunda alerjen-spesifik baskılayıcı CD4+ CD25 yüksek CD127 düşük CD45 RO+ fox P3+ hafıza hücrelerindeki epigenetik modifikasyonlar uyarılmıştır. Bu çalışma literatürde ilk kez çoklu allerjenle SLİT ile uzun dönem tolerans geliştiğini göstermiştir (407).

Tüm bu araştırmalar gözden geçirildiğinde çoklu allerjenle İT uygulanmış tüm SKİT çalışmalarında tek şişe içerisinde alerjen karışımları kullanılmıştır. SLİT ve SKİT'i eş zamanlı kullanan ve başarılı sonuçlar bildiren tek bir çalışma mevcuttur. SLİT çalışmalarından ise 2 tanesinde alerjenler ayrı şişelerde eş zamanlı uygulanmış, 1 çalışmada ise çapraz-reaksiyon göstermeyen alerjen karışımı tek şişede uygulanmış ve etkinlik gösterilememiştir.

Literatürde, tek allerjenle SKİT'yi monosensitize ve polisensitize alerjik rinit ve/veya astımlı yetişkin hastalarda klinik ve immünolojik parametrelerle karşılaştıran 1 çalışma yeni yayınlanmıştır. Plasebo kontrollü bu çalışmada; ev tozu akarları dahil farklı kaynaktan alerjenlere duyarlı polisensitize hastalar ve sadece ev tozu akarına duyarlı monosensitize hastalarda tekli (*Der p*) alerjen ile SKİT uygulandığında total semptom skorları, vizüel analog skorları ve yaşam kalite anketleriyle değerlendirilen klinik etkinliğin her iki grupta benzer olduğu bulunmuştur (408).

Çoklu allerjenle immünoterapide alerjen ekstreleri: Ayrı mı, karışım mı etkin?

Çapraz reaksiyon göstermeyen alerjenlerin tek şişede karıştırılarak verilmesi ile farklı alerjen ekstrelerinin eş zamanlı, ama ayrı şişeden uygulanmasını direkt olarak karşılaştıran literatürde herhangi bir AİT çalışması bulunmamaktadır. Günümüze değin yayınlanan tüm SKİT çalışmalarında karışım kullanılmış olup sonuçları çelişmektedir. SLİT karışım ekstre kullanılan tek çalışmada etkinlik gösterilememiştir. Öte yandan, SLİT'i eş zamanlı uygulayan her iki çalışmada da etkinlik gösterilmiştir. SLİT ve SKİT ile eş zamanlı AİT uygulanan tek çalışmada yine klinik etkinlik gösterilmiştir (Tablo 1).

Alerjenlerin tek şişe içinde karıştırılması dilüsyona neden olarak her bir alerjenin etkili dozunun azalması ile sonuçlanabilir. Ayrıca sublingual bölgedeki antijen sunucu hücre sayısının sınırlı olması ve dolayısıyla kısıtlı emilim kapasitesi olması nedenleriyle, alerjen karışımlarındaki her bir alerjenin diğerleriyle emilim için yarışması gerekmektedir (409). Tüm bu nedenlerden dolayı çoklu allerjenle AİT başlanmadan önce hastanın duyarlılıkları gözden geçirilmeli, özellikle tek şişedeki karışımlarda alerjenin dilüsyonu, parçalanması, ve absorpsiyonu sorunları akılda tutulmalıdır. Alerjen ekstrelerinin potensi genellikle uygulanan her dozun her birim hacime düşen major alerjen miktarı olarak ifade edilir. Standardize ekstrelerde etkin alerjen dozu belirlenmiş olup, karışıma bu doz eklendiği koşulda dilüsyon sonucu alerjen miktarının azalması söz konusu

olmayacaktır. Ancak, daha zayıf ekstreler için bu durum geçerli olmayabilir. Örneğin: küf mantarı, hamam böceği, köpek, kedi, ve ev tozu akarı alerjenlerinde gerekli etkin doza ulaşmak için daha fazla ham alerjen ekstresi eklemek gerekebilir. Diğer bir olası problem ise bazı alerjenlerin proteaz aktiviteleri karışımda bulunan diğer alerjenleri parçalayabilir. Bu nedenle ev tozu akarı, küf mantarı ve hamam böceği alerjenlerinin karışımlara eklenmemesi gerekmektedir (410). Ayrıca küf mantarı sporu ve hamamböceği alerjen ekstrelerinin standardiazasyonu, etkinliği ve güvenliği ile ilgili yeterli bilgi yoktur.

Allerjen ekstrelerinin karışımı düşünülüyor ise, allerjenler arasındaki çapraz reaktivite, karışımdaki herbir allerjenin dozunun optimize edilmesi ve farklı yapıda allerjenler arasındaki olası etkileşim nedeniyle karıştırıldığında allerjen komponentlerinin proteolitik enzimatik yolla parçalanması gibi bazı temel konuların dikkate alınması gereklidir. (14), **(Öneri B)**.

Çoklu allerjenle SKİT'nin etkinliği ile ilgili az sayıda araştırma vardır. Bu çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Bazısı plaseboya göre önemli düzelme gösterir iken diğerleri ilaç tedavisi ve çevre kontrolü önlemlerine üstünlük göstermemiştir. Bu nedenle, hastayı sadece klinik olarak onu en çok sıkıntıya sokan alerjen(ler)le tedavi etmek önemlidir. (14), **(Öneri B)**.

Uzman tarafından görülen allerjik rinit ve/veya astımlı hastaların büyük çoğunluğu polisensitizedir. Ancak bu duyarlılıkların hepsi kuşkusuz klinik olarak önemli değildir. Yapılan çalışmalar, eğer hastanın kliniğine uygun alerjen seçilirse AİT'nin monosensitize ve polisensitize hastalarda aynı derecede etkili olduğunu göstermiştir. Polisensitize ve poliallerjik hastalarda AİT konusunda halen standart bir yaklaşım yoktur. Yeni bir derlemede pratiğe dayalı bir yaklaşım önerilmiştir. Polisensitize ve poliallerjik hastada AİT etkili ve güvenlidir. Ancak, hastanın semptomlarının şiddeti, tipi, o allerjenle ortaya çıkan semptomların süresi, yaşam kalitesine etkisi, bulunduğu coğrafik bölge, korunmasının gücü gibi faktörler dikkate alınarak, klinik olarak önemli olabilecek tek eğer var ise daha fazla allerjen belirlenmelidir. Hastada en fazla klinik yakınmaya yol açan sorumlu tek allerjen ile AİT önerilir. Eğer 2 farklı allerjen de aynı derecede belirgin klinik semptomlara neden oluyor ise, çapraz reaksiyon veren allerjenler dışlanarak, homolog olmayan 2 allerjenle (örneğin çayır poleni ve ev tozu akarı, ya da çayır poleni ve kedi antijeni gibi) SKİT veya SLİT şeklinde aynı gün ama farklı zamanlarda (örneğin ayrı ayrı 30 dakika ara ile) veya farklı kollardan verilebilir (12, 392, 396).

Sonuç ve Uzun Dönem Beklentiler

Allerjik hastaların önemli bir çoğunluğu polisensitize olmasına rağmen, literatürde yeterli veri olmaması nedeniyle çoklu allerjenle İT halen bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmemektedir.

Günümüze dek yayınlanan çalışmaların bazılarında iyi klinik etkinlik gösterilmiş olmasına rağmen, çalışma sayısı gerçekten çok azdır. SKİT çalışmalarında çapraz reaksiyonu olmayan alerjen karışımları kullanılmasına rağmen, SLİT çalışmalarında hem alerjen karışımı, hem de eş zamanlı ayrı alerjen ekstresi uygulaması ile yapılmış, az sayıda çalışma mevcuttur. Tüm bu nedenlerden dolayı hem karışım alerjen ekstreleri hem de eş zamanlı ayrı uygulanan alerjen ekstreleri ile yapılmış çalışmaların sonuçlarına dayanarak klinik etkinlik ve immünolojik toleransın indüksiyonu konusunda bir sonuca varılması mümkün değildir. Polisensitize hastalarda hem SKİT hem de SLİT ile tekli ya da çoklu alerjen uygulamasının klinik ve immünolojik yanıtını araştıran büyük ve uzun dönem randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Tablo-1. Literatürdeki çoklu duyarlı olgularda çapraz reaksiyonu olmayan çoklu alerjen immünoterapi çalışmaları

SKİT Çalışmaları					
Çalışma	Düzen	Olgular	Alerjenler	Karışım/ Eş zamanlı	Bulgular
Johnstone & Dutton 1968 (397)	RKÇ	173 çocuk Astım	Prik testte + tüm allerjenler	Karışım	Yüksek alerjen konsantrasyon alan grupta 78 % remisyon
Lowell & Franklin 1965 (398)	ÇKPK	24 erişkin ARK	Polen karışımı (+) ragweed Polen karışımı (-) plasebo	Karışım	polen karışımı + ragweed grup SS↓
Lowell & Franklin 1967 (399)	ÇKPK	24 erişkin ARK	Yüksek doz ragweed + multipl polen vs Düşük doz ragweed + multipl polen	Karışım	Yüksek doz regweed + multipl polen grupta SS↓
Bousquet et al. 1991 (400)	ÇKPK	70 erişkin AR±Astım	Orchard çayır poleni vs plasebo Orchard çayır+ parietaria ot polen, çınar ağaç polen, zeytin ağaç polen	Karışım	Orchard çayır poleni grupta plaseboya göre klinik iyileşme
Adkinson et al. 1997 (208)	ÇKPK	121 çocuk Astım	HDM, çayır poleni, alternaria, aspergillus, cladosporium, kedi/köpek vs. plasebo	Karışım	SS, MS, BHR, PEF fark yok
Hedlin et al. 1999 (401)	ÇKPK	29 çocuk Astım	Birch/timothy polen+ kedi/HDM vs	Karışım	Çoklu alerjen grupta BHR düzelme

			Birch/timothy polen+ plasebo		
Alvarez-Cuesta et al. 2005 (402)	ÇKPK	53 erişkin AR ve/veya astım	Orchard çayır polen + zeytin polen vs plasebo	Karışım	Aktif grupta SS↓, MS↓, QOL↓
Moncayo Coello et al 2003 (403)	RKÇ	54 çocuk ARK	Kedi, HDM, cockroach vs farmakoterapi	Karışım	Sonuçlar ayrı ayrı bildirilmedi
SKİT +SLİT Çalışmaları					
Cirla et al. 2003 (404)	RKÇ	36 erişkin ARK± Astım		Eş zamanlı	Öksürük↓ Konjontival semptomlar↓ Astm ilaç↓ BHR↓ nazal reaktivite↓ SKİT + SLİT kombine grupta
SLİT çalışmaları					
Marogna et al. 2007 (405)	Açık RKÇ	48 erişkin ARK + astım	Birch polen Çayır polen Birch + çayır polen İlaç tedavisi	Eş zamanlı	SS↓ MS↓ BHR↓
Amar et al. 2009 (406)	ÇKPK	54 erişkin AR	Timothy çayır polen vs Timothy + 9 polen vs plasebo	Karışım	Çoklu allerjen grupta SS, MS, Nazal reaktivite, Sp IgG4 ve Sp IgE değişmedi
Swamy et al. 2012 (407)	ÇKPK	30 erişkin ve çocuk AR+ Astım	Timothy çayır polen+ HDM vs plasebo	Eş zamanlı	SS↓ MS↓ PT reaktivitesi↓ Nazal reaktivite↓ Sp IgG4↑ Sp IgE↓ Bazofil aktivasyonu↓ Alerjen sp Foxp3 memory hücreler ↑

AR: Alerjik rinit; **ARK:** Alerjik rinokonjunktivit; **BHR:** Bronşial hiperreaktivite; **ÇKPK:** Çift kör plasebo kontrollü; **HDM:** Ev tozu akarı (House dust mite); **MS:** Medikasyon skoru; **PEF:** Pik expiratuvar akım ; **QOL:** Yaşam kalitesi; **RKT:** Randomize kontrollü çalışma; **SKİT:** Subkutan immünoterapi ; **SLİT:** Sublingual immünoterapi; **PT:** Prik testi; **sp:** spesifik; **SS:** Semptom skoru.

ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİSİNİN DOĞAL SEYİRE VE YENİ DUYARLIK GELİŞİMİNE ETKİSİ

Allerjik hastalıkların tedavisinde immünoterapi (AİT); deri altı (SKİT; subkütan immünoterapi), dil altı (SLİT; sublingual immünoterapi) ve peroral tablet yollarla uygulanmaktadır. Yeni uygulama yolları da araştırılmaktadır. Cochrane analizleri ile AİT'nin alerjik rinokonjunktivit ve astım tedavisindeki etkileri değerlendirilmiştir. Derecesi farklı olmakla birlikte, hemen tüm çalışmalarda yeni duyarlık gelişiminden koruyucu, klinik ve uzun süreli etkileri gösterilmiştir (29, 30, 164).

Jacobsen ve arkadaşları (411) AİT'nin hastalığın seyrindeki etkilerini şöyle sınıflandırmıştır:

***Erken etkiler;** semptom ve ilaç ihtiyacını azaltması

***Progresif etkiler;** semptom ve ilaç ihtiyacında azalmanın devamı, bronş hiperreaktivitesi / geç faz cevabın azalması

***Persistan etkiler;** semptom ve ilaç ihtiyacında azalmanın uzun sürmesi, tedavi bittikten sonra da bronş hiperreaktivitesi / geç faz cevabındaki azalmanın devamı

***Koruyucu etkiler;** Rinitten astıma gidiş gibi hastalığın ilerlemesini ve yeni duyarlık gelişimini önlemesi

***İmmünolojik etkiler;** İmmünolojik değişiklikler ile gelişen immün tolerans ve hastalığın kür olmasına yol açma şansı

Semptom ve ilaç ihtiyacının azalmasına yönelik etkiler

İmmünoterapinin uzun süreli etkilerinin değerlendirildiği çalışmaların hepsinde AİT başlangıcından kısa bir süre sonra gerek ilaç kullanımı ihtiyacında azalma, gerekse semptomlarda düzelme görülmekte ve bu etkiler yıllarca sürmektedir.

Persistan etkileri

Kısaca PAT olarak bilinen "Preventive Allergy Treatment" çalışması, polen alerjili çocuklarda yapılmış ilk büyük prospektif, randomize ve kontrollü çalışmadır (215). Bu çalışmadan elde edilen veriler, farklı yönleriyle ve zamanla veriler arttıkça farklı gruplarca değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, AİT sonlandıktan 2 ve 7 yıl sonraki değerlendirmelerde sadece semptom skoru ve ilaç ihtiyacı azalması değil, konjunktival test yapılarak objektif ölçümlerle de düzelmenin devamı gösterilmiştir.

İmmünoterapinin uzun etkili, kalıcı ve hastalığın seyrini olumlu etkileyen özellikleri, randomize, çift kör, plasebo kontrollü başka büyük çaplı çalışmalarla da gösterilmiştir. Bunlardan birinde hastalar 3-4 yıl çayır poleni alerjisi için SKİT tedavisi görmüş; ardından 3 yıl kadar daha izlemi devam etmiş, geç faz etkinin devam ettiği deri testi ile gösterilmiştir (179).

Durham ve arkadaşları (412) da çayır polen alerjisi olan rinitli hastalarda 3-4 yıllık AİT ile uzun süreli klinik fayda sağlandığını ve kalıcı immünolojik etkilerinin olduğunu belirtmiştir. Sadece çayır poleni değil; ağaç poleni, ev tozu akarı, hayvan tüy ve deri döküntüsü ile yapılan AİT ile de uzun süreli klinik etkiler elde edilmiştir. Kedi alerjisi olan hafif-orta şiddetli astımlı hastalarda AİT sonrası sadece kedi duyarlılığı azalmakla kalmamış, spesifik ve non-spesifik hiperreaktivelerde de 5 yıla kadar devam eden azalma saptanmıştır (411). Çocuklarda, allergoidlerle polen mevsimi öncesi (pre-seasonal) yapılan 3 yıllık AİT sonrası elde edilen klinik etkilerin, tedavi bittikten sonra 12 yıl kadar devam ettiği gösterilmiştir (413).

Bir diğer çalışmada; erişkin ve çocuk, ev tozu akar alerjisi ve bronş aşırı duyarlılığı olan rinokonjunktivitli hastalara 2 yıl boyunca AİT veya plasebo uygulanmış; AİT alan grupta 2 yıl boyunca astım semptomu gelişmemiş; provokatif metakolin dozu da 4 kat artmıştır (414).

Farklı yıllarda ülkemizden yapılan çalışmalarda da AİT ve sonrasında klinik skorların ve ilaç ihtiyacının azaldığı, bu azalmanın 5 yıl sonra bile devam ettiği gösterilmiştir (415, 416).

Yeni duyarlık gelişimini önleme ve hastalığın doğal seyrine etkiler

60'lı yıllarda bile AİT'nin yeni alerjen duyarlılığı gelişmesini önlediği konusu araştırılmıştır. Bu konudaki güvenilir çalışmalardan birinde 4 yıl boyunca yüksek doz alerjenle SKİT uygulanan çocuklarda bu süre boyunca hiç yeni alerjen duyarlılığı gelişmez iken kontrol grubunun yaklaşık %25'inde yeni alerjen duyarlılığı gelişmiştir (417). Ülkemizden yapılan bir çalışmada 7-12 yaş arası ev tozu akarı veya polen alerjisi olan 112 çocuktan 56'sına 4 yıl süre ile SKİT, immünoterapiyi kabul etmeyen hastalardan 51'ine semptomatik ilaç tedavisi uygulanmıştır. Beş yıl sonra yeni duyarlık durumları değerlendirilmiştir. İmmünoterapi grubunda ev tozu akarı duyarlılarda %81.4 ve polen duyarlılarda %77 oranında yeni duyarlılık saptanmamıştır. Kontrol grubunda ise %54 yeni duyarlık gelişmemiştir (415). Ülkemizden yayınlanan bir diğer çalışmada da bu koruyucu etki gösterilmiştir (37)

Alerjik rinit ve/ veya astımlı 7182 monosensitize hastaya 4 yıl SKİT uygulanmış, 1214 kontrol grubuna sadece semptomatik tedavi verilmiştir. İmmünoterapi bittikten 3 yıl sonra yapılan karşılaştırmada SKİT grubunda %25'inde yeni duyarlık gelişirken kontrol grubunda bu oran %75 olmuştur (418).

Ülkemizden ve başka ülkelerden yapılan, AİT'nin yeni duyarlık gelişimini önleyici etkisi olmadığı sonucuna ulaşan az sayıda raporlar mevcuttur (, 416, 419,420) Çalışmaların çoğunda AİT'nin yeni duyarlılık gelişimini önlediği sonucuna varılmıştır.

SLİT de SKİT kadar etkili mi?

Sadece SKİT değil, SLİT ile yapılan tedavilerde de benzer koruyucu etkiler gösterilmiştir. Bir SLİT çalışmasında tedavi grubunda yeni duyarlık gelişimi %5.9 iken kontrol grubunda %38 bulunmuştur (420).

Cappella ve Durham (421), AİT'nin koruyucu etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında; SKİT'in yeni duyarlık gelişimini önlediği, var olan verilere göre SLİT'in de koruyucu etkisi olduğunu belirtmektedir.

Şimdiye dek yapılan ve değerli bulunan SLİT çalışmalarının hepsini değerlendiren bir yorumda; yeni duyarlık oluşumunun önlenmesinde SLİT'in de SKİT kadar etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (105).

Yeni AİT yöntemleri de etkili mi?

Erişkin rinokonjunktivitli hastalarda çayır polen tableti ile yapılan AİT sonrası, tedavi bittikten 2 yıl sonra dahi koruyuculuğun sürdüğü gösterilmiştir (422).

Henüz deneysel aşamada olan epikutanöz AİT yolu ile de yeni alerjen duyarlılığı gelişmesinin önlenemediği gösterilmiştir (423).

AİT; yeni duyarlık gelişimine yol açabilir mi?

Tropomiyozin; ev tozu akarı ve karideste bulunur. Akar için SKİT yapılırken karides alerjisi gelişebilir mi? sorusunun cevabı olarak, ev tozu akarı ile yapılan SKİT'in, tropomiyozine duyarlanma oluşturmadığı, tam tersine; birlikte deniz ürününe allerjisi olanlarda immünoterapi sonrasında besin alerjisi semptomlarında da düzelme sağlandığı gösterilmiştir (424).

AİT doz ve süresi önemli mi?

İmmünoterapinin koruyucu etkisinde doz ve sürenin de önemi vardır. Bir çalışmada 4 yıl AİT uygulanan polen duyarlı alerjik rinitli çocuklar 14 yıl boyunca izlenmiş; AİT olan grupta %72, plasebo alanlarda %22 oranında astım gelişmediği bulunmuştur. Bu çocuklarda da AİT sırasında yüksek doz alerjen kullanılanlarda koruyucu etkinin daha fazla olduğu görülmüştür (397).

Marogna ve arkadaşları, (181) SLİT'in uzun süreli etkisini araştırdıkları 15 yıllık bir prospektif çalışmada; 3,4, ve 5 yıl AİT yaparak en etkili ve en uzun koruma süresinin 4 yıl SLİT ile elde edildiğini, klinik koruyuculuğun 8 yıl sürdüğünü, yeni sensitizasyon gelişmesinden de 15 yıl koruduğunu göstermişlerdir.

AİT, mevcut astımın seyrini yavaşlatabilir mi?

Çocuklara 3 yıl SKİT uygulandığında AİT alanlarda astım gelişim riskinin 2.5 kat azaldığı bulunmuştur (215).

PAT çalışmasından elde edilen verileri uzun soluklu değerlendiren diğer bir çalışma ile de AİT'nin , çocuklarda astım gelişimini 10 yıl kadar önlediği gösterilmiştir (36).

Önemli Noktalar

-İmmünoterapi; alerjik hastalıkların doğal seyrini etkileyen tek tedavi yöntemidir (411), **(Kanıt düzeyi;1a, öneri düzeyi:B)**

-Alerjik rinitin astıma gidişini engelleyici etkisi vardır (411), **(Kanıt düzeyi;1a, öneri düzeyi:B)**

-İmmünoterapi ile İmmün tolerans gelişerek astımın kür olmasını sağlayabilir (411), **(Kanıt düzeyi;1a, öneri düzeyi:B)**

-İmmünoterapinin yeni alerjen duyarlılığı gelişimini önleyici etkisi vardır (418). **(Kanıt düzeyi;1b, öneri düzeyi:A)**

-Yeni alerjen duyarlılık gelişimini önleyici etki, immünoterapi kesildikten sonra yıllarca sürer (418), **(Kanıt düzeyi;1a, öneri düzeyi:A)**

-SLİT'in de SKİT gibi yeni duyarlılık gelişimini önleme ve koruyucu etkileri vardır (105, 421), **(Kanıt düzeyi;1a, öneri düzeyi:B)**

-Yüksek doz alerjenle yapılan AİT'nin koruyucu etkisi daha fazladır (397), **(Kanıt düzeyi;1a, öneri düzeyi:A)**

-AİT için en uygun süre 4 yıldır. Elde edilen yararlar 3 yıl uygulananlardan belirgin fazla, 5 yıl uygulananlarla yaklaşık aynı yararı gösterir (181), **(Kanıt düzeyi;1a, öneri düzeyi:A)**

SONUÇLAR VE GELECEKTEN BEKLENTİLER (YENİ AŞILAR, ADJUVANLAR VE PEPTİDLER)

Allerjen immünoterapisi (AİT) 1900'lu yıllardan beri alerjik hastalıklarda tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Leonard Noon bundan 104 yıl önce alerjik hastalıkların tedavisinde AİT'yi önemli bir yaklaşım olarak görmüştür. Solunum yolu allerjilerinde ve venom aşırı duyarlılıklarında etkinliğini ve güvenliğini gösteren önemli çalışmalar yapılmıştır. Aynı zamanda son araştırmalar gıda allerjileri ve atopik dermatitte AİT'nin etkinliği konusunda umut verici sonuçlar ortaya koymuştur. (12)

AİT çoğunlukla subkutan bir yaklaşım olarak kliniğe geçmiş olmakla birlikte son 25 yıldır sublingual immünoterapinin etkinliği alerjik hastalıkların tedavisinde umut vadeden bir uygulama yolu olarak literatüre geçmiştir. 1980'lerde AİT'nin subkutan yolla uygulanmasında yaşamı tehdit edebilen yan etkiler tanımlanmış ve Avrupa'nın bazı bölgelerinde subkutan AİT uygulaması kısıtlanmış, daha güvenli uygulama yolları üzerinde araştırmalar başlatılmıştır

AİT'de hastaların duyarlı oldukları allerjen uygun dozda ve uygun yoldan verilmelidir. Uygulamada kullanılacak olan allerjen ektresinin standardizasyonu önem taşımaktadır. Uyarlanacak olan protein ve peptid, rekombinant antijen teknolojisi ile hazırlanmaktadır. İntradermal, epikutanöz veya sublingual yol, doğal bağışıklık sistemini en iyi uyarabilecek mekanizma, en az yan etkiye sahip allerjen cins ve dozu, adjuvant seçimi AİT'de göz önüne alınması gereken önemli noktalar. AİT'nin başarılı olmasında allerjenin uygulama doz ve yönteminin yanısıra aşının kalitesi de önem taşımaktadır. Avrupa İlaç Komitesi (EMA), allerji ürünleri ve aşuları, duyarlı olunan allerjeni doğal olarak içeren farmasötik ürünler olarak tanımlamaktadır. Allerjenler, protein ve glikoprotein yapısında, 6-8 kDa- 100kDa arası ağırlığa sahip moleküllerdir. Bununla beraber son yıllarda sadece proteinlerin değil aynı zamanda uygun bir taşıyıcı ile birlikte polisakkaritlerin, peptidlerin veya kimyasal ajanların da alerjik reaksiyonların gelişiminden sorumlu oldukları gösterilmiştir.

Yüzyılı aşkın süredir allerjenik aşılar polen taneleri ve ev tozu akar kültürleri gibi doğal kaynaklardan hazırlanmıştır. Burada amaç ham materyalde yüksek oranda suda çözünebilen allerjeni içeren zenginleştirilmiş protein solüsyonu hazırlamaktır. Yıllar içinde aşı hazırlamak için kullanılan ekstraksiyon, saflaştırma ve ürüne dönüştürme metodu geliştirilmiş ve endüstrilemiştir. Günümüzde yeni ürünler olarak; peptid temelli aşılar, rekombinant allerjenler gibi biyoteknolojik modeller ile yapılan moleküler temelli aşılar ve DNA aşıları gibi immünolojik temele dayanan aşılar geliştirilmektedir. Bunların prelinik ve/veya klinik çalışmalarla etkinlikleri araştırılmaktadır. (57, 425)

Aşıların geliştirilmesinde allerjenik kaynak materyalleri olarak polenler, akarlar, küfler, epiteller ve gıda ürünleri kullanılmaktadır.

AİT uygulamalarında hem ciddi yan etki riskinden korunulması, hem de yeterli klinik etkinliğin güvenli bir şekilde sağlanması amaçlanmalıdır. Bunun için allerjen immünoterapide kullanılan moleküler fragmanlar, füzyonlar, hibridler ve kimeralar, bir taraftan B hücre epitoplari tarafından konformasyona bağıli tanınmadan kaçınmayı sağlamalıdır. Diğeri yandan da T hücre epitoplari tarafından tanınmayı sağlayacak derecede linear amino asit dizilerinden oluşun allerjenik epitoplari içerecek şekilde bir yapısal formasyona sahip olmalıdır. Bu yaklaşım yüksek dozda düşük anaflaksi riski ile tolerojenik T hücre gelişimini tetikler. (426) Linear T hücre epitop peptidlerine benzer peptid uygulanması klinik çalışmalarda umut verici sonuçlar ortaya koymaktadır. (427) Bununla ilgili yapılan çok merkezli çalışmada huş polenine duyarlı alerjik riniti olan hastalarda *bet v 1* ile örtüşen peptidin klinik etkinliğinin yüksek olduğu gösterilmiştir. (428)

Allerjen immünoterapisinde rekombinant antijenler tek başlarına veya birkaç rekombinant antijen ile birlikte karışım olarak kullanılmaktadır. Rekombinant beş çim polen allerjeni içeren karışım alerjik riniti olan hastalarda uygulanmış ve semptom medikasyon skorunu düşürmüştür. (429) Tedavi sonrasında yüksek düzeyde alerjene özgü IgG1 ve IgG4 antikor düzeyleri artmıştır. Klinik çalışmalar rekombinant allerjen immünoterapisinin çim poleni, huş poleni ve ev tozu akarlarına karşı duyarlılıkta etkin olarak kullanılabilmesini göstermektedir.

Yeni adjuvanların tasarlanması yaklaşımı, AİT’de uygulanmakta olan allerjen türevi ürünler ile kıyaslandığında üretimi daha kolay ve ekonomik olabilmektedir. Detoksifiye lipopolisakkarid (MPL-A), CpG oligonükleotidler, imidazoquinolin ve adenin türevleri doğal bağışıklık yanıtını aktive etmekte ve spesifik Th1 hücre yapımını uyarmaktadır (430). Doğal bağışıklık sisteminde, tolerojenik immün yanıt toll-like reseptörler (TLR) üzerinden uyarılmaktadır. Ragweed antijeni TLR-9 agonist CpG ile birlikte uygulandığında ragweed-allerjik hastaların alerjik rinit tedavisinde umut verici olmaktadır.

Bu uygulamalar dışında allerjenlerin immün düzenleyiciler ve peptid taşıyıcı füzyon proteinleri ile birlikte uygulanması da AİT’de etkin rol oynamaktadır. 1,25-Dihydroxy vitamin D3 dendritik hücreler üzerinden tolerans aktivitesini sağlayarak regülatör T hücre yanıtının oluşumunda etkilidir. Kedi allerjisi geliştirilmiş fare modellerine *rFel d 1*’in VitD3 ile kovalent bağlanmasıyla geliştirilen aşı çalışması hayvan modelinde etkin tedavi edici rol oynamıştır.(431) Bir diğeri yaklaşım ise allerjenin kovalent olarak karbonhidrat temelli partiküllere bağlanmasıdır. Bu şekilde dendritik hücrelerin tolerans mekanizmasındaki etkinliği artırılmaktadır. Kedi allerjisi modelinde etkinlik çalışmaları yapılmaktadır.

Fc γ RIIb, immün tirozin temelli inhibitör motif içeren bir reseptördür. Fc γ RI ve Fc γ RIIb birlikteliği Fc γ RI sinyal yolunu inhibe eder. Bu temel bilgi ışığında Fc γ RIIb'nin allerjen ile füzyonu allerjen spesifik immün yanıtı azaltarak düzenlemektedir. Buna benzer bir yaklaşımla allerjenlerin insan Fc γ ile füzyonları allerjen ile indüklenen bazofil ve mast hücre degranülasyonunu baskılamaktadır. (432)

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada *Bet v 1* molekülünün IgE reaktif bölgelerinden elde edilen ve non-allerjik olan PA ve PB isimli peptidler ile Hepatit B virüsünün Pre-S domain peptidinin füzyonları sağlanmıştır. Oluşan hibrid molekül in-vitro ortamda allerjenik kişilerden elde edilen periferik kan mononükleer hücrelerinde azalmış T hücre aktivasyonuna yol açmış; allerjik hastalarda *Bet v 1* ilişkili bazofil aktivasyonunu da inhibe etmiştir. Yeni geliştirilen bu molekülün immünoterapi aşısı olarak tavşanlara uygulanması sonrası ise IL-5 üretimi azalırken IL-10 ve IFN-gama üretimlerinin arttığı görülmüştür. Bu füzyon tavşanlarda in vitro ortamda T hücre aktivasyonunu baskılamış ve allerjen spesifik IgG üretimini arttırmıştır.

Allerjen immünoterapisinde son yıllarda immün sistemi düzenleyici ve tolerans mekanizmasını tetikleyici önemli gelişmeler söz konusudur. Farklı ajanların allerjenler ile birlikte immün düzenleyici olarak uygulanmalarının tedavide etkin olduğunu gösteren çalışmalar vardır. İlerde bu ajanların klinik uygulamalara geçişi ile alerjik hastalıkların tedavisinde önemli adımlar atılacaktır.

KAYNAKLAR

1. Curtis HH. The immunizing cure of hay fever. *Med News* 1900;77:16.
2. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;1:1572.
3. Freeman J. Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. *Lancet* 1912;2:814.
4. Prausnitz C, Küstner, H. Studien über die Überempfindlichkeit Zentralblat *Bakteriol* 1921;86:160
5. Sherman WB. Changes in serological reactions and tissue sensitivity in hay fever patients during the early months of treatment *J Immunol* 1941;40:289.
6. Bernton HS, Chambers D.C., Querry M.U. Therapy of ragweed pollinosis with blocking antibody. *J Allergy* 1962; 33:356.
7. Loveless MH. Immunological studies in pollenosis I. The presence of two antibodies related to the same pollen antigen in the serum of treated hay fever patients. *J Immunol* 1940; 38:25.
8. Ishizaka K, Ishizaka T., Hornbrook, M.M. Physicochemical properties of human reaginic antibody. IV Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic antibody. *J Immunol* 1966;97:75.
9. Katz DH. The allergic phenotype :manifestation of "allergic breakthrough" and imbalance in normal damping of IgE antibody production. *Immunol Rev* 1978;41:77.
10. Rocklin RE. Clinical and immunology aspects of allergen specific immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinitis and /or allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:323.
11. Öneş Ü. The development of Specific Immunotherapy in Turkey *Expressions* 1996;3:2.
12. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):556-68.
13. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(5):1288-96 e3.
14. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1 Suppl):S1-55.
15. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E, et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy.* 2006;61 Suppl 82:1-20.
16. Krishna MT, Ewan PW, Diwakar L, Durham SR, Frew AJ, Leech SC, et al. Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(9):1201-20.
17. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int.* 2014;23(8):282-319.
18. Godicke V, Hundt F. Registration trials for specific immunotherapy in Europe: advanced guidance from the new European Medical Agency guideline. *Allergy.* 2010;65(12):1499-505.
19. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, Malling HJ, et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy.* 2007;62(3):317-24.
20. Calderon M, Cardona V, Demoly P, Panel EYoIE. One hundred years of allergen immunotherapy European Academy of Allergy and Clinical Immunology celebration: review of unanswered questions. *Allergy.* 2012;67(4):462-76.
21. Miguères M, Davila I, Frati F, Azpeitia A, Jeanpetit Y, Lheritier-Barrand M, et al. Types of sensitization to aeroallergens: definitions, prevalences and impact on the diagnosis and treatment of allergic respiratory disease. *Clin Transl Allergy.* 2014;4:16.
22. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):621-31.
23. Novak N, Mete N, Bussmann C, Maintz L, Bieber T, Akdis M, et al. Early suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamine receptor 2. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(5):1153-8 e2.
24. James LK, Durham SR. Update on mechanisms of allergen injection immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(7):1074-88.

25. van de Veen W, Stanic B, Yaman G, Wawrzyniak M, Sollner S, Akdis DG, et al. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(4):1204-12.
26. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(2):358-68.
27. Jutel M, Akdis M, Blaser K, Akdis CA. Mechanisms of allergen specific immunotherapy--T-cell tolerance and more. *Allergy.* 2006;61(7):796-807.
28. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis: an analysis of randomized, prospective, single- or double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther.* 2000;22(3):342-50.
29. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2007(1):CD001936.
30. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(8):CD001186.
31. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of asthma: a meta-analysis of prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther.* 2000;22(3):329-41.
32. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008;63 Suppl 86:8-160.
33. Calderon MA, Casale TB, Togias A, Bousquet J, Durham SR, Demoly P. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1):30-8.
34. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ.* 1999;318(7183):593-6.
35. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Walter Canonica G, Merk H, et al. GA(2) LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy.* 2010;65(12):1525-30.
36. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy.* 2007;62(8):943-8.
37. Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, Karakoc GB, Kendirli SG, 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(2):85-91.
38. Reisman RE, Livingston A. Venom immunotherapy: 10 years of experience with administration of single venoms and 50 micrograms maintenance doses. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;89(6):1189-95.
39. Valentine MD. Allergy to stinging insects. *Ann Allergy.* 1993;70(6):427-32.
40. Valentine MD. Insect venom allergy: diagnosis and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 1984;73(3):299-304.
41. Golden DB, Kelly D, Hamilton RG, Craig TJ. Venom immunotherapy reduces large local reactions to insect stings. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(6):1371-5.
42. Bussmann C, Bockenhoff A, Henke H, Werfel T, Novak N. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(6):1292-8.
43. Werfel T, Breuer K, Rueff F, Przybilla B, Worm M, Grewe M, et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy.* 2006;61(2):202-5.
44. Pajno GB, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, Lombardo F, et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2007;120(1):164-70.
45. Calderon MA, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bousquet J, Sheikh A, Frew A, et al. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy. *Clin Transl Allergy.* 2012;2(1):20.
46. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102(4 Pt 1):558-62.
47. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf (assessed 2 April 2015).
48. Moote W, Kim H. Allergen-specific immunotherapy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011;7 Suppl 1:S5.
49. Kosnik M, Korosec P. Venom immunotherapy: clinical efficacy, safety and contraindications. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(8):877-84.
50. Ridolo E, Montagni M, Bonzano L, Senna G, Incorvaia C. Arguing the misconceptions in allergen-specific immunotherapy. *Immunotherapy.* 2014;6(5):587-95.
51. Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy.* 2015;70(8):897-909.

52. Compalati E, Braido F, Canonica GW. An update on allergen immunotherapy and asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2014;20(1):109-17.
53. Cox L. Allergen immunotherapy and asthma: efficacy, safety, and other considerations. *Allergy Asthma Proc.* 2008;29(6):580-9.
54. Moss MH. Immunotherapy: first do no harm. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2005;25(2):421-39, viii.
55. Mohapatra SS, Qazi M, Hellermann G. Immunotherapy for allergies and asthma: present and future. *Curr Opin Pharmacol.* 2010;10(3):276-88.
56. Larche M, Akdis CA, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(10):761-71.
57. Akdis M. New treatments for allergen immunotherapy. *The World Allergy Organization journal.* 2014;7(1):23.
58. Tabar AI, Lizaso MT, Garcia BE, Gomez B, Echechippia S, Aldunate MT, et al. Double-blind, placebo-controlled study of *Alternaria alternata* immunotherapy: clinical efficacy and safety. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19(1):67-75.
59. Moingeon P. Adjuvants for allergy vaccines. *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8(10):1492-8.
60. Simons FE, Shikishima Y, Van Nest G, Eiden JJ, HayGlass KT. Selective immune redirection in humans with ragweed allergy by injecting Amb a 1 linked to immunostimulatory DNA. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(6):1144-51.
61. Johansen P, Senti G, Martinez Gomez JM, Storni T, von Beust BR, Wuthrich B, et al. Toll-like receptor ligands as adjuvants in allergen-specific immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(12):1591-8.
62. Lund L, Henmar H, Wurtzen PA, Lund G, Hjortskov N, Larsen JN. Comparison of allergenicity and immunogenicity of an intact allergen vaccine and commercially available allergoid products for birch pollen immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 2007;37(4):564-71.
63. Bousquet J, Hejjaoui A, Skassa-Brociek W, Guerin B, Maasch HJ, Dhivert H, et al. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. I. Rush immunotherapy with allergoids and standardized orchard grass-pollen extract. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;80(4):591-8.
64. Tarzi M, Larche M. Peptide immunotherapy for allergic disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2003;3(4):617-26.
65. Muller U, Akdis CA, Fricker M, Akdis M, Blesken T, Bettens F, et al. Successful immunotherapy with T-cell epitope peptides of bee venom phospholipase A2 induces specific T-cell anergy in patients allergic to bee venom. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101(6 Pt 1):747-54.
66. Zuidmeer-Jongejan L, Huber H, Swoboda I, Rigby N, Versteeg SA, Jensen BM, et al. Development of a hypoallergenic recombinant parvalbumin for first-in-man subcutaneous immunotherapy of fish allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;166(1):41-51.
67. Gafvelin G, Thunberg S, Kronqvist M, Gronlund H, Gronneberg R, Troye-Blomberg M, et al. Cytokine and antibody responses in birch-pollen-allergic patients treated with genetically modified derivatives of the major birch pollen allergen Bet v 1. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005;138(1):59-66.
68. Hamelmann E, Rolinck-Werninghaus C, Wahn U. Is there a role for anti-IgE in combination with specific allergen immunotherapy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003;3(6):501-10.
69. Casale TB, Busse WW, Kline JN, Ballas ZK, Moss MH, Townley RG, et al. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(1):134-40.
70. Focke M, Marth K, Flicker S, Valenta R. Heterogeneity of commercial timothy grass pollen extracts. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(8):1400-8.
71. The use of standardized allergen extracts. *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI). J Allergy Clin Immunol* 1997 May;99(5):583-6.
72. Nordic Council on Medicines. Registration of allergenic preparations. *Nordic guidelines, Vol. 23, 2nd ed.* Uppsala, Sweden: . NLN Publications 1989 pp 1-34.
73. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the Clinical Development of products for specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases. . London, 20 November 2008 Doc Ref CHMP/EWP/18504/2006.
74. Larenas-Linnemann D, Cox LS, Immunotherapy, Allergy Diagnostics Committee of the American Academy of Allergy A, Immunology. European allergen extract units and potency: review of available information. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(2):137-45.
75. Position paper: Allergen standardisation and skin tests. *The European Academy of Allergology and Immunology. Allergy* 1993;48(14 Suppl):48-82.
76. Berg TL, Johansson SG. Allergy diagnosis with the radioallergosorbent test: A comparison with the results of skin and provocation tests in an unselected group of children with asthma and hay fever. *J Allergy Clin Immunol.* 1974;54(4):209-21.

77. van der Zee JS, de Groot H, van Swieten P, Jansen HM, Aalberse RC. Discrepancies between the skin test and IgE antibody assays: study of histamine release, complement activation in vitro, and occurrence of allergen-specific IgG. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;82(2):270-81.
78. Nelson HS. The use of standardized extracts in allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(1 Pt 1):41-5.
79. Haugaard L, Dahl R, Jacobsen L. A controlled dose-response study of immunotherapy with standardized, partially purified extract of house dust mite: clinical efficacy and side effects. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;91(3):709-22.
80. Maestrelli P, Zanolla L, Pozzan M, Fabbri LM, Regione Veneto Study Group on the "Effect of immunotherapy in allergic a. Effect of specific immunotherapy added to pharmacologic treatment and allergen avoidance in asthmatic patients allergic to house dust mite. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(4):643-9.
81. Tabar AI, Echechipia S, Garcia BE, Olaguibel JM, Lizaso MT, Gomez B, et al. Double-blind comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with *Dermatophagoides pteronyssinus*. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(1):109-18.
82. Pichler CE, Marquardsen A, Sparholt S, Lowenstein H, Bircher A, Bischof M, et al. Specific immunotherapy with *Dermatophagoides pteronyssinus* and *D. farinae* results in decreased bronchial hyperreactivity. *Allergy.* 1997;52(3):274-83.
83. Ewbank PA, Murray J, Sanders K, Curran-Everett D, Dreskin S, Nelson HS. A double-blind, placebo-controlled immunotherapy dose-response study with standardized cat extract. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(1):155-61.
84. Lent AM, Harbeck R, Strand M, Sills M, Schmidt K, Efaw B, et al. Immunologic response to administration of standardized dog allergen extract at differing doses. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(6):1249-56.
85. Dreborg S, Agrell B, Foucard T, Kjellman NI, Koivikko A, Nilsson S. A double-blind, multicenter immunotherapy trial in children, using a purified and standardized *Cladosporium herbarum* preparation. I. Clinical results. *Allergy.* 1986;41(2):131-40.
86. Horst M, Hejjaoui A, Horst V, Michel FB, Bousquet J. Double-blind, placebo-controlled rush immunotherapy with a standardized *Alternaria* extract. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;85(2):460-72.
87. Malling HJ. Immunotherapy in Europe. *Clin Exp Allergy.* 1994;24(6):515-21.
88. Cohn JR, Pizzi A. Determinants of patient compliance with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;91(3):734-7.
89. Mauro M, Russello M, Alesina R, Sillano V, Alessandrini A, Dama A, et al. Safety and pharmacoeconomics of a cluster administration of mite immunotherapy compared to the traditional one. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2006;38(1):31-4.
90. Hejjaoui A, Ferrando R, Dhivert H, Michel FB, Bousquet J. Systemic reactions occurring during immunotherapy with standardized pollen extracts. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;89(5):925-33.
91. Position paper: Immunotherapy. *Allergy* 1993;48(14 Suppl):9-35.
92. Guerra L, Compalati E, Rogkakou A, Pecora S, Passalacqua G, Canonica GW. Randomized open comparison of the safety of SLIT in a no-updosing and traditional updosing schedule in patients with *Parietaria* allergy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2006;34(2):82-3.
93. Rodriguez F, Boquete M, Ibanez MD, de la Torre-Martinez F, Tabar AI. Once daily sublingual immunotherapy without updosing--A new treatment schedule. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006;140(4):321-6.
94. Lombardi C, Incorvaia C, Braga M, Senna G, Canonica GW, Passalacqua G. Administration regimens for sublingual immunotherapy to pollen allergens: what do we know? *Allergy.* 2009;64(6):849-54.
95. Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(4):802-9.
96. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jager S, Montagut A, et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6):1338-45.
97. Tabar AI, Arroabarren E, Echechipia S, Garcia BE, Martin S, Alvarez-Puebla MJ. Three years of specific immunotherapy may be sufficient in house dust mite respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1):57-63, e1-3.
98. Durham SR, Emminger W, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, et al. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(1):131-8 e1-7.
99. Didier A, Worm M, Horak F, Sussman G, de Beaumont O, Le Gall M, et al. Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(3):559-66.

100. Li JT, Bernstein DI, Calderon MA, Casale TB, Cox L, Passalacqua G, et al. Sublingual grass and ragweed immunotherapy: Clinical considerations—a PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(2):369-76.
101. Waibel KH. Aspiration before immunotherapy injection is not required. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(2):525-6.
102. Guarneri F. Aspiration before subcutaneous immunotherapy injection: unnecessary or advisable? *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(2):512-3; author reply 3.
103. Miller JD, Bell JB, Lee RJ, Tarvin F. Blood return on aspiration before immunotherapy injection. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(2):512; author reply 3.
104. Dretzke J, Meadows A, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(5):1361-6.
105. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):6.
106. Cuppari C, Leonardi S, Manti S, Filippelli M, Alterio T, Spicuzza L, et al. Allergen immunotherapy, routes of administration and cytokine networks: an update. *Immunotherapy.* 2014;6(6):775-86.
107. Casale TB, Stokes JR. Immunotherapy: what lies beyond. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):612-9: quiz 20.
108. Mondoulet L, Dioszeghy V, Ligouis M, Dhelft V, Dupont C, Benhamou PH. Epicutaneous immunotherapy on intact skin using a new delivery system in a murine model of allergy. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(4):659-67.
109. Senti G, Cramer R, Kuster D, Johansen P, Martinez-Gomez JM, Graf N, et al. Intralymphatic immunotherapy for cat allergy induces tolerance after only 3 injections. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1290-6.
110. Senti G, Prinz Vavricka BM, Erdmann I, Diaz MI, Markus R, McCormack SJ, et al. Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(46):17908-12.
111. Witten M, Malling HJ, Blom L, Poulsen BC, Poulsen LK. Is intralymphatic immunotherapy ready for clinical use in patients with grass pollen allergy? *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(5):1248-52 e5.
112. Johansen P, von Moos S, Mohanan D, Kundig TM, Senti G. New routes for allergen immunotherapy. *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8(10):1525-33.
113. Gaglani B, Borish L, Bartelson BL, Buchmeier A, Keller L, Nelson HS. Nasal immunotherapy in weed-induced allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;79(3):259-65.
114. Tsai JJ, Liao EC, Tsai FH, Hsieh CC, Lee MF. The effect of local nasal immunotherapy in allergic rhinitis: using strips of the allergen dermatophagoides pteronyssinus. *J Asthma.* 2009;46(2):165-70.
115. Senti G, Graf N, Haug S, Ruedi N, von Moos S, Sonderegger T, et al. Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(5):997-1002.
116. Senti G, von Moos S, Tay F, Graf N, Sonderegger T, Johansen P, et al. Epicutaneous allergen-specific immunotherapy ameliorates grass pollen-induced rhinoconjunctivitis: A double-blind, placebo-controlled dose escalation study. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(1):128-35.
117. Dupont C, Kalach N, Soulaines P, Legoue-Morillon S, Piloquet H, Benhamou PH. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(5):1165-7.
118. Muller UR, Jutel M, Reimers A, Zumkehr J, Huber C, Kriegel C, et al. Clinical and immunologic effects of H1 antihistamine preventive medication during honeybee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(5):1001-7 e4.
119. Ohashi Y, Nakai Y, Murata K. Effect of pretreatment with fexofenadine on the safety of immunotherapy in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96(4):600-5.
120. Massanari M, Nelson H, Casale T, Busse W, Kianifard F, Geba GP, et al. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):383-9.
121. Cox L. Advantages and disadvantages of accelerated immunotherapy schedules. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2):432-4.
122. Nielsen L, Johnsen CR, Mosbech H, Poulsen LK, Malling HJ. Antihistamine premedication in specific cluster immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97(6):1207-13.
123. Portnoy J, Bagstad K, Kanarek H, Pacheco F, Hall B, Barnes C. Premedication reduces the incidence of systemic reactions during inhalant rush immunotherapy with mixtures of allergenic extracts. *Ann Allergy.* 1994;73(5):409-18.
124. Berchtold E, Maibach R, Muller U. Reduction of side effects from rush-immunotherapy with honey bee venom by pretreatment with terfenadine. *Clin Exp Allergy.* 1992;22(1):59-65.
125. Muller U, Hari Y, Berchtold E. Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific-allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(1):81-6.

126. Reimers A, Hari Y, Muller U. Reduction of side-effects from ultrarush immunotherapy with honeybee venom by pretreatment with fexofenadine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy*. 2000;55(5):484-8.
127. Brockow K, Kiehn M, Riethmuller C, Vieluf D, Berger J, Ring J. Efficacy of antihistamine pretreatment in the prevention of adverse reactions to Hymenoptera immunotherapy: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(4):458-63.
128. Wohrl S, Gamper S, Hemmer W, Heinze G, Stingl G, Kinaciyan T. Premedication with montelukast reduces local reactions of allergen immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;144(2):137-42.
129. Jagdis A, Berlin N, Barron C, Giruparajah M, Leader N, Maclachlan S, et al. Effect of ketotifen premedication on adverse reactions during peanut oral immunotherapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):36.
130. Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, Schauer U, Kamin W, Von Berg A, et al. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(2):274-80.
131. Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, Kamin W, Bergmann KC, Sieder C, et al. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(2):271-9.
132. Galera C, Soohun N, Zankar N, Caimmi S, Gallen C, Demoly P. Severe anaphylaxis to bee venom immunotherapy: efficacy of pretreatment and concurrent treatment with omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(3):225-9.
133. Schulze J, Rose M, Zielen S. Beekeepers anaphylaxis: successful immunotherapy covered by omalizumab. *Allergy*. 2007;62(8):963-4.
134. Kontou-Fili K, Filis CI. Prolonged high-dose omalizumab is required to control reactions to venom immunotherapy in mastocytosis. *Allergy*. 2009;64(9):1384-5.
135. Nopp A, Johansson SG, Adedoyin J, Ankerst J, Palmqvist M, Oman H. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy*. 2010;65(1):56-60.
136. Kopp MV, Hamelmann E, Bendiks M, Zielen S, Kamin W, Bergmann KC, et al. Transient impact of omalizumab in pollen allergic patients undergoing specific immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(5):427-33.
137. Asero R. Component-resolved diagnosis-assisted prescription of allergen-specific immunotherapy: a practical guide. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2012;44(5):183-7.
138. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE, et al. A WAO - ARIA - GA(2)LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J*. 2013;6(1):17.
139. Luengo O, Cardona V. Component resolved diagnosis: when should it be used? *Clin Transl Allergy*. 2014;4:28.
140. Treudler R, Simon JC. Overview of component resolved diagnostics. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(1):110-7.
141. Tinghino R, Twardosz A, Barletta B, Puggioni EM, Iacovacci P, Butteroni C, et al. Molecular, structural, and immunologic relationships between different families of recombinant calcium-binding pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(2):314-20.
142. Popescu FD. Molecular biomarkers for grass pollen immunotherapy. *World J Methodol*. 2014;4(1):26-45.
143. Canis M, Groger M, Becker S, Klemens C, Kramer MF. Recombinant marker allergens in diagnosis of patients with allergic rhinoconjunctivitis to tree and grass pollens. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(1):36-9.
144. Barber D, de la Torre F, Feo F, Florido F, Guardia P, Moreno C, et al. Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas: a molecular epidemiological study. *Allergy*. 2008;63(11):1550-8.
145. Lizaso MT, Garcia BE, Tabar AI, Lasa E, Echechipia S, Alvarez MJ, et al. Comparison of conventional and component-resolved diagnostics by two different methods (Advia-Centaur/Microarray-ISAC) in pollen allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107(1):35-41.
146. Sastre J, Landivar ME, Ruiz-Garcia M, Andregnette-Rosigno MV, Mahillo I. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy*. 2012;67(5):709-11.
147. Letran A, Espinazo M, Moreno F. Measurement of IgE to pollen allergen components is helpful in selecting patients for immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(4):295-7.
148. Stringari G, Tripodi S, Caffarelli C, Dondi A, Asero R, Di Rienzo Businco A, et al. The effect of component-resolved diagnosis on specific immunotherapy prescription in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(1):75-81.
149. Tripodi S, Frediani T, Lucarelli S, Macri F, Pingitore G, Di Rienzo Businco A, et al. Molecular profiles of IgE to Phleum pratense in children with grass pollen allergy: implications for specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3):834-9 e8.
150. Resch Y, Weghofer M, Seiberler S, Horak F, Scheibelhofer S, Linhart B, et al. Molecular characterization of Der p 10: a diagnostic marker for broad sensitization in house dust mite allergy. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(10):1468-77.

151. Casaulta C, Fluckiger S, Cramer R, Blaser K, Schoeni MH. Time course of antibody response to recombinant *Aspergillus fumigatus* antigens in cystic fibrosis with and without ABPA. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(3):217-25.
152. Hilger C, Swiontek K, Arumugam K, Lehnert C, Hentges F. Identification of a new major dog allergen highly cross-reactive with Fel d 4 in a population of cat- and dog-sensitized patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(4):1149-51.
153. Basagaña M LO, Labrador-Horrillo M, Garriga T, Mattsson L, Lidholm J, Cardona V. Component resolved diagnosis of dog allergy. *Allergy* 2010, 65(Suppl 92):683A.
154. Curin M, Reininger R, Swoboda I, Focke M, Valenta R, Spitzauer S. Skin prick test extracts for dog allergy diagnosis show considerable variations regarding the content of major and minor dog allergens. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;154(3):258-63.
155. Muller U, Schmid-Grendelmeier P, Hausmann O, Helbling A. IgE to recombinant allergens Api m 1, Ves v 1, and Ves v 5 distinguish double sensitization from crossreaction in venom allergy. *Allergy.* 2012;67(8):1069-73.
156. Sturm GJ, Bilo MB, Bonadonna P, Hemmer W, Caruso B, Bokanovic D, et al. Ves v 5 can establish the diagnosis in patients without detectable specific IgE to wasp venom and a possible north-south difference in Api m 1 sensitization in Europe. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3):817; author reply 8-9.
157. Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR, Group UKIS. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2):319-25.
158. Passalacqua G, Durham SR, Global A, Asthma European N. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(4):881-91.
159. Walker SM, Pajno GB, Lima MT, Wilson DR, Durham SR. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(1):87-93.
160. Powell RJ, Frew AJ, Corrigan CJ, Durham SR. Effect of grass pollen immunotherapy with Alutard SQ on quality of life in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2007;62(11):1335-8.
161. Calderon MA, Casale TB, Nelson HS, Demoly P. An evidence-based analysis of house dust mite allergen immunotherapy: a call for more rigorous clinical studies. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(6):1322-36.
162. Varney VA, Edwards J, Tabbah K, Brewster H, Mavroleon G, Frew AJ. Clinical efficacy of specific immunotherapy to cat dander: a double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 1997;27(8):860-7.
163. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2005;60(1):4-12.
164. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(12):CD002893.
165. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(2):141-8.
166. Compalati E, Passalacqua G, Bonini M, Canonica GW. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis. *Allergy.* 2009;64(11):1570-9.
167. Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W, et al. Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(2):512-8 e2.
168. Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halken S, Montagut A, de Beaumont O, et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(1):160-6 e3.
169. Bergmann KC, Demoly P, Worm M, Fokkens WJ, Carrillo T, Tabar AI, et al. 15. Abramson M and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts in adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(6):1608-14 e6.
170. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(4):969-74.
171. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD001186.
172. Blumberga G, Groes L, Haugaard L, Dahl R. Steroid-sparing effect of subcutaneous SQ-standardised specific immunotherapy in moderate and severe house dust mite allergic asthmatics. *Allergy.* 2006;61(7):843-8.
173. Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R, et al. Sub-lingual immunotherapy: world allergy organization position paper 2009. *World Allergy Organ J.* 2009;2(11):233-81.
174. Calamita Z, Saconato H, Pela AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy.* 2006;61(10):1162-72.
175. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest.* 2008;133(3):599-609.

176. Olaguibel JM, Alvarez Puebla MJ. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005;15(1):9-16.
177. Mosbech H. Tolerability and efficacy of house dust mite AIT. *Allergy*. 2011;66 Suppl 95:55-6.
178. Marogna M, Braidì C, Bruno ME, Colombo C, Colombo F, Massolo A, et al. The contribution of sublingual immunotherapy to the achievement of control in birch-related mild persistent asthma: a real-life randomised trial. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41(4):216-24.
179. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med*. 1999;341(7):468-75.
180. Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, Colombo F, Massolo A, Businco AD, et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(2):206-11.
181. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):969-75.
182. Di Lorenzo G, Mansueto P, Pacor ML, Rizzo M, Castello F, Martinelli N, et al. Evaluation of serum s-IgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(5):1103-10, 10 e1-4.
183. Karakoc GB, Yilmaz M, Altintas DU, Kendirli SG. Can Serum-Specific IgE/Total IgE Ratio Predict Clinical Response to Allergen-Specific Immunotherapy in Children Monosensitized to House Dust Mite? *J Allergy (Cairo)*. 2012;2012:694094.
184. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. Under the skin or under the tongue: differences and similarities in mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy. *Immunotherapy*. 2013;5(11):1151-8.
185. Lima MT, Wilson D, Pitkin L, Roberts A, Nouri-Aria K, Jacobson M, et al. Grass pollen sublingual immunotherapy for seasonal rhinoconjunctivitis: a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(4):507-14.
186. Scadding GW, Shamji MH, Jacobson MR, Lee DI, Wilson D, Lima MT, et al. Sublingual grass pollen immunotherapy is associated with increases in sublingual Foxp3-expressing cells and elevated allergen-specific immunoglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B cells. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(4):598-606.
187. Loureiro G, Tavares B, Chieira C, Pereira C. Effect of Dermatophagoides specific immunotherapy on cutaneous reactivity. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2007;39(1):5-8.
188. Senna G, Calderon M, Makatsori M, Ridolo E, Passalacqua G. An evidence-based appraisal of the surrogate markers of efficacy of allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(4):375-80.
189. Horak F, Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, Lemell P, Devillier P, Montagut A, et al. Early onset of action of a 5-grass-pollen 300-IR sublingual immunotherapy tablet evaluated in an allergen challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(3):471-7, 7 e1.
190. Keilholz U, Weber J, Finke JH, Gabrilovich DI, Kast WM, Disis ML, et al. Immunologic monitoring of cancer vaccine therapy: results of a workshop sponsored by the Society for Biological Therapy. *J Immunother*. 2002;25(2):97-138.
191. Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN, Jacobson MR, Walker SM, Wilcock LK, et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol*. 2004;172(5):3252-9.
192. Pilette C, Nouri-Aria KT, Jacobson MR, Wilcock LK, Detry B, Walker SM, et al. Grass pollen immunotherapy induces an allergen-specific IgA2 antibody response associated with mucosal TGF-beta expression. *J Immunol*. 2007;178(7):4658-66.
193. Ciprandi G, De Amici M, Tosca M, Marseglia G. Serum transforming growth factor-beta levels depend on allergen exposure in allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;152(1):66-70.
194. Szepefalusi Z, Gruber S, Eiwegger T, Dehlink E. Clinical practice: Allergen-specific immunotherapy in children: facts and FAQs. *European journal of pediatrics*. 2011;170(2):137-48.
195. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;119(4):780-91.
196. Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimek L, et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009;123(1):167-73 e7.
197. FAITH A, Richards DF, Verhoef A, Lamb JR, Lee TH, Hawrylowicz CM. Impaired secretion of interleukin-4 and interleukin-13 by allergen-specific T cells correlates with defective nuclear expression of NF-AT2 and jun B: relevance to immunotherapy. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2003;33(9):1209-15.
198. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Cramer R, et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *The Journal of experimental medicine*. 2004;199(11):1567-75.
199. Bohle B. The impact of pollen-related food allergens on pollen allergy. *Allergy*. 2007;62(1):3-10.

200. Gleich GJ, Zimmermann EM, Henderson LL, Yunginger JW. Effect of immunotherapy on immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to ragweed antigens: a six-year prospective study. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1982;70(4):261-71.
201. Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszczyk M, Blaser K, et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *European journal of immunology*. 2003;33(5):1205-14.
202. Bufe A, Roberts G. Specific immunotherapy in children. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2011;41(9):1256-62.
203. Roberts G, Hurley C, Turcanu V, Lack G. Grass pollen immunotherapy as an effective therapy for childhood seasonal allergic asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;117(2):263-8.
204. Rodriguez Perez N, Ambriz Moreno Mde J. [Safety of immunotherapy and skin tests with allergens in children younger than five years]. *Revista alergologia Mexico*. 2006;53(2):47-51.
205. Zielen S, Kardos P, Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;126(5):942-9.
206. Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, Ramanathan M, Segal JB, et al. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatrics*. 2013;131(6):1155-67.
207. Hill DJ, Hosking CS, Shelton MJ, Turner MW. Failure of hyposensitisation in treatment of children with grass-pollen asthma. *British medical journal*. 1982;284(6312):306-9.
208. Adkinson NF, Jr., Eggleston PA, Eney D, Goldstein EO, Schuberth KC, Bacon JR, et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med*. 1997;336(5):324-31.
209. Kuna P, Kaczmarek J, Kupczyk M. Efficacy and safety of immunotherapy for allergies to *Alternaria alternata* in children. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127(2):502-8 e1-6.
210. Pifferi M, Baldini G, Marrazzini G, Baldini M, Ragazzo V, Pietrobelli A, et al. Benefits of immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract in asthmatic children: a three-year prospective study. *Allergy*. 2002;57(9):785-90.
211. Cantani A, Arcese G, Lucenti P, Gagliesi D, Bartolucci M. A three-year prospective study of specific immunotherapy to inhalant allergens: evidence of safety and efficacy in 300 children with allergic asthma. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 1997;7(2):90-7.
212. Altintas D, Akmanlar N, Guner S, Burgut R, Yilmaz M, Bugdayci R, et al. Comparison between the use of adsorbed and aqueous immunotherapy material in *Dermatophagoides pteronyssinus* sensitive asthmatic children. *Allergologia et immunopathologia*. 1999;27(6):309-17.
213. Matricardi PM, Kuna P, Panetta V, Wahn U, Narkus A. Subcutaneous immunotherapy and pharmacotherapy in seasonal allergic rhinitis: a comparison based on meta-analyses. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;128(4):791-9 e6.
214. Calderon MA, Boyle RJ, Penagos M, Sheikh A. Immunotherapy: The meta-analyses. What have we Learned? *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011;31(2):159-73, vii.
215. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(2):251-6.
216. Schubert R, Eickmeier O, Garn H, Baer PC, Mueller T, Schulze J, et al. Safety and immunogenicity of a cluster specific immunotherapy in children with bronchial asthma and mite allergy. *International archives of allergy and immunology*. 2009;148(3):251-60.
217. Calderon MA, Gerth van Wijk R, Eichler I, Matricardi PM, Varga EM, Kopp MV, et al. Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood: an EAACI position statement. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2012;23(4):300-6.
218. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(1):169-75.
219. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM, Immunotherapy Committee AAoAA, Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(6):1129-36.
220. Liao W, Hu Q, Shen LL, Hu Y, Tao HF, Li HF, et al. Sublingual Immunotherapy for Asthmatic Children Sensitized to House Dust Mite: A Meta-Analysis. *Medicine*. 2015;94(24):e701.
221. Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;114(4):851-7.
222. Calderon MA, Simons FE, Malling HJ, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy*. 2012;67(3):302-11.
223. Wise SK, Schlosser RJ. Evidence-based practice: sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2012;45(5):1045-54.

224. Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *International archives of allergy and immunology*. 2012;157(3):288-98.
225. Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, Keles S, Ozdemir C, Bahceciler NN, et al. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2010;40(6):922-32.
226. Keles S, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, Izgi AG, Tevetoglu A, Akkoc T, et al. A novel approach in allergen-specific immunotherapy: combination of sublingual and subcutaneous routes. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(4):808-15 e7.
227. Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy*. 2000;55(9):842-9.
228. Matricardi PM, Bockelbrink A, Keil T, Gruber C, Niggemann B, Hamelmann E, et al. Dynamic evolution of serum immunoglobulin E to airborne allergens throughout childhood: results from the Multi-Centre Allergy Study birth cohort. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(10):1551-7.
229. Bae JM, Choi YY, Park CO, Chung KY, Lee KH. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;132(1):110-7.
230. Novak N, Bieber T, Hoffmann M, Folster-Holst R, Homey B, Werfel T, et al. Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(4):925-31 e4.
231. Nurmatov U, Venderbosch I, Devereux G, Simons FE, Sheikh A. Allergen-specific oral immunotherapy for peanut allergy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;9:CD009014.
232. Buchanan AD, Green TD, Jones SM, Scurlock AM, Christie L, Althage KA, et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(1):199-205.
233. Anagnostou K, Islam S, King Y, Foley L, Pasea L, Bond S, et al. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9925):1297-304.
234. Burks AW, Jones SM, Wood RA, Fleischer DM, Sicherer SH, Lindblad RW, et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N Engl J Med*. 2012;367(3):233-43.
235. Vickery BP, Scurlock AM, Kulis M, Steele PH, Kamilaris J, Berglund JP, et al. Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):468-75.
236. Oykhman P, Kim HL, Ellis AK. Allergen immunotherapy in pregnancy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2015;11:31.
237. Shaikh WA, Shaikh SW. A prospective study on the safety of sublingual immunotherapy in pregnancy. *Allergy*. 2012;67(6):741-3.
238. Reisman RE. Natural history of insect sting allergy: relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90(3 Pt 1):Helbling A335-9.
239. Helbling A, Muller UR, Hausmann O. Uterine contractions are known side effects of venom immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(4):330.
240. Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, Birnbaum J, Muller U, Hypersensitivity EIGoIV. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy*. 2005;60(12):1459-70.
241. Jenmalm MC, Bjorksten B. Cord blood levels of immunoglobulin G subclass antibodies to food and inhalant allergens in relation to maternal atopy and the development of atopic disease during the first 8 years of life. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(1):34-40.
242. Schwartz HJ, Golden DB, Lockey RF. Venom immunotherapy in the Hymenoptera-allergic pregnant patient. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;85(4):709-12.
243. Sin BA. Böcek alerjisi. In: *Allerjik Hastalıklara Pratik Yaklaşım*. S. Büyüköztürk (ed.). . Selen yayıncılık, İstanbul, 2014: 295-319.
244. Golden DB, Moffitt J, Nicklas RA, Freeman T, Graft DF, Reisman RE, et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(4):852-4 e1-23.
245. Oude Elberink JN, De Monchy JG, Van Der Heide S, Guyatt GH, Dubois AE. Venom immunotherapy improves health-related quality of life in patients allergic to yellow jacket venom. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(1):174-82.
246. Golden DB. Large local reactions to insect stings. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(3):331-4.
247. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN, Hypersensitivity EIGoIV. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2005;60(11):1339-49.

248. Golden DBK. Insect Allergy. In: Adkinson NFJr, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RFJr, Simons FER. (Eds.). . Middleton's Allergy Principles and Practice 7thEd Mosby,2009: 1005-1017.
249. Korosec P, Silar M, Erzen R, Celesnik N, Bajrovic N, Zidarn M, et al. Clinical routine utility of basophil activation testing for diagnosis of hymenoptera-allergic patients with emphasis on individuals with negative venom-specific IgE antibodies. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161(4):363-8.
250. Bonadonna P, Zanotti R, Muller U. Mastocytosis and insect venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10(4):347-53.
251. Stoevesandt J, Hain J, Kerstan A, Trautmann A. Over- and underestimated parameters in severe Hymenoptera venom-induced anaphylaxis: cardiovascular medication and absence of urticaria/angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3):698-704 e1.
252. Guenova E, Volz T, Eichner M, Hoetzenecker W, Caroli U, Griesinger G, et al. Basal serum tryptase as risk assessment for severe Hymenoptera sting reactions in elderly. *Allergy.* 2010;65(7):919-23.
253. Triggiani M, Montagni M, Parente R, Ridolo E. Anaphylaxis and cardiovascular diseases: a dangerous liaison. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14(4):309-15.
254. Muller UR, Haeberli G. Use of beta-blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(3):606-10.
255. Finegold I. Issues in stinging insect allergy immunotherapy: a review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8(4):343-7.
256. Stumpf JL, Shehab N, Patel AC. Safety of Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with insect venom allergies. *Ann Pharmacother.* 2006;40(4):699-703.
257. Rueff F, Przybilla B, Bilo MB, Muller U, Scheipl F, Aberer W, et al. Predictors of side effects during the buildup phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2010;126(1):105-11 e5.
258. Stoevesandt J, Hain J, Stolze I, Kerstan A, Trautmann A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors do not impair the safety of Hymenoptera venom immunotherapy build-up phase. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(5):747-55.
259. Bilo BM, Bonifazi F. Advances in hymenoptera venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007;7(6):567-73.
260. Sastre J. Molecular diagnosis and immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13(6):646-50.
261. Przybilla B, Rueff F. Hymenoptera venom allergy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8(2):114-27; quiz 28-30.
262. Ollert M, Blank S. Anaphylaxis to insect venom allergens: role of molecular diagnostics. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(5):26.
263. Tankersley MS, Ledford DK. Stinging insect allergy: state of the art 2015. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(3):315-22; quiz 23.
264. Dubois AE. Investigational and clinical use of the sting challenge. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003;3(4):283-5.
265. Rueff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(6):1027-32.
266. Pasaoglu G, Sin BA, Misirligil Z. Rush hymenoptera venom immunotherapy is efficacious and safe. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006;16(4):232-8.
267. Niedoszytko M, Bonadonna P, Oude Elberink JN, Golden DB. Epidemiology, diagnosis, and treatment of Hymenoptera venom allergy in mastocytosis patients. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(2):365-81.
268. Incorvaia C, Frati F, Dell'Albani I, Robino A, Cattaneo E, Mauro M, et al. Safety of hymenoptera venom immunotherapy: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(16):2527-32.
269. Ludman SW, Boyle RJ. Stinging insect allergy: current perspectives on venom immunotherapy. *J Asthma Allergy.* 2015;8:75-86.
270. Bonadonna P, Gonzalez-de-Olano D, Zanotti R, Riccio A, De Ferrari L, Lombardo C, et al. Venom immunotherapy in patients with clonal mast cell disorders: efficacy, safety, and practical considerations. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(5):474-8.
271. Golden DB. Insect sting anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007;27(2):261-72, vii.
272. Graft DF. Insect sting allergy. *Med Clin North Am.* 2006;90(1):211-32.
273. Sokol KC, Ghazi A, Kelly BC, Grant JA. Omalizumab as a desensitizing agent and treatment in mastocytosis: a review of the literature and case report. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(3):266-70.
274. Palgan K, Bartuzi Z, Gotz-Zbikowska M. Treatment with a combination of omalizumab and specific immunotherapy for severe anaphylaxis after a wasp sting. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2014;27(1):109-12.
275. Rueff F, Vos B, Oude Elberink J, Bender A, Chatelain R, Dugas-Breit S, et al. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(5):736-46.
276. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(2 Pt 1):385-90.

277. Casale TB, Burks AW. Clinical practice. Hymenoptera-sting hypersensitivity. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1432-9.
278. Muller UR, Ring J. When can immunotherapy for insect sting allergy be stopped? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(3):324-8; quiz 9-30.
279. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):291-307; quiz 8.
280. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008-25.
281. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1172-7.
282. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):805-12.
283. Spergel JM. Natural history of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):813-4.
284. Nowak-Wegrzyn A, Albin S. Oral immunotherapy for food allergy: mechanisms and role in management. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(2):368-83.
285. Tang ML, Martino DJ. Oral immunotherapy and tolerance induction in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(6):512-20.
286. Jones SM, Burks AW, Dupont C. State of the art on food allergen immunotherapy: oral, sublingual, and epicutaneous. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):318-23.
287. Pratico AD, Leonardi S. Immunotherapy for food allergies: a myth or a reality? *Immunotherapy*. 2015;7(2):147-61.
288. Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):343-7.
289. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy*. 2007;62(11):1261-9.
290. Pajno GB, Cox L, Caminiti L, Ramistella V, Crisafulli G. Oral Immunotherapy for Treatment of Immunoglobulin E-Mediated Food Allergy: The Transition to Clinical Practice. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2014;27(2):42-50.
291. Vazquez-Ortiz M, Alvaro M, Piquer M, Dominguez O, Machinena A, Martin-Mateos MA, et al. Baseline specific IgE levels are useful to predict safety of oral immunotherapy in egg-allergic children. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(1):130-41.
292. Vickery BP, Pons L, Kulis M, Steele P, Jones SM, Burks AW. Individualized IgE-based dosing of egg oral immunotherapy and the development of tolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(6):444-50.
293. Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, Dobberstein K, Beschoner J, de Oliveira LC, et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(1):83-91 e1.
294. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, Perry TT, Kemper A, Steele P, et al. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):654-60.
295. Mempel M, Rakoski J, Ring J, Ollert M. Severe anaphylaxis to kiwi fruit: Immunologic changes related to successful sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(6):1406-9.
296. Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagana M, Tella R, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(5):1073-9.
297. Fernandez-Rivas M, Garrido Fernandez S, Nadal JA, Diaz de Durana MD, Garcia BE, Gonzalez-Mancebo E, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with a Pru p 3 quantified peach extract. *Allergy*. 2009;64(6):876-83.
298. de Boissieu D, Dupont C. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. *Allergy*. 2006;61(10):1238-9.
299. Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):448-55, 55 e1-5.
300. Fleischer DM, Burks AW, Vickery BP, Scurlock AM, Wood RA, Jones SM, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1):119-27 e1-7.
301. Chin SJ, Vickery BP, Kulis MD, Kim EH, Varshney P, Steele P, et al. Sublingual versus oral immunotherapy for peanut-allergic children: a retrospective comparison. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):476-8 e2.
302. Dupont C BT, deBlay F, Guenard-Bibault L, Sauvage C, Cousin M-O. Peanut epicutaneous immunotherapy (EPIT) in peanut-allergic children: 18 months treatment in the ARACHILD Study [abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(Suppl):AB102.

303. Brozek JL, Terracciano L, Hsu J, Kreis J, Compalati E, Santesso N, et al. Oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(3):363-74.
304. Hsieh FH. Oral food immunotherapy and iatrogenic eosinophilic esophagitis: an acceptable level of risk? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(6):581-2.
305. Semancik E, Sayej WN. Oral immunotherapy for peanut allergy induces eosinophilic esophagitis: three pediatric case reports. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(5):539-41.
306. Umetsu DT, Rachid R, Schneider LC. Oral immunotherapy and anti-IgE antibody treatment for food allergy. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):20.
307. Schneider LC, Rachid R, LeBovidge J, Blood E, Mittal M, Umetsu DT. A pilot study of omalizumab to facilitate rapid oral desensitization in high-risk peanut-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(6):1368-74.
308. Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):342-7, 7 e1-2.
309. Feldman MF, Bird JA. Oral immunotherapy for food allergy, ready for prime time? Heated egg and milk. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(5):436.
310. Goldberg MR, Nachshon L, Appel MY, Elizur A, Levy MB, Eisenberg E, et al. Efficacy of baked milk oral immunotherapy in baked milk-reactive allergic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1601-6.
311. Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Godbold J, et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(2):473-80 e1.
312. Ebisawa M, Shibata R, Sato S, Borres MP, Ito K. Clinical utility of IgE antibodies to omega-5 gliadin in the diagnosis of wheat allergy: a pediatric multicenter challenge study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;158(1):71-6.
313. Caubet JC, Kondo Y, Urisu A, Nowak-Wegrzyn A. Molecular diagnosis of egg allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(3):210-5.
314. Caubet JC, Nowak-Wegrzyn A, Moshier E, Godbold J, Wang J, Sampson HA. Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to baked milk. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1):222-4 e1-4.
315. Wright BL, Kulis M, Orgel KA, Burks AW, Dawson P, Henning AK, et al. Component-resolved analysis of IgA, IgE, and IgG4 during egg OIT identifies markers associated with sustained unresponsiveness. *Allergy*. 2016.
316. Kuitunen M, Englund H, Remes S, Moverare R, Pelkonen A, Borres MP, et al. High IgE levels to alpha-lactalbumin, beta-lactoglobulin and casein predict less successful cow's milk oral immunotherapy. *Allergy*. 2015;70(8):955-62.
317. Bozek A, Kozłowska R, Jarzab J. The safety of specific immunotherapy for patients allergic to house-dust mites and pollen in relation to the development of neoplasia and autoimmune disease: a long-term, observational case-control study. *International archives of allergy and immunology*. 2014;163(4):307-12.
318. Linneberg A, Jacobsen RK, Jespersen L, Abildstrom SZ. Association of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with incidence of autoimmune disease, ischemic heart disease, and mortality. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;129(2):413-9.
319. Ghoreschi K, Fischer J, Biedermann T. Manifestation of rheumatoid arthritis during subcutaneous allergen-specific immunotherapy with bee venom. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;130(6):1438-9; author reply 9-40.
320. Taylor RJ. Hypersensitivity vasculitis occurring in a patient receiving immunotherapy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1991;87(4):889-90.
321. Turkecapar N, Kinikli G, Sak SD, Duman M. Specific immunotherapy-induced Sjogren's syndrome. *Rheumatology international*. 2005;26(2):182-4.
322. Nakajima H, Ohtsuka S, Nishina T, Sugino M, Kimura F, Hanafusa T, et al. Multiple sclerosis after allergen-specific immunotherapy and influenza vaccination. *European neurology*. 2003;50(4):248-9.
323. Fodeman J, Jariwala S, Hudes G, Jerschow E, Rosenstreich D. Subcutaneous allergen immunotherapy in 3 patients with HIV. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2010;105(4):320-1.
324. Fowke KR, D'Amico R, Chernoff DN, Pottage JC, Jr., Benson CA, Sha BE, et al. Immunologic and virologic evaluation after influenza vaccination of HIV-1-infected patients. *Aids*. 1997;11(8):1013-21.
325. Walker SM, Durham SR, Till SJ, Roberts G, Corrigan CJ, Leech SC, et al. Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2011;41(9):1177-200.
326. Simons FE, Schatz M. Anaphylaxis during pregnancy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;130(3):597-606.
327. Shaikh WA. A retrospective study on the safety of immunotherapy in pregnancy. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1993;23(10):857-60.
328. Lee S, Hess EP, Nestler DM, Bellamkonda Athmaram VR, Bellolio MF, Decker WW, et al. Antihypertensive medication use is associated with increased organ system involvement and hospitalization in emergency department patients with anaphylaxis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;131(4):1103-8.

329. Hiatt WR, Wolfel EE, Stoll S, Nies AS, Zerbe GO, Brammell HL, et al. beta-2 Adrenergic blockade evaluated with epinephrine after placebo, atenolol, and nadolol. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1985;37(1):2-6.
330. Matsumura Y, Tan EM, Vaughan JH. Histamine hypersensitivity in mice induced by Bordetella pertussis or pharmacologic beta adrenergic blockade. Effects of adrenergic, cholinergic, and other drugs. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1976;58(3):395-404.
331. Lang DM. Anaphylactoid and anaphylactic reactions. Hazards of beta-blockers. *Drug safety*. 1995;12(5):299-304.
332. Rueff F, Przybilla B, Bilo MB, Muller U, Scheipl F, Aberer W, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase-a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(5):1047-54.
333. Hermann K, Ring J. The renin angiotensin system and hymenoptera venom anaphylaxis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1993;23(9):762-9.
334. Hermann K, Ring J. The renin-angiotensin system in patients with repeated anaphylactic reactions during hymenoptera venom hyposensitization and sting challenge. *International archives of allergy and immunology*. 1997;112(3):251-6.
335. Dawson JK, Earnshaw SM, Graham CS. Dangerous monoamine oxidase inhibitor interactions are still occurring in the 1990s. *Journal of accident & emergency medicine*. 1995;12(1):49-51.
336. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD, et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 1998;81(5 Pt 1):401-5.
337. Wohl S, Kinaciyani T, Jalili A, Stingl G, Moritz KB. Malignancy and specific allergen immunotherapy: the results of a case series. *International archives of allergy and immunology*. 2011;156(3):313-9.
338. Rodriguez Santos O. [Sublingual immunotherapy in allergic rhinitis and asthma in 2-5 year-old children sensitized to mites]. *Revista alergica Mexico*. 2008;55(2):71-5.
339. Rienzo VD, Minelli M, Musarra A, Sambugaro R, Pecora S, Canonica WG, et al. Post-marketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2005;35(5):560-4.
340. Agostinis F, Tellarini L, Canonica GW, Falagiani P, Passalacqua G. Safety of sublingual immunotherapy with a monomeric allergoid in very young children. *Allergy*. 2005;60(1):133.
341. Paniagua MJ, Bosque M, Asensio O, Larramona H, Marco MT. [Immunotherapy with acarus extract in children under the age of 5 years]. *Allergologia et immunopathologia*. 2002;30(1):20-4.
342. Martinez-Canavate A, Tabar AI, Eserverri JL, Martin F, Pedemonte-Marco C. An epidemiological survey of hymenoptera venom allergy in the Spanish paediatric population. *Allergologia et immunopathologia*. 2010;38(5):259-62.
343. Berto P, Passalacqua G, Crimi N, Frati F, Ortolani C, Senna G, et al. Economic evaluation of sublingual immunotherapy vs symptomatic treatment in adults with pollen-induced respiratory allergy: the Sublingual Immunotherapy Pollen Allergy Italy (SPAI) study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(5):615-21.
344. Arifhodzic N, Behbehani N, Duwaisan AR, Al-Mosawi M, Khan M. Safety of subcutaneous specific immunotherapy with pollen allergen extracts for respiratory allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003;132(3):258-62.
345. Casanovas M, Martin R, Jimenez C, Caballero R, Fernandez-Caldas E. Safety of immunotherapy with therapeutic vaccines containing depigmented and polymerized allergen extracts. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(3):434-40.
346. Roy SR, Sigmon JR, Olivier J, Moffitt JE, Brown DA, Marshall GD. Increased frequency of large local reactions among systemic reactors during subcutaneous allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99(1):82-6.
347. Kartal O, Gulec M, Caliskaner Z, Musabak U, Sener O. Safety of subcutaneous immunotherapy with inhalant allergen extracts: a single-center 30-year experience from Turkey. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2015;37(3):280-6.
348. Tankersley MS, Butler KK, Butler WK, Goetz DW. Local reactions during allergen immunotherapy do not require dose adjustment. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(5):840-3.
349. Calabria CW, Coop CA, Tankersley MS. The LOCAL Study: Local reactions do not predict local reactions in allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(4):739-44.
350. Kelso JM. The rate of systemic reactions to immunotherapy injections is the same whether or not the dose is reduced after a local reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92(2):225-7.
351. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(3):569-74, 74 e1-74 e7.
352. Dursun AB, Sin BA, Oner F, Misirligil Z. The safety of allergen immunotherapy (IT) in Turkey. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(2):123-8.

353. Da Veiga SP CK, Golubski S, Lang DM. A retrospective survey of systemic reaction from allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(suppl): S124
354. Tinkelman DG, Cole WQ, 3rd, Tunno J. Immunotherapy: a one-year prospective study to evaluate risk factors of systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95(1 Pt 1):8-14.
355. Scranton SE, Gonzalez EG, Waibel KH. Incidence and characteristics of biphasic reactions after allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):493-8.
356. Lang DM. Do beta-blockers really enhance the risk of anaphylaxis during immunotherapy? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008;8(1):37-44.
357. Javeed N, Javeed H, Javeed S, Moussa G, Wong P, Rezai F. Refractory anaphylactoid shock potentiated by beta-blockers. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1996;39(4):383-4.
358. Kivity S, Yarchovsky J. Relapsing anaphylaxis to bee sting in a patient treated with beta-blocker and Ca blocker. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;85(3):669-70.
359. Pollack CV, Jr. Utility of glucagon in the emergency department. *J Emerg Med*. 1993;11(2):195-205.
360. Odeh M, Oliven A, Bassan H. Timolol eyedrop-induced fatal bronchospasm in an asthmatic patient. *J Fam Pract*. 1991;32(1):97-8.
361. Cornaille G, Leynadier F, Modiano, Dry J. [Severity of anaphylactic shock in patients treated with beta-blockers]. *Presse Med*. 1985;14(14):790-1.
362. Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(2):195-209.
363. Tunon-de-Lara JM, Villanueva P, Marcos M, Taytard A. ACE inhibitors and anaphylactoid reactions during venom immunotherapy. *Lancet*. 1992;340(8824):908.
364. Rank MA, Oslie CL, Krogman JL, Park MA, Li JT. Allergen immunotherapy safety: characterizing systemic reactions and identifying risk factors. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29(4):400-5.
365. White KM, England RW. Safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors while receiving venom immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(4):426-30.
366. Fitzhugh DJ, Lockey RF. Allergen immunotherapy: a history of the first 100 years. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(6):554-9.
367. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol*. 1987;79(4):660-77.
368. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92(1 Pt 1):6-15.
369. Lamson RW. The Van Slyke Method for the Determination of Amino-Acid Nitrogen as Applied to the Study of Bacterial Cultures. *J Bacteriol*. 1924;9(3):307-13.
370. Bernstein DI, Epstein T, Murphy-Berendts K, Liss GM. Surveillance of systemic reactions to subcutaneous immunotherapy injections: year 1 outcomes of the ACAAI and AAAAI collaborative study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(6):530-5.
371. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. Immediate and delayed-onset systemic reactions after subcutaneous immunotherapy injections: ACAAI/AAAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy: year 2. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107(5):426-31 e1.
372. Nacaroglu HT, Erdem SB, Sumer O, Karaman S, Unsal Karkiner CS, Asilsoy S, et al. Local and systemic reactions to subcutaneous allergen immunotherapy: Ten years' experience in a pediatric clinic. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116(4):349-53.
373. Can D, Demir E, Tanac R, Gulen F, Yenigun A. Immediate adverse reactions to immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2003;13(3):177-80.
374. T B. Anaphylactic death in asthmatics. *JAMA* 1919;73:1912-1915.
375. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. AAAAI and ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, Year 3: what practices modify the risk of systemic reactions? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;110(4):274-8, 8 e1.
376. Aaronson DW, Gandhi TK. Incorrect allergy injections: allergists' experiences and recommendations for prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(6):1117-21.
377. Kanan JA ETG. Immunotherapy Safety: What Have We Learned from Surveillance Surveys? . *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13:381-388.
378. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. AAAAI/ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, years 2008-2012: an update on fatal and nonfatal systemic allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(2):161-7.
379. Cox L, Aaronson D, Casale TB, Honsinger R, Weber R. Allergy immunotherapy safety: location matters! *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(5):455-7.

380. Position statement on the administration of immunotherapy outside of the prescribing allergist facility. Drugs and Anaphylaxis Committee of the American College of Allergy Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:101-2.
381. Cox L, Esch RE, Corbett M, Hankin C, Nelson M, Plunkett G. Allergen immunotherapy practice in the United States: guidelines, measures, and outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107(4):289-99; quiz 300.
382. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):477-80 e1-42.
383. Bousquet PJ, Castelli C, Daures JP, Heinrich J, Hooper R, Sunyer J, et al. Assessment of allergen sensitization in a general population-based survey (European Community Respiratory Health Survey I). *Ann Epidemiol*. 2010;20(11):797-803.
384. Arbes SJ, Jr., Gergen PJ, Elliott L, Zeldin DC. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(2):377-83.
385. de Jong AB, Dikkeschei LD, Brand PL. Sensitization patterns to food and inhalant allergens in childhood: a comparison of non-sensitized, monosensitized, and polysensitized children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(2):166-71.
386. Didier A CA, Demonet G. Specific sublingual immunotherapy: for which profiles of patients in practice? Midterm analysis of ODISSEE [observatory of the indication and management of respiratory allergies (rhinitis and/or conjunctivitis and/or allergic asthma) by specific sublingual immunotherapy]. *Rev Fr Allergol* 50, 426-33 (2010).
387. Craig TJ, King TS, Lemanske RF, Jr., Wechsler ME, Icitovic N, Zimmerman RR, Jr., et al. Aeroallergen sensitization correlates with PC(20) and exhaled nitric oxide in subjects with mild-to-moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(3):671-7.
388. Ciprandi G, Cadario G, Di Gioacchino GM, Gangemi S, Gasparini A, Isola S, et al. Sublingual immunotherapy in children with allergic polysensitization. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(3):227-31.
389. Ciprandi G, Incorvaia C, Puccinelli P, Scurati S, Masieri S, Frati F. The POLISMAIL lesson: sublingual immunotherapy may be prescribed also in polysensitized patients. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010;23(2):637-40.
390. Malling HJ, Montagut A, Melac M, Patriarca G, Panzner P, Seberova E, et al. Efficacy and safety of 5-grass pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with different clinical profiles of allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(3):387-93.
391. Cox L, Jacobsen L. Comparison of allergen immunotherapy practice patterns in the United States and Europe. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103(6):451-59; quiz 9-61, 95.
392. Demoly P, Passalacqua G, Pfaar O, Sastre J, Wahn U. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based approach. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:2.
393. Passalacqua G. The use of single versus multiple antigens in specific allergen immunotherapy for allergic rhinitis: review of the evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(1):20-4.
394. Esch RE. Allergen immunotherapy: what can and cannot be mixed? *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(3):659-60.
395. Nelson HS. Multiallergen immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(4):763-9.
396. Calderon MA, Cox L, Casale TB, Moingeon P, Demoly P. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):929-34.
397. Johnstone DE, Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children--a 14-year study. *Pediatrics*. 1968;42(5):793-802.
398. Lowell FC, Franklin W. A double-blind study of the effectiveness and specificity of injecton therapy in ragweed hay fever. *N Engl J Med*. 1965;273(13):675-9.
399. Franklin W, Lowell FC. Comparison of two dosages of ragweed extract in the treatment of pollenosis. *JAMA*. 1967;201(12):915-7.
400. Bousquet J, Becker WM, Hejjaoui A, Chanal I, Lebel B, Dhivert H, et al. Differences in clinical and immunologic reactivity of patients allergic to grass pollens and to multiple-pollen species. II. Efficacy of a double-blind, placebo-controlled, specific immunotherapy with standardized extracts. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;88(1):43-53.
401. Hedlin G, Wille S, Browaldh L, Hildebrand H, Holmgren D, Lindfors A, et al. Immunotherapy in children with allergic asthma: effect on bronchial hyperreactivity and pharmacotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(4):609-14.
402. Alvarez-Cuesta E, Aragonese-Gilsanz E, Martin-Garcia C, Berges-Gimeno P, Gonzalez-Mancebo E, Cuesta-Herranz J. Immunotherapy with depigmented glutaraldehyde-polymerized extracts: changes in quality of life. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(5):572-8.

403. Moncayo Coello CV, Rosas Vargas MA, del Rio Navarro BE, Lerma Ortiz L, Velazquez Armenta Y, Sienna Monge JJ. [Quality of life in children with allergic rhinitis before and after being treated with specific immunotherapy (cases and controls)]. *Rev Alerg Mex.* 2003;50(5):170-5.
404. Cirila AM, Cirila PE, Parmiani S, Pecora S. A pre-seasonal birch/hazel sublingual immunotherapy can improve the outcome of grass pollen injective treatment in bisensitized individuals. A case-referent, two-year controlled study. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2003;31(1):31-43.
405. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Zanon P, Berra D, Chiodini E, et al. Effects of sublingual immunotherapy for multiple or single allergens in polysensitized patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98(3):274-80.
406. Amar SM, Harbeck RJ, Sills M, Silveira LJ, O'Brien H, Nelson HS. Response to sublingual immunotherapy with grass pollen extract: monotherapy versus combination in a multiallergen extract. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(1):150-6 e1-5.
407. Swamy RS, Reshamwala N, Hunter T, Vissamsetti S, Santos CB, Baroody FM, et al. Epigenetic modifications and improved regulatory T-cell function in subjects undergoing dual sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(1):215-24 e7.
408. Soyuyigit S, Guloglu D, Ikinciogullari A, Secil D, Oztuna D, Mungan D, et al. Immunologic alterations and efficacy of subcutaneous immunotherapy with *Dermatophagoides pteronyssinus* in monosensitized and polysensitized patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116(3):244-51 e2.
409. Grier TJ, LeFevre DM, Duncan EA, Esch RE. Stability of standardized grass, dust mite, cat, and short ragweed allergens after mixing with mold or cockroach extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99(2):151-60.
410. Bahceciler NN, Galip N, Cobanoglu N. Multiallergen-specific immunotherapy in polysensitized patients: where are we? *Immunotherapy.* 2013;5(2):183-90.
411. Jacobsen L, Wahn U, Bilo MB. Allergen-specific immunotherapy provides immediate, long-term and preventive clinical effects in children and adults: the effects of immunotherapy can be categorised by level of benefit - the centenary of allergen specific subcutaneous immunotherapy. *Clin Transl Allergy.* 2012;2:8.
412. Eifan AO, Shamji MH, Durham SR. Long-term clinical and immunological effects of allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11(6):586-93.
413. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy.* 2006;61(2):198-201.
414. Grembiale RD, Camporota L, Naty S, Tranfa CM, Djukanovic R, Marsico SA. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(6):2048-52.
415. Cengizlier MR AE. Specific immunotherapy is effective in the prevention of new sensitivities. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007; 35(2):44-51
416. Harmançi K RC, Toyran M, Kanmaz G, Cengizlier MR: . Evaluation of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. *Asian Pacific J Allergy and Immunology* 2010;28:7-13.
417. Johnstone DE, Crump L. Value of hyposensitization therapy for perennial bronchial asthma in children. *Pediatrics.* 1961;27:39-44.
418. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy.* 2001;31(8):1295-302.
419. Gulen F, Zeyrek D, Can D, Altinoz S, Koksoy H, Demir E, et al. Development of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2007;25(1):7-11.
420. Marogna M SI, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. *Allergy* 2004, 59:1205-1210.
421. Cappella A, Durham SR. Allergen immunotherapy for allergic respiratory diseases. *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8(10):1499-512.
422. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(3):717-25 e5.
423. Mondoulet L, Dioszeghy V, Puteaux E, Ligouis M, Dhelft V, Plaquet C, et al. Specific epicutaneous immunotherapy prevents sensitization to new allergens in a murine model. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(6):1546-57 e4.
424. Pevec B, Pevec MR, Markovic AS, Batista I. House dust mite subcutaneous immunotherapy does not induce new sensitization to tropomyosin: does it do the opposite? *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24(1):29-34.
425. Marth K, Focke-Tejkl M, Lupinek C, Valenta R, Niederberger V. Allergen Peptides, Recombinant Allergens and Hypoallergens for Allergen-Specific Immunotherapy. *Current treatment options in allergy.* 2014;1:91-106.

426. Pree I, Reisinger J, Focke M, Vrtala S, Pauli G, van Hage M, et al. Analysis of epitope-specific immune responses induced by vaccination with structurally folded and unfolded recombinant Bet v 1 allergen derivatives in man. *Journal of immunology*. 2007;179(8):5309-16.
427. Worm M, Lee HH, Kleine-Tebbe J, Hafner RP, Laidler P, Healey D, et al. Development and preliminary clinical evaluation of a peptide immunotherapy vaccine for cat allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127(1):89-97, e1-14.
428. Jutel M, Akdis CA. Novel immunotherapy vaccine development. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2014;14(6):557-63.
429. Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, Fiebig H, Cromwell O. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;116(3):608-13.
430. Fili L, Cardilicchia E, Maggi E, Parronchi P. Perspectives in vaccine adjuvants for allergen-specific immunotherapy. *Immunology letters*. 2014;161(2):207-10.
431. Grundstrom J, Neimert-Andersson T, Kemi C, Nilsson OB, Saarne T, Andersson M, et al. Covalent coupling of vitamin D3 to the major cat allergen Fel d 1 improves the effects of allergen-specific immunotherapy in a mouse model for cat allergy. *International archives of allergy and immunology*. 2012;157(2):136-46.
432. Zhu D, Kepley CL, Zhang M, Zhang K, Saxon A. A novel human immunoglobulin Fc gamma Fc epsilon bifunctional fusion protein inhibits Fc epsilon RI-mediated degranulation. *Nature medicine*. 2002;8(5):518-21.

EKLER

EK 1.

İMMÜNÖTERAPİ (Allerji AŞI TEDAVİSİ)

AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Hasta Adı/Soyadı:	Baba adı:
Cinsiyet: <input type="checkbox"/> Kadın <input type="checkbox"/> Erkek	Protokol no:
Doğum Tarihi:	Bilgi İşlem No:

Sayın Hastamız, hasta yakınımız

Hastalığınızın tanısı/tedavisi için size önerilen yöntemler hakkında bilgi sahibi olmak en doğal hakkınızdır. Size önerilen işlemlerin yararlarını ve olası risklerini öğrendikten sonra yapılacak işleme rıza göstermek ya da göstermemek yine sizin kararınıza bağlıdır. Bu formda sunulan açıklamaların amacı, sağlığınız ile ilgili konularda alınacak kararlara sizi daha bilinçli bir biçimde ortak etmektir.

Bu form sizi İMMÜNÖTERAPİ (Allerji AŞI TEDAVİSİ) hakkında bilgilendirmek, olası riskleri, yan etkileri, yararları ve tedavinizi nasıl yönlendireceği ile ilgili bilgiler vermek üzere düzenlenmiştir. Lütfen bu bilgileri dikkatlice okuyunuz. Bu bilgiler dışında öğrenmek istediğiniz noktalar var ise bunları doktorunuza sorunuz. Sonrasında test/testleri yaptırmak istiyorsanız gerekli bölümleri imzalayınız.

İmmünoterapiyle ilgili genel bilgiler

Alerjen immünoterapisi nedir?

Halk arasında aşı tedavisi olarak bilinen koruyucu bir tedavi şeklidir. Hastanın duyarlı olduğu madde yani allerjen zaman içinde giderek artan miktarlarda hastaya verilmektedir. Yani bir başka deyişle, hastada allerjik belirtilere yol açan aynı madde hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Bu şekilde allerjenin iğne ya da dilaltından verilerek yavaş yavaş miktarının artırılması vücudun bağışıklık sistemini ona karşı daha az hassas hale getirmektedir, yani ona karşı tolerans sağlanmaya çalışılmaktadır. Böylece daha sonra aynı allerjenle kişi tekrar karşılaştığında allerji belirtilerinde azalma olmaktadır.

İmmünoterapi kimlere uygulanır ?

İmmünoterapi; kabul edilebilir dozlarda ilaç tedavilerinden yeterli oranda fayda görmeyen, şikayetleri uzun süre devam eden, ilaçları çeşitli nedenlerle kullanamayan ya da ilaçlara bağlı yan etkilerin gözlemlendiği ve immünoterapi uygulanmasına engel herhangi bir başka sağlık sorunu olmayan allerjik rinit, astım ya da arı zehiri allerjisi tanısı olan ve yapılan deri testleri sonucu allerjenlere duyarlı olduğu saptanan hastalara uygulanabilen bir tedavidir. İmmünoterapinin emniyetli ve başarılı olması için, immünoterapi kararının verilmesi, tedavinin planlanması ve sürdürülmesi mutlaka bu konuda eğitim görmüş Allerji Hastalıkları Uzmanı hekimler tarafından yapılmalıdır.

Aşı tedavisi nasıl yapılmaktadır?

Hastanın allerjisi olduğu maddenin en düşük konsantrasyonu ve miktarı ile başlanır. Ya koldan iğne şeklinde ya da dil altına damlatılan damla şeklinde verilir. Zaman içinde ya her gün ya da haftada bir-iki gün doz artırılarak hastanın dayanabildiği en yüksek miktara kadar çıkılır ve belli bir doz ve tedavi aralığında devam edilir. Bu tedavi en az 3 ila 5 yıl gibi uzun sürmektedir. Bu nedenle sizin tedaviye düzenli devaminiz ve sabrınız çok önemlidir.

Aşıların içinde ne var?

Aşıların içinde, hastanın deri testleriyle duyarlı bulunan ve öyküsünde de astım ve/veya nezle belirtilerine neden olduğu gösterilmiş polen veya ev tozu akarı veya kedi allerjeni, ya da arı zehiri olabilir. Bunlar özel tekniklerle ve steril şartlarda hazırlanmaktadır.

İmmünoterapinin etki mekanizması nedir?

İmmünoterapide kullanılan aşılarda hastanın bağışıklık sistemine, duyarlı olduğu allerjenlere karşı "allerjik yanıt vermemelerini" sağlayacaktır. Vücudun bu allerjene alıştırılması ve tepki vermemesi amaçlanır. Allerji aşılarının etkisi, tedaviye başladıktan 1 yıl sonra ortaya çıkmaya başlar ve tedavinin sürdürülmesi ile duyarlı olunan allerjene karşı belirtiler ve ilaç ihtiyacı giderek azalır.

Tedaviden beklenen yarar nedir?

Aşı tedavisi allerjiyi tedavi etme potansiyeli olan allerjene özgül tek tedavi şeklidir. Yani sizin allerjiniz olan maddeye direkt etkilidir. Ancak her zaman bu tedavi ile %100 başarı temin edilemez. Çalışmalar uygulanan aşı tedavisi ile sizde bir başka maddeye karşı yeni allerji gelişiminin önlenebileceğini ileri sürülmektedir. Ayrıca hastanın allerji belirtilerinin düzelebildiği ve ihtiyaç duyulan ilaç miktarının da bir süre sonra azaldığı gösterilmiştir.

İmmünoterapi alan hastaların uyması gereken kurallar nelerdir?

Aşı tedavisinin faydalı etkileri en erken 12ay içinde ortaya çıkmaya başlayacağından, özellikle ilk aylarda hastaların allerjilerine yönelik ilaç tedavilerine de devam etmeleri gereklidir. Bu nedenle hastalar doktor tarafından belirlenmiş olan sürece devam edecek olan ilaç tedavilerini aksatmamalıdır.

Hastalar her enjeksiyon sırasında; bir önceki enjeksiyon sonrasında gelişmiş olan lokal reaksiyon varlığında, o anda mevcut allerjik şikayetlerin varlığında, o anda mevcut enfeksiyon bulgularının (ateş, halsizlik, vs) varlığında doktorlarına bilgi vermelidir.

Enjeksiyon sonrasında aşırı fiziksel aktivite ve sıcak banyo yapılmamalıdır.

Herhangi bir nedenle başka bir hekim tarafından başlanmış olan "allerji dışı" ilaçlar hekime bildirilmelidir.

Enjeksiyondan sonra en az 30 dakika süre ile enjeksiyon yapılan merkezden ayrılmamalıdır.

İmmünoterapi süresi nedir ?

İmmünoterapi başlangıç ve idame dönemi olmak üzere iki kısımdan oluşur.

Başlangıç dönemi: Allerjenin her enjeksiyonda ya da her damlada doz artırılarak verildiği dönemdir. Doz artışları damla şeklindeki aşılarla günlük, enjeksiyon şeklinde olanlarda haftalık yapılmaktadır, ancak seçilen protokole göre daha az aralıklarla da (haftada 1-2) olabilir. Başlangıç dönemi haftalık doz artışları seçildiğinde genellikle 3-6 ay, haftada 1-2 enjeksiyon olarak yapıldığında 6 hafta, hastanede yatırılarak hızlı artış protokolü seçildiğinde 10 gün ve damla şeklindeki aşılarla 11 gün **(2-4 hafta)** kadar sürmektedir.

İdame dönemi: Başlangıç döneminde etkili doza ulaşıldıktan sonra geçilen dönemdir.

Etkili aşı dozu kişiye özgü olarak belirlenmektedir. Hedef doza ulaşıldıktan sonra doz aralıkları iğne şeklinde ise 4 haftaya çıkarılır (ayda 1 aşı olunur). Damla şeklindeki aşılarla ise doz haftada 3 gün dil altına damlatılır.

Toplam aşı tedavisi süresi 3-5 yıldır. Ancak arı alerjisi gibi bazı özel durumlarda bu süre uzatılabilir, hayatı tehdit edici durum varlığında ömür boyu sürebilir.

Tedavinin güvenliğiyle ilgili olası sorunlar

Enjeksiyonlar nerede uygulanmalıdır?

İmmünoterapi enjeksiyonları MUTLAKA bu konuda eğitim almış ALLERJİ UZMANLARININ kontrolünde ve gelişmesi muhtemel genel allerjik reaksiyonların acil tedavilerinin uygulanabileceği merkezlerde, deneyimli sağlık personeli tarafından yapılmalıdır.

İmmünoterapinin yan etkileri var mıdır?

Bu tedavi ile hastaya yavaş yavaş da olsa duyarlı olduğu allerjen verildiğinden istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir. İmmünoterapi enjeksiyonları sonrasında bazen enjeksiyon yerinde kızarıklık ve şişlik oluşur. Buna lokal reaksiyon adı verilir. Çok daha nadir olarak da "yaygın allerjik reaksiyonlar" gelişebilir. Bu tür reaksiyonlarda gözlerde, burun ve boğazda kaşıntı, burun tıkanıklığı ve burun akıntısı, hapsirik, öksürük, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, hırıltılı solunum, deride kızarıklık ve kaşıntı, dudaklarda ve göz kapaklarında şişme ve yutkunma zorluğu gibi şikayetler olur. Sistemik reaksiyonlar genellikle enjeksiyondan sonraki 20-30 dakika içinde geliştiğinden, hastaların her enjeksiyondan sonra en az 30 dakika enjeksiyon yapılan yerde beklemesi gereklidir. Bu reaksiyonlar hemen acil tedavilerle kısa sürede tamamen ortadan kalkabilir. Aşı sırasında çok nadir ölümcül sonuç da görülebileceği bildirildiği için uygun ortamda tedavinin uygulanması zorunludur. Damla şeklinde verilen aşılarla genel allerjik reaksiyonun ortaya çıkması daha nadirdir. Ancak, lokal olarak dilde-dudakta-ağız içinde kaşınma, karıncalanma uyuşma ve bazen şişlik görülebilir. **Test sırasında gelişebilecek tüm reaksiyonlar için gerekli tıbbi malzemeler kliniğimizde mevcut olup, gerekli tıbbi uygulamalar hemen yapılacaktır. Gereğinde tedaviniz bir süre kliniğimizde sürdürülecektir.**

Gebelikte immünoterapi uygulanır mı?

Gebelik sırasında yeni bir immünoterapi programına başlanmaz.

İmmünoterapi enjeksiyonları devam ederken hamilelik gelişen hastalarda ise kabul edilen görüş sorunsuz devam eden bir immünoterapi programına doz artırımını yapmadan devam edilmesidir. İmmünoterapiye bağlı bebekte anormallik gelişmesi diye bir durum sözkonusu değildir.

ANCAK, bu konuda çoğu merkezin genel yaklaşımı (gelişebilecek bir sistemik reaksiyon ve onun tedavisinde kullanılması gereken ilaçlar vs gibi durumlar gözönüne alınarak) gebelikte immünoterapinin sürdürülmemesi gibi emniyetli bir yolun seçilmesidir.

Aşı tedavisi yapılmaz ise ne olur?

Aşı tedavisi uygulanmaz ise, tedavinize daha önceden olduğu gibi korunma önlemleri ve ilaç tedavisi ile devam edilecektir.

Bu belgede yer alan bilgiler doğrultusunda allerjime özgü aşı tedavisi hakkında yeterince bilgilendirildim. Onam formu içeriği hakkında aydınlandıktan sonra, özgür irademle imzalamak suretiyle hekimim..... ve ekibinin yetkisi, gözlemi ve yönetimi altındailacı ile yukarıda tanımlanan testin üzerimde/temsilcisi olduğum hasta üzerinde gerçekleştirilmesine izin veriyorum.

	Adı/Soyadı	İmza	Tarih/Saat
Hasta			
Hastanın yakını- yasal temsilcisi(*)			
Hastanın yakını-yakınlık derecesi: Hastanın yasal temsilcisinden rıza alınma nedeni: <input type="checkbox"/> Hastanın bilinci kapalı <input type="checkbox"/> Hasta 18 yaşından küçük <input type="checkbox"/> Hastanın karar verme yetisi yok <input type="checkbox"/> Acil			
Bilgilendirmeyi yapan hekim			
Tanık (**)			
Tercüman (kullanılması halinde)			

*Yasal temsilci: Vasiyet altındakiler için vasi, resit olmayanlar için anne-baba, bunların bulunmadığı durumlarda 1. Derece kanuni mirasçılar , ** Tanık: Hukuken sorumlu kişi adına tanıklık yapma vasıflarına sahip bir ikinci kişi

EK 2.

ASTIM VE RİNİT SEMPTOM ve İLAÇ SKORLARI

Sayın hastamız; **belirti günlüğünüzü doldururken** sizden istenilen bir önceki gün, her bir yakınmanız için kendinizi nasıl hissettiğinizi yazmanızdır. Lütfen her sabah uyandıığınızda, bir gün öncenizi, her bir yakınmanız için ayrı ayrı olmak üzere aşağıdaki skora uygun olarak değerlendiriniz.

0. Yakınmam olmadı.

1. Hafif şiddette az rahatsız eden yakınmam oldu.

2. Orta şiddette yakınmam oldu (yakınmam epey rahatsız ediciydi, ancak dayanabildim, günlük yaşamımı ve/veya uykumu etkilemedi).

3. Ağır şiddette, çok rahatsız eden yakınmam oldu (Günlük yaşamımı ve/veya uykumu etkileyen, dayanılmayacak derecede yakınmam oldu).

Açıklama: Hapşırık yakınmanız için:

Hafif; günde 10'dan az,

Orta; günde 10-20 arasında

Ağır; günde 20'den fazla

Örneğin; ayın 1'inde çok şiddetli burun akıntınız olduysa ayın ilk günündeki burun akıntısı kutucuğuna 3 yazınız.

İlaç günlüğünüzü doldururken ayın ilgili kutucuğunun karşısına o gün kullanmak zorunda kaldığınız ilaç isim ve miktarını yazınız.

	BURUN				GÖZLER			ASTIM				KULLANILAN İLAÇLAR VE MİKTARLARI
Ayın günleri	Kaşınıtı	Hapşırma	Akıntı	Tıkanıklık	Kaşınıtı	Sulanma	Kızarıklık	Öksürük	Hırıltı, hışıltı	Nefes darlığı	Egzersizde nefes darlığı	İlaç ismi ve miktarı
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												
15												
16												
17												
18												
19												
20												
21												
22												
23												
24												
25												
26												
27												
28												
29												
30												
31												

**HAFTALIK VE AYLIK BELİRTİ DEĞERLENDİRMELERİ
(GÖRSEL ANALOG SKALASI-VAS)**

Haftalık belirtilerinizi değerlendirirken, her hafta bitiminde, son bir hafta boyunca saman nezlesi ve astım ile ilgili şikayetlerinizin ağırlığını düşünerek aşağıdaki skorlama sistemine göre sıfır ile on arasında uygun olduğunu düşündüğünüz bir noktayı işaretleyiniz.

Aylık belirtilerinizi değerlendirirken, her ay bitiminde, son bir ay boyunca saman nezlesi ve astım ile ilgili şikayetlerinizin ağırlığını düşünerek aşağıdaki skorlama sistemine göre sıfır ile on arasında uygun olduğunu düşündüğünüz bir noktayı işaretleyiniz.

0 = ‘Şikayetlerim beni pek rahatsız etmedi.’

10 = ‘Şikayetlerim dayanılamayacak kadar rahatsız ediciydi.’

Birinci hafta	0		10
İkinci hafta	0		10
Üçüncü hafta	0		10
Dördüncü hafta	0		10
Tüm ay	0		10

STANDARDİZE FAALİYETLER İÇEREN ASTIM YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ (AQLQ(S))

HASTANIN KENDİ KENDİNE UYGULAYACAĞI

©1996
QOL TECHNOLOGIES Ltd.



Daha fazla bilgi için:

Elizabeth Juniper, MCSP, MSc
Professor
20MarcuseFields
Bosham, West Sussex
PO188NA, England
Telephone: +44 1243572124
Fax: +44 1243573680
E-mail: juniper@qoltech.co.uk
Web: <http://www.qoltech.co.uk>

Geliştirme ve validasyon
GLAXO WELLCOME, INC tarafından
desteklenmiştir.

© AQLQ(S)'nin hakları saklıdır. Elizabeth Juniper'in izni olmadan değiştirilemez, basılıya da elektronik olarak satılamaz, başka birdile çevrilemez ya da başka bir ortama uyarlanamaz.

NİSAN 2008

2010 Eylül tarihinde değiştirilmiştir.
AQLQ(S)-SA Kuzey Amerika İngilizce Versiyon

ASTİM YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ(S)

HASTA NO _____

KENDİ KENDİNE UYGULANAN

TARİH _____

Sayfa 1/5

Lütfen, **son 2 hafta** içinde **astımınız nedeniyle** yaşadıklarınızı en iyi tanımlayan numarayı yuvarlak içine alarak **bütün** soruları yanıtlayınız.

ASTİMINIZA BAĞLI OLARAK AŞAĞIDAKİ FAALİYETLERİNİZ NE ÖLÇÜDE KISITLANDI?

	Bütünüyle kısıtlandı	Çok fazla kısıtlandı	Fazla kısıtlandı	Orda derecede kısıtlandı	Hafif derecede kısıtlandı	Oldukça az kısıtlandı	Hiç kısıtlanmadı
1. Zorlayıcı faaliyetler (koşuşturma, jimnastik, merdivenden koşarak çıkma, spor yapma gibi)	1	2	3	4	5	6	7
2. İlimli faaliyetler (Yürüme, evişi, bahçeşi, alışveriş, merdiven tırmanma gibi)	1	2	3	4	5	6	7
3. Sosyal faaliyetler (Konuşma, ev hayvanları- çocuklarla oynama, arkadaş/akraba ziyareti gibi)	1	2	3	4	5	6	7
4. İşe ilişkin faaliyetler (İşyerinde yürütmeniz gereken görevler*)	1	2	3	4	5	6	7
<i>*Eğer bir işyerinde veya kendi işyerinizde çalışıyor değilseniz, hemen hergün yerine getirdiğiniz işler.</i>							
5. UYUMA	1	2	3	4	5	6	7

SON 2 HAFTA BOYUNCA NE KADAR SIKINTI VE RAHATSIZLIK DUYDUNUZ?

	Çok büyük ölçüde	Çok fazla	Oldukça fazla	Orta derecede	Hafif derecede	Oldukça az	Hiç duymadım
6. Son iki hafta boyunca GÖĞÜS SIKIŞMASI nedeniyle ne kadar sıkıntı ve rahatsızlık duydunuz?	1	2	3	4	5	6	7

ASTIM YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ(S)

HASTA NO _____

KENDİ KENDİNE UYGULANAN

TARİH _____

Sayfa2/5

SON 2 HAFTA BOYUNCA ŞUNLARI GENEL OLARAK **NE SIKLIKTA YAŞADINIZ?**

	Her zaman	Hemen hemen her zaman	Genellikle	Ara sıra	Zaman zaman	Çok nadir	Hiçbir zaman
7. ASTIMLI OLMaktan DOLAYI KAYGI DUYMA	1	2	3	4	5	6	7
8. Astımınız yüzünden NEFES DARLIĞI çekme	1	2	3	4	5	6	7
9. SİĞARA DUMANINA MARUZİYET SONUCU Astım belirtileri yaşama	1	2	3	4	5	6	7
10.Göğüste HIRILTI duyma	1	2	3	4	5	6	7
11.SİĞARA DUMANI NEDENİYLE BİR YERDEN YADA ORTAMDAN KAÇINMA gereksinimi duyma	1	2	3	4	5	6	7

SON 2 HAFTA BOYUNCA NE KADAR **SIKINTI VE RAHATSIZLIK DUYDUNUZ?**

	Çok büyük ölçüde	Çok fazla	Oldukça fazla	Orta derecede	Hafif derecede	Oldukça az	Hiç duymadım
12. Son iki hafta boyunca ÖKSÜRÜK nedeniyle ne kadar sıkıntı ve rahatsızlık duydunuz?	1	2	3	4	5	6	7

SON İKİ HAFTA BOYUNCA ŞUNLARI GENEL OLARAK **NE SIKLIKTA YAŞADINIZ?**

	Her zaman	Hemen Hemen her zaman	Genellikle	Ara sıra	Zaman zaman	Çok nadir	Hiçbir zaman
13. Astımınız nedeniyle kendini ÜZGÜN,GERGİNVE SİNİRLİ hissetme	1	2	3	4	5	6	7

ASTİM YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ(S)

HASTA NO _____

KENDİ KENDİNE UYGULANAN

TARİH _____

Sayfa3/5

SON İKİ HAFTA BOYUNCA ŞUNLARI GENEL OLARAK **NE SIKLIKTA** YAŞADINIZ?

	Her zaman	Hemen hemen her zaman	Genellikle	Ara sıra	Zaman zaman	Çok nadir	Hiçbir zaman
14. GÖĞSÜNÜZDEAĞIRLIK							
HİSSİ duyma	1	2	3	4	5	6	7
15. Astım İLACI KULLANMA GEREKSİNİMİNDEN KAYGI duyma(keşke ilaç kullanmaya ihtiyacım olmasaydı diye düşünme)	1	2	3	4	5	6	7
16. BOĞAZINIZI TEMİZLEME							
gereksinimi duyma	1	2	3	4	5	6	7
17. TOZA MARUZ KALMA SONUCUNDA astım belirtileri yaşama	1	2	3	4	5	6	7
18. Astımınız nedeniyle SOLUK ALMA VE SOLUK VERME GÜÇLÜĞÜ yaşama	1	2	3	4	5	6	7
19. TOZ NEDENİYLE BULUNDUĞUNUZ KONUM VEYA ORTAMDAN UZAKLAŞMA gereksinimi duyma	1	2	3	4	5	6	7
20. SABAHLARI UYKUNUZDAN ASTİM BELİRTİLERİYLE UYANMA	1	2	3	4	5	6	7
21. ASTİM İLAÇLARINIZI EL ALTINDA BULAMAMA KORKUSU yaşama	1	2	3	4	5	6	7
22. SOLUNUM GÜÇLÜĞÜ							
Nedeniyle rahatsız olma	1	2	3	4	5	6	7

ASTIM YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ(S)

HASTA NO _____

KENDİ KENDİNE UYGULANAN

TARİH _____

Sayfa4/5

SON 2 HAFTA BOYUNCA ŞUNLARI GENEL OLARAK **NE SIKLIKTA YAŞADINIZ?**

	Her zaman	Hemen hemen her zaman	Genellikle	Ara sıra	Zaman zaman	Çok nadir	Hiçbir zaman
23. Dışarı çıktığınızda, HAVA DURUMU VE HAVA KİRLİLİĞİNEDENİYLE Astım belirtileri yaşama	1	2	3	4	5	6	7
24. Astımınız nedeniyle GECE UYKUNUZDANUYANMA	1	2	3	4	5	6	7
25. HAVADURUMU VEHAVA KİRLİLİĞİ NEDENİYLE DIŞARI HİÇ ÇIKMAMA YA DA SINIRLI ÇIKMA	1	2	3	4	5	6	7
26. AĞIR KOKU VEYA PARFÜME MARUZ KALMA SONUCU astım belirtileri yaşama	1	2	3	4	5	6	7
27. NEFESSİZ KALMA KORKUSU duyma	1	2	3	4	5	6	7
28. AĞIR KOKU VEYA PARFÜM KOKUSU NEDENİYLE BİR YERDEN VEYA ORTAMDAN UZAKLAŞMA gereksinimi duyma	1	2	3	4	5	6	7
29. Astımınızın GECE İYİ UYUMANIZI ENGELLEMESİ	1	2	3	4	5	6	7
30. HAVASIZ KALMAYA KARŞI MÜCADELE etme	1	2	3	4	5	6	7

ASTIM YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ(S)

HASTANO _____

KENDİ KENDİNE UYGULANAN

TARİH _____

Sayfa5/5

SON 2 HAFTA BOYUNCA NE ÖLÇÜDE KISITLANDINIZ?

	Çok şiddetli ölçüde kısıtlandı— Çoğu faaliyetleri yürütemedim	Çok fazla kısıtlandı	Fazla kısıtlandı	Orda derecede kısıtlandı	Hafif derecede kısıtlandı	Oldukça az kısıtlandı	Hiç kısıtlanmadı
31.Son iki hafta boyunca YAPMIŞ OLMAYI İSTEDİĞİNİZ FAALİYETLERİN							
HEPSİNİ BİRDEN düşününüz. Bu faaliyetler astımınız nedeniyle ne kadar kısıtlandı?	1	2	3	4	5	6	7
	Bütünüyle kısıtlandı	Çok fazla kısıtlandı	Fazla kısıtlandı	Orda derecede kısıtlandı	Hafif derecede kısıtlandı	Oldukça az kısıtlandı	Hiç kısıtlanmadı
32.Sonikihafta boyunca YAPMIŞ OLDUĞUNUZ							
TÜM FAALİYETLERİNİZ astımınız yüzünden ne kadar kısıtlandı?	1	2	3	4	5	6	7

ALANKODU:

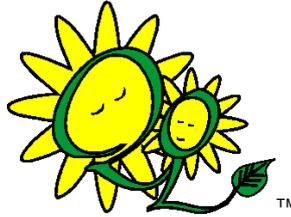
Belirtiler:6,8,10,12,14,16,18,20,22,24,29,30
Faaliyet Kısıtlaması:1,2,3,4,5,11,19,25,28,31,32
Duygusal İşlev:7,13,15,21,27
Çevresel Uyarılar:9,17,23,26

BURUN VE GÖZLERİNDE ALLERJİSİ OLAN YETİŞKİNLER İÇİN YAŞAM KALİTESİ SORU FORMU (RQLQ)

GÖRÜŞMECİNİN UYGULAYACAĞI SÜRÜM (INTERVIEWER-ADMINISTERED) TURKISH VERSION

© 2006

QOL TECHNOLOGIES Ltd.



**N.B. THE ORDER OF THE QUESTIONS
HAS BEEN CHANGED
FROM THE ORIGINAL 1990 VERSION**

Daha fazla bilgi için:

Elizabeth Juniper, MCSP, MSc
Professor
20 Marcuse Fields
Bosham, West Sussex
PO18 8NA, England
Telefon: +44 1243 572124
Faks: +44 1243 573680
E-posta: juniper@qoltech.co.uk
Web: <http://www.qoltech.co.uk>

This translation has been made possible through a
grant from
SCHERING-PLOUGH RESEARCH INSTITUTE
Translated by MAPI RESEARCH INSTITUTE
Senior Translator: Dr Erhan Eser
Clinician: Hasan Yüksel, Assoc Prof



RQLQ'nun telif hakları korunmuştur ve bütün hakları saklıdır. Bu soru formunun hiçbir parçası, QOL Technologies Limited adına Elizabeth Juniper'in açıklanmış izni olmadan satılamaz, değiştirilemez, herhangi bir biçimde yeniden çoğaltılamaz.

HAZİRAN 2006

BURUN VE GÖZLERİNDE ALLERJİSİ OLAN YETİŞKİNLER İÇİN YAŞAM KALİTESİ SORU FORMU

İSİM: _____ TARİH: _____

1. GÖRÜŞME : GEÇTİĞİMİZ YEDİ GÜN BOYUNCA BURUN/GÖZ BELİRTİLERİ NEDENİYLE KISITLANDIĞINIZ 3 FAALİYETİ BELİRLEYİNİZ VE AŞAĞIDAKİ SATIRLARA YAZINIZ.

SARI VE YEŞİL CEVAP KARTLARINI HASTAYA AÇIKLAYINIZ.

LÜTFEN HER BİR SORUYU CEVAPLANDIRINIZ: HASTANIN GEÇTİĞİMİZ YEDİ GÜN BOYUNCA NASIL OLDUĞUNU EN İYİ TANIMLAYAN SAYIYI DAİRE İÇİNE ALINIZ.

HER SORUYU SÖZCÜK SÖZCÜK AYNEN SORUNUZ.

FAALİYETLER (SARI KART)

Burun / göz belirtileriniz nedeniyle aşağıdaki faaliyetlerinizin her birinde geçtiğimiz yedi gün boyunca ne ölçüde sıkıntı çektiniz?

a)	Faaliyet 1	0	1	2	3	4	5	6
b)	Faaliyet 2	0	1	2	3	4	5	6
c)	Faaliyet 3	0	1	2	3	4	5	6

UYKU (SARI KART)

Burun / göz belirtileriniz nedeniyle aşağıdaki sorunların her birinden geçtiğimiz yedi gün boyunca ne ölçüde sıkıntı çektiniz?

a)	Uykuya dalmada güçlük	0	1	2	3	4	5	6
b)	Gece boyunca uyanma	0	1	2	3	4	5	6
c)	İyi bir gece uykusunun eksikliği	0	1	2	3	4	5	6

BURUN/GÖZ DIŐINDAKİ BELİRTİLER (SARI KART)

Burun / göz belirtileriniz nedeniyle aşağıdaki sorunların her birinden geçtiğimiz yedi gün boyunca ne ölçüde sıkıntı çektiniz?

a)	Bitkinlik	0	1	2	3	4	5	6
b)	Susuzluk	0	1	2	3	4	5	6
c)	Üretkenlikte azalma.....	0	1	2	3	4	5	6
d)	Yorgunluk.....	0	1	2	3	4	5	6
e)	Dikkatini toplamada güçlük çekmek	0	1	2	3	4	5	6
f)	Baş ağrısı	0	1	2	3	4	5	6
g)	Tükenme	0	1	2	3	4	5	6

GENEL SORUNLAR (SARI KART)

Burun / göz belirtileriniz nedeniyle aşağıdaki sorunların her birinden geçtiğimiz yedi gün boyunca ne ölçüde sıkıntı çektiniz?

a)	Mendil ya da kağıt mendil taşımak zorunda olmanın verdiği rahatsızlık.....	0	1	2	3	4	5	6
b)	Gözünü / burnunu silme ihtiyacı	0	1	2	3	4	5	6
c)	Burnunu sürekli çekme ihtiyacı.....	0	1	2	3	4	5	6

BURUN BELİRTİLERİ (SARI KART)

AŞağıdaki belirtilerin her birinden geçtiğimiz yedi gün boyunca ne ölçüde sıkıntı çektiniz?

a)	Tıkalı/dolu burun	0	1	2	3	4	5	6
b)	Burun akması	0	1	2	3	4	5	6
c)	Hapşırma	0	1	2	3	4	5	6
d)	Genizden akıntı	0	1	2	3	4	5	6

GÖZ BELİRTİLERİ (SARI KART)

Aşağıdaki belirtilerin her birinden geçtiğimiz yedi gün boyunca ne ölçüde sıkıntı çektiniz?

a)	Göz kaşıntısı	0	1	2	3	4	5	6
b)	Göz sulanması	0	1	2	3	4	5	6
c)	Göz ağrısı.....	0	1	2	3	4	5	6
d)	Şişmiş gözler.....	0	1	2	3	4	5	6

DUYGULAR (YEŞİL KART)

Burun / göz belirtileriniz nedeniyle aşağıdaki duygulardan her biri yüzünden geçtiğimiz yedi gün boyunca ne sıklıkta sıkıntı çektiniz?

a)	Gerginlik ve sinirlilik.....	0	1	2	3	4	5	6
b)	Sabırsızlık ya da huzursuzluk.....	0	1	2	3	4	5	6
c)	Tedirginlik.....	0	1	2	3	4	5	6
d)	Hastalık belirtilerinden utanma	0	1	2	3	4	5	6

FAALİYET KAĞIDI

1. BİSİKLETE BİNME
2. OKUMA
3. ALIŞVERİŞ
4. EVİN BAKIM / ONARIM İŞLERİNİ YAPMA
5. EVİN TEMİZLİĞİ, DERLENİP TOPLANMASI
6. TOPRAKLA UĞRAŞMA
7. TV SEYRETME
8. EGZERSİZ YAPMA
9. FUTBOL OYNAMA
10. BİLGİSAYAR KULLANMA
11. BEDEN EĞİTİMİ
12. EV HAYVANLARIYLA OYNAMA
13. ÇOCUKLAR VEYA TORUNLARLA OYNAMA
14. SPOR YAPMA
15. ARABA SÜRME
16. ŞARKI SÖYLEME
17. DÜZENLİ SOSYAL FAALİYETLER YAPMA
18. CİNSEL İLİŞKİDE BULUNMA
19. BASKETBOL OYNAMA
20. KONUŞMA
21. YEMEK YEME
22. ORTALIĞI SÜPÜRME
23. ARKADAŞ VEYA AKRABALARINI ZİYARET
24. YÜRÜYÜŞE ÇIKMA
25. KÖPEK GEZDİRME
26. AÇIKHAVA FAALİYETLERİ
27. İŞTEKİ FAALİYETLERİNİZİ YAPMA
28. EVİN DIŞINDA OTURMA
29. ÇOCUKLARI PARKA GÖTÜRME
30. PİKNIK YAPMA

CEVAP SEÇENEKLERİ

SARI KART

6. ÇOK FAZLA SIKINTI ÇEKTİM
5. ÇOK SIKINTI ÇEKTİM
4. EPEY SIKINTI ÇEKTİM
3. ORTA DERECEDE SIKINTI ÇEKTİM
2. BIRAZ SIKINTI ÇEKTİM
1. SIKINTI ÇEKTİM SAYILMAZ
0. SIKINTI ÇEKMEDİM

YEŞİL KART

6. HER ZAMAN
5. ZAMANIN ÇOK BÜYÜK BİR BÖLÜMÜNDE
4. ZAMANIN EPEY BİR BÖLÜMÜNDE
3. ZAMANIN BİR BÖLÜMÜNDE
2. ZAMANIN KÜÇÜK BİR BÖLÜMÜNDE
1. HEMEN HEMEN HIÇ BİR ZAMAN
0. HIÇ BİR ZAMAN

EK 5. İMMÜNÖTERAPİ PROTOKOLLERİ

DEPO EKSTRE İMMÜNÖTERAPİ CLUSTERED UYGULAMA DOZ ŞEMASI

Adı Soyadı:

Tanı:

Prick test sonucu:

IT başlangıç tarihi:

IT kod numarası:

Hafta No	Şişe No	ENJ No	Konsantrasyon (TU)	Önerilen Miktar (ml)	Uygulanan Miktar (ml)	Tarih	Dr Kaşe İmza	Uygulama saati	Uygulayan Hemşire	Yan Etki
1	1	1	50	0.1 ml						
	1	2	50	0.2 ml						
	1	3	50	0.4 ml						
2	1	4	50	0.8 ml						
	2	5	500	0.1 ml						
	2	6	500	0.2 ml						
3	2	7	500	0.4 ml						
	2	8	500	0.8 ml						
4	3	9	5000	0.1 ml						
5	3	10	5000	0.2 ml						
6	3	11	5000	0.4 ml						
7	3	12	5000	0.6 ml						
8	3	13	5000	0.8 ml						
9	3	14	5000	1.0 ml						

Polen mevsimi öncesi- Yıl boyu subkutan immünoterapi (Allergoid)

Konsantrasyon	Şişe	Doz (ml)	Uygulanan doz	Enjeksiyon No	Tarih	Yan etki
1000 TU/ml	A	0.1		1		
	A	0.2		2		
	A	0.4		3		
	A	0.8		4		
10.000 TU/ml	B	0.15		5		
	B	0.3		6		
	B	0.6		7		

* İdame doza ulaşılnca 7 gün, 10 gün, 20 gün, 30 gün sonra doz tekrarlanır ve aylık enjeksiyon şeklinde sürdürülür.

**İdame doza ulaşıldıktan sonra, hastanın klinik ve duyarlılık durumuna göre, ya tedavi sonlandırılır. Ya da idame dozda (B şişesi 10.000 TU/ml 0.6 cc ya da o hasta için optimal idame dozunda) tedaviye yıl boyu aylık enjeksiyonlar şeklinde devam edilir.

DEPO EKSTRE İmmünoterapi başlangıç dönemi

Şişe No	Tarih	Hafta No (vizit)	Enjeksiyon No	Konsantrasyon SQ-U/ml	Önerilen miktar (ml)	Uygulanan miktar (ml)	Doz SQ-U	Görülen reaksiyon
1		1	1	100	0.1		10	
2		1	2	1000	0.1		100	
2		1	3	1000	1.0		1000	
3		2	4	10.000	0.2		2000	
3		2	5	10.000	0.4		4000	
3		3	6	10.000	0.6		6000	
4		3	7	100.000	0.1		10.000	
4		4	8	100.000	0.1		10.000	
4		4	9	100.000	0.2		20.000	
4		5	10	100.000	0.3		30.000	
4		5	11	100.000	0.4		30.000	
4		6	12	100.000	0.5		50.000	
4		6	13	100.000	0.5		50.000	

*1.vizitte enjeksiyonlar 30 dk. arayla, 2. ve 3. vizitlerde 60 dk. arayla, 4. viziten itibaren 2 saat arayla uygulanır.

** İdame doza ulaşıncaya, 7 gün, 10 gün, 20 gün ve 30 gün sonra 1 cc olarak yapılır ve aylık enjeksiyonlara geçilir.

VENOM İMMÜNÖTERAPİ KONVANSİYONEL ŞEMA (Depo ekstre)

Şişe	Konsantrasyon (SQ/ml)	Doz (cc)
1	100	0.2
1	100	0.4
1	100	0.8
2	1000	0.2
2	1000	0.4
2	1000	0.6
2	1000	0.8
3	10.000	0.2
3	10.000	0.4
3	10.000	0.6
3	10.000	0.8
4	100.000	0.1
4	100.000	0.2
4	100.000	0.4
4	100.000	0.6
4	100.000	0.8
4	100.000	1.0

HIZLI (CLUSTER) VENOM İMMÜNOTERAPİ PROTOKOLÜ

Vizit	Günler	Şiše	Konsantrasyon (SQ/ml)	Doz (cc)
1	Pazartesi	1	100	0.1
	45 dk arayla enj.	1	100	0.3
		1	100	0.6
2	Perşembe	2	1000	0.2
	45 dk arayla enj.	2	1000	0.4
		2	1000	0.8
3	Pazartesi	3	10.000	0.1
	60 dk arayla enj.	3	10.000	0.3
			10.000	0.6
4	Perşembe	3	10.000	0.9
	60 dk arayla enj.	4	100.000	0.1
5	Pazartesi	4	100.000	0.3
	2 saat arayla enj.		100.000	0.5
6	Perşembe	4	100.000	0.5
	2 saat arayla enj.	4	100.000	0.5

*Hastada reaksiyon gelişirse ya da çok duyarlı hasta ise haftada 1 vizit, ve her vizitte tek enjeksiyon uygulanır.

**Hasta haftada 2 gün gelemeyecek ise; her vizitte 2 veya 3 enjeksiyon, 10.000 SQ/ml ye ulaşıncaya haftada 1 vizit ve tek enjeksiyon uygulanabilir.

MODİFİYE HIZLI (CLUSTERED) VENOM İMMÜNÖTERAPİ PROTOKOLÜ

Vizit	Hafta	Şiše	Konsantrasyon (SQ/ml)	Doz (cc)
1	1	1	100	0.1
	45 dk arayla enj.	1	100	0.3
		1	100	0.6
2	2	2	1000	0.2
	45 dk arayla enj.	2	1000	0.4
		2	1000	0.8
3	3	3	10.000	0.1
	60 dk arayla enj.	3	10.000	0.3
			10.000	0.6
4	4	3	10.000	0.9
	60 dk arayla enj.	4	100.000	0.1
5	5	4	100.000	0.3
	2 saat arayla enj.		100.000	0.5
6	6	4	100.000	0.5
	2 saat arayla enj.	4	100.000	0.5

İdame doza ulaşıncaya, 7 gün, 10 gün, 20 gün ve 30 gün sonra 1 cc olarak yapılır ve aylık enjeksiyonlara geçilir.

Tedavinin Doz Artışı Fazı

Doz atlanması	Son 3 günde solunum yolu enfeksiyonu/ diğer hastalıklar. Son 3 günde allerji semptomlarının/ ilaç ihtiyacının artması PEF<%80 olması
Enjeksiyon aralığı	2 hafta: doz şemaya uygun devam edilir 2-4 hafta: bir önceki doz tekrarlanır 4-6 hafta: doz 1 basamak inilir 6-8 hafta: doz 2 basamak inilir ≥ 8 hafta: tedavi baştan başlanır
Lokal erken reaksiyon	< 5 cm : şemaya uygun doz uygulanır 5-8 cm: bir önceki doz tekrarlanır >8 cm: 1 basamak doz azaltılır
Bir önceki dozda geç lokal reaksiyon	Bir önceki dozu tekrarla
Hafif sistemik reaksiyon	1-2 basamak dozu azalt
Ciddi sistemik reaksiyon	Hastayla tedavi devamı hakkında görüşme

Tedavinin İdame Fazı

Doz atlanması	Son 3 günde solunum yolu enfeksiyonu/ diğer hastalıklar Son 3 günde allerji semptomlarının/ ilaç ihtiyacının artması PEF<%80 olması
Enjeksiyon aralığı	≤10 hafta: doz şemaya uygun devam edilir 10-12 hafta: doz %20 azaltılır 12-16 hafta: doz %40 azaltılır ≥ 16 hafta: tedavi baştan başlanır
Lokal erken reaksiyon	< 8cm : şemaya uygun doz uygulanır. >8 cm: doz %20 azaltılır
Bir önceki dozda geç lokal reaksiyon	Doz %20 azaltılır
Hafif sistemik reaksiyon	Doz %20-40 azaltılır
Ciddi sistemik reaksiyon	Hastayla tedavi devamı hakkında görüşme

Lokal ve sistemik reaksiyonlarda tedavi

Reaksiyon	Tedavi
Geniş lokal reaksiyon (>12 cm)	Oral antihistaminik, buz tatbiki 1 saat gözlem
Rinit	Oral antihistaminik, 1 saat gözlem
Hafif ürtiker	Oral antihistaminik, 1 saat gözlem
Astım	β ₂ agonist, O ₂ inhalasyonu, 40 mg metil prednizolon iv
Genel ürtiker, anjiödem	Antihistaminik im, 40 mg metil prednizolon iv
Anafilaktik şok	Anafilaksi tedavisi

EK 6. RAPOR ÖRNEKLERİ

Tarih:

Hasta Adı:

Protokol:

Tanı : J30.3 ; J45

Hastanemizde bilgi işlem numaralı Allerjik Rinit ve Allerjik Astım tanısıyla tedavi görmekte olan isimli hastanın allerjisi deri testi ile gösterilmiş olup (309 KEDİ 4x4 mm, HİSTAMİN: 5x5mm) bulunmuştur. En az 3 ay ilaç tedavisi ile hastalığı kontrol altına alınamamıştır. HASTAYA..... tarihinde ALK %100 555 FELIS DOMESTICUS ile KONVANSİYONEL İMMÜNÖTERAPİYE başlanacaktır. İmmünoterapi kliniğimizde subkutan olarak uygulanacaktır. İmmünoterapi şemasında başlangıç kutusu olan 1.kutu 15 haftada bitirilerek 15. hafta sonunda idame kutusu olan 2.kutuya (100 000 SQ/ml) geçilecektir. 2.kutudan haftada bir 1 cc, 15 günde 1cc, 21 günde 1cc yapılarak idame doz olan ayda 1 cc'ye geçilecektir. İDAME doz 100 000 SQ-U/ml 'den 1cc ayda 1 KEZ uygulanacaktır. İmmünoterapinin bu şemada 5 yıla tamamlanması planlanmıştır. Allerjik Reaksiyon görülmesi durumunda doz ayarlaması yapılabilir yada immünoterapi tamamen sonlandırılabilir.

Tarih:

Hasta Adı :

Protokol:

Tanı : J30.2

Hastanemizde bilgi işlem numarası ve Allerjik rinit tanısı ile tedavi görmekte olan isimli hastanın allerjisi deri testi ile gösterilmiş olup (006 çayır poleni : 4x4 mm, histamin:5x5 mm) en az 3 ay ilaç tedavisi ile hastalığı kontrol altına alınamamıştır. HASTAYA Allergovit 006 %100 İLE MEVSİM ÖNCESİ İMMÜNÖTERAPİ başlanacaktır. İmmünoterapi kliniğimizde subkutan olarak uygulanacaktır. İmmünoterapi şemasında 1 kutu aşı birer hafta ara ile uygulanarak 7 haftada bitirilmektedir. Ancak hastanın yakınmaları yıl boyu devam ettiği için immünoterapi yıl boyu yapılacaktır. 7.haftadan sonra 2.kutu aşıya geçilecektir. 2.kutudan 15 günde 0,6 cc, 21 günde 0,6 cc yapılarak idame doz olan ayda bir 0,6 cc'ye geçilecektir. İDAME doz B şişesinden 0,6 cc ayda 1 KEZ uygulanacaktır. İmmünoterapinin bu şemada 5 yıl uygulanması planlanmıştır. Allerjik reaksiyon görülmesi durumunda doz ayarlaması yapılabilir yada immünoterapi tamamen sonlandırılabilir.

Tarih:

Hasta Adı:

Protokol:

Tanı : J30.1

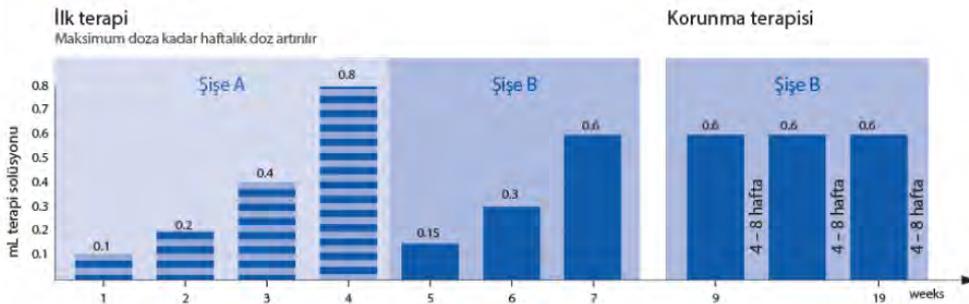
Hastanemizde bilgi işlem numarası ve Allerjik rinit tanısı ile tedavi görmekte olan isimli hastanın allerjisi deri testi ile gösterilmiş olup (015 grasses/cereals: 18x9mm, histamin: 5x5 mm) en az 3 ay ilaç tedavisi ile hastalığı kontrol altına alınamamıştır. Hastaya 19.01.2015 tarihinde Allergovit (015 % 100 grasses/cereals) ile mevsim öncesi immünoterapi başlanacaktır. İmmünoterapi kliniğimizde subkutan olarak uygulanacaktır. İmmünoterapi şemasında 1 kutu aşı birer hafta ara ile uygulanarak 7 haftada bitirilecektir. İmmünoterapinin mevsim öncesi şemada 5 yıl uygulanması planlanmıştır. Allerjik reaksiyon görülmesi durumunda doz ayarlaması yapılabilir yada immünoterapi tamamen sonlandırılabilir.

Polen için rapor ve reçete



- Hastanemizde.....dosya no vebilgi işlem numarası ile polen allerjisi, allerjik rinit ve bronşial astım tanısı konanisimli hastanın, deri (prik) testi sonucunda polen allerjisi ile pozitif reaksiyon tesbit edilmiştir. İnhalen allerjen duyarlılığı olduğu cilt testleri ve/veya spesifik IgE ölçümü ile gösterilmiş ve en fazla 2 farklı grup inhale alerjene karşı duyarlılığı olan hastada, en az 3 ay süre ile uygulanan medikal tedavi ile hastalık kontrol altına alınamamıştır. Hastaya Tarihinde Allergovit 006 grasses ile immünoterapi başlanmıştır. Hastanın başlangıç seti olan A ve B nolu şişeler protokole uygun olarak verilecek ve başlangıç seti 7 haftada tamamlanacaktır. Sonrasında idame şişesi olan B şişesi ile 15 günde bir 2 doz uygulanıp 4 haftada bir tedaviye devam edilecektir. Birinci yılın sonunda 6 haftada bir tedaviye geçilmesi planlanmıştır. Allerjik reaksiyon görülmesi durumunda doz ayarlaması yapılabilir ya da immünoterapi tamamen sonlandırılabilir. İmmünoterapinin bu şemada 5 yıla tamamlanması planlanmıştır.

Dozaj Planı*



* Dozaj bireysel hasta toleransına bağlıdır.

Venom için rapor ve reçete



- Hastanemizdedosya numaralı venom allerjisi (venoma bağlı anafilaksi) tanısı konan.....isimli hastanın kanında vespula (eşek arısı) spesifik IgE düzeyi 246 kU/l olarak tesbit edilmiş ve deri testleri sonucunda da eşek arısına karşı pozitif sonuç bulunmuştur. Hastaya Tarihinde vespula (eşek arısı) ile immunoterapi başlanacaktır. İmmunoterapi kliniğimizde subkutan olarak uygulanmaktadır. İmmunoterapi şemasında başlangıç seti 16 haftada bitirilecektir. İdame tedavi ilk 6 ay haftada 1 ml, sonraki 6 ay 2 haftada 1 ml, 1 yıldan itibaren 2 yıl süreyle ayda bir 1 ml, 3. yıldan sonra 2 yıl süreyle 6 haftada bir 1 ml olarak devam edecektir. İmmunoterapinin bu şemada 5 yıla tamamlanması planlanmıştır. Allerjik reaksiyon görülmesi durumunda doz ayarlaması yapılabilir ya da immunoterapi tamamen sonlandırılabilir.

ŞİŞE 1	
Hafta	Dozlar
1	0.2
2	0.4
3	0.8
Dozlar haftalık uygulanır 100 SQ-U/ml	

ŞİŞE 3	
Hafta	Dozlar
1	0.2
2	0.4
3	0.6
4	0.8
Dozlar haftalık uygulanır 10000 SQ-U/ml	

ŞİŞE 2	
Hafta	Dozlar
1	0.2
2	0.4
3	0.8
Dozlar haftalık uygulanır 1000 SQ-U/ml	

ŞİŞE 4	
Hafta	Dozlar
1	0.1
2	0.2
3	0.4
4	0.6
5	0.8
6	1.0
Dozlar haftalık uygulanır 100000 SQ-U/ml	

Ev tozu akarı için rapor ve reçete



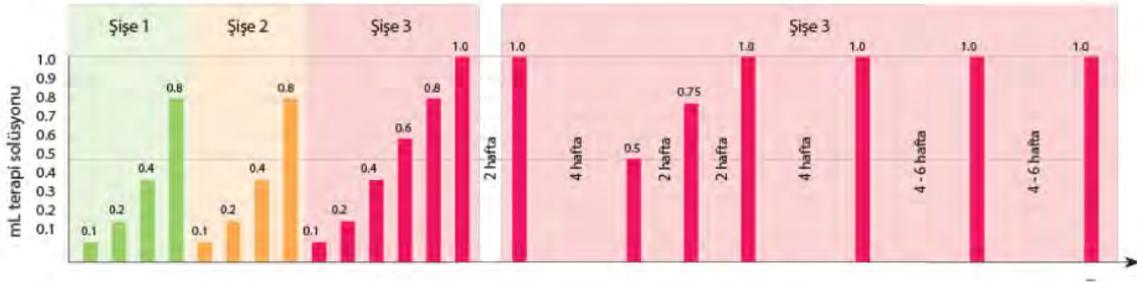
- Hastanemizdedosya numaralıisimli hastaya ev tozu allerjisi, alerjik rinit tanısı konulmuştur. Hastanın deri prik testi sonucunda ev tozu akarı ile pozitif reaksiyon tesbit edilmiştir. İnhalen allerjen duyarlılığı olduğu cilt testleri ve/veya spesifik IgE ölçümü ile gösterilmiş; en fazla 2 farklı grup inhalan allerjene karşı duyarlılığı olan hastada, en az 3 ay süre ile uygulanan medikal tedavi ile hastalık kontrol altına alınamamıştır. Hastaya Ağustos 2014'te Novo-Helisen Depot ev tozu akarı (DF%50+DP%50) ile immunoterapi başlanması planlanmıştır. Hastanın başlangıç setinden 1 no'lu şişe haftada 1 kez 4-6 hafta, 2 no'lu şişe haftada 1 kez 4-6 hafta, 3 no'lu şişe haftada bir kez 6-8 hafta hastanın kişisel toleransına göre uygulanarak idame dozu olan 1 ml 'ye çıkılacaktır. Takiben idame şişesi ile haftada bir 1 ml uygulaması ile immunoterapi devam edecektir. 6 ay sonunda 15 günde bir, bir yıl sonunda ayda bir 1 ml doza geçilecektir. İmmunoterapinin bu şemada 5 yıla tamamlanması planlanmıştır. Alerjik reaksiyon görülmesi durumunda doz ayarlaması yapılabilir, aşı yapma sıklığı değiştirilebilir veya immunoterapi tamamen sonlandırılabilir.

Dozaj Planı*

İlk terapi

En üst doza kadar haftalık olarak artırılır.

Koruma terapisi



* Dozaj bireysel hasta toleransına göre değişir.

EK 6. REÇETE ÖRNEKLERİ

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
HASTANELERİ**

R/p

Adı : _____
Protokol No : _____
Ankara : ____/____/____
Tarihi : _____

*!C Allergoalt 006 Baseses
Daglanig Seti DIRM
S! Bederet
anem donluda hasanede
verilecektir*

Sistem bozuk olduğundan e-reçete yazılmamıştır.

Dr. Adı : _____ İmzası
Diploma No : _____
Bütümü : _____

Kat.No | 435304

*J-78.2 (Anafilaksis)
X-23 (Anafilaksis)
REÇETE (Anafilaksis temas) 03/04/2015*

Hastanın Adı, Soyadı <i>Serkan Güneş</i>	Tarih, Protokol No. <i>1463374</i>
Hastanın Kurumu	Dr. Dip. No, Adı, Soyadı (Varsa Kaşesi)
Tabibin Kurumu: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri <i>Alerji Bölümü</i> Dah	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri <i>Pr. Dr. Betül Aysel SİN</i> Göğüs Hastalıkları Uzmanı Alerjik Hastalıklar Uzmanı Dip. Tes. No: 40621
İLAÇLAR	
<p>Rp. <i>ALK Alutard SQ Rp / (802) Vespula SQ yaban Vülgarıs (arısı venomu) D. 1 (bir) kutu başlangıç seti S. klinikte s.c. yolla uygulanacaktır.</i></p> <p style="text-align: right;"><i>Betül</i> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri <i>Pr. Dr. Betül Aysel SİN</i> Göğüs Hastalıkları Uzmanı Alerjik Hastalıklar Uzmanı Dip. Tes. No: 40621</p>	