

AİD

TÜRKİYE  
ULUSAL ALLERJİ  
VE KLİNİK İMMÜNOLOJİ DERNEĞİ

XXX.

ULUSLARARASI KATILIMLI  
ULUSAL ALERJİ VE  
KLİNİK İMMÜNOLOJİ  
KONGRESİ

"Gelenekten Geleceğe, Klasikten Hedefe Yönelik Alerji ve İmmünoloji"

**27 Kasım - 01 Aralık 2024**

Titanic Mardan Palace Hotel - ANTALYA

**Bildiri Özetleri**

# Konuşma Özetleri





### Doğal afetler ve Astım

Prof.Dr. A. Fuat Kalyoncu  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Doğal afetler denince akla aşırı sıcak ve soğuk, depremler, çöl fırtınaları, orman yangınları, tsunami gibi olaylar gelmektedir. Bütün bu aşırı doğa olayları esnasında dışardan solunum yoluyla alınan her türlü yabancı etken (ısı farkı, toz, toksin, mikroorganizma, partikül, allerjen, radyoaktivite, uv vs) mukozal epitel bütünlüğünü bozarak kişide inflamasyon ve fibrozis sürecini tetiklemektedir. Bu süreç esnasında:

- İmmün sistem disfonksiyone olur. Enfeksiyon, inflamasyon eğilimi ve oksidatif stress artar.
- Epigenetik değişiklikler olur.
- Yaşanılan iç ortamların ıslanma, nemlenme ve rutubetlenmesi, kısa sürede solunan havada fungus artışına neden olacaktır.
- Solunum sistemindeki etkilenme akciğer fonksiyonlarını düşürecek, balgamda nötrofiller ve çeşitli immün markerler artacaktır.
- Astımlı ve allerjik yapıda olan kişiler bu süreçte bu değişimden daha çok etkilenirler,
- Hastane ve Acil Servis başvuruları artar. Öksürük, bronşit, pnömoni, her türlü allerjik reaksiyonlar ve nefes darlığı sıklığı artar. Astım atağı geçirebilirler. Kalıcı yapısal hasar olur.
- Beslenme, barınma, ilaç tedariki, haberleşme ve ulaşım büyük sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

## Alerjen İmmünoterapide Dijital Sağlık Uygulamaları

Dr. A. Zülfikar Akelma

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Kliniği

Covid-19 salgınının tüm dünyada günlük yaşamın birçok yönünü değiştirmesinin üzerinden neredeyse 5 yıl geçti. Bu salgın dönemi özellikle sağlık alanında dijitalleşme ve uzaktan sağlık hizmetlerinde hızlı bir gelişmeyi hepimize yaşattı. Bazı uygulamaların kullanımı pandemi sonrası azalırken belirli alanlarda kalıcı gelişimler yaşanmaktadır. Hızlı gelişen dijital teknolojilerinin, günümüzün önemli problemlerine etkin çözümler üretmekte olduğunu yakından görüyoruz. Dijital sağlık uygulamaları, alerjik hastalıkların uzaktan izlenmesi, hastalık kontrolünün sağlanması ve tedaviye uyumun artırılması başta olmak üzere çeşitli alanlarda bizlere fırsatlar sunmaktadır.

Gelişen dijital sağlık uygulamaları, özellikle alerjen immünoterapi (AİT) sürecini daha verimli ve etkili hale getirmek için de çeşitli çözümler sunmaktadır. Kişilerden alınan verilerin analiz edilerek hasta takibi ve yönetimi, randevu ve ilaç hatırlatıcı işlevlerinin yanı sıra yapay zeka ile desteklenen modellerde kişisel risk analizlerinin yapılması ve uzaktan hastaların değerlendirme gibi geniş bir yelpazede çözümler sunmaktadır.

Dijital sağlık çözümleri AİT tedavi uyumunu artırır ve hastaların yaşam kalitesine olumlu etki etmektedir. Hem hastalar hem de sağlık profesyonelleri için zaman ve maliyet tasarrufu sağlar. Dijital çözümler, AİT'in etkinliğini artırırken, hasta ve sağlık profesyonelleri için daha erişilebilir ve yönetilebilir bir tedavi süreci sunmaktadır.

**Erken Tip İlaç Alerjilerine Tanısal Yaklaşım: Olgu Sunumu**  
Dr. Ahmet Selmanoğlu, Doç. Dr. Işıl Eser Şimşek

12 yaşında kız hasta, yaklaşık bir yıl önce ateş, boğaz ağrısı ve öksürük şikayetleri ile çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğine başvurmuş. Üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı konularak hastaya amoksisilin-klavulanik asit reçete edilmiştir.

Hastanın, oral amoksisilin-klavulanik asit tedavisinin 2. gününde, toplamda aldığı 3. dozdan yaklaşık 1 saat sonra yaygın ürtiker ve dudaklarda anjiyoödem gelişmiştir. Bunun yanında nefes darlığı, öksürük, kusma veya bayılma gibi ek semptomlar gözlenmemiştir. Hasta bu şikayetlerle çocuk acil kliniğine başvurmuştur.

**Acil Klinik Değerlendirme**

Hastanın vital bulguları şu şekilde kaydedilmiştir:

- Kalp Tepe Atımı: 75/dakika
- Solunum Sayısı: 16/dakika
- Kan Basıncı: 110/70 mmHg
- Vücut Isısı: 36.8°C\*\*
- Oksijen Satürasyonu: \*\*%97\*\* (oda havasında)

Stabil vital bulgulara sahip olan hastaya antihistaminik tedavi uygulanmış ve semptomlarının gerilediği gözlenmiştir.

**Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniği Başvurusu:**

Hasta bu öykü ile çocuk alerji ve immünoloji polikliniğine başvurmuştur. Yapılan detaylı anamnezde şunlar saptanmıştır:

- Eş zamanlı kullanılan başka bir ilaç (reçeteli/reçetesiz) öyküsü yoktu.
- Daha önce aynı ilacı kullanmış, ancak reaksiyon yaşamamıştı.
- Reaksiyondan sonra aynı veya benzer ilaçların kullanım öyküsü bulunmamaktaydı.
- İlaç kullanmadığı dönemlerde benzer döküntü öyküsü yoktu.
- Ailede ilaç alerjisi öyküsü bulunmamaktaydı.
- Hastanın bilinen bir atopik hastalığı yoktu.

**Tanısal Değerlendirme:**

Hastanın öyküsü, IgE aracılıklı ani tip aşırı duyarlılık reaksiyonu tanısını düşündürmüştür. Bu doğrultuda klinik fenotipi ve reaksiyonun olası mekanizmasına uygun tanısal testler planlanmıştır:

**1. Serum İlaç Spesifik IgE Testleri:**

- Amoksisilin Sp. IgE: <0,35 kU/L
- Ampisilin Sp. IgE: <0,35 kU/L
- Penisilin G Sp. IgE: <0,35 kU/L
- Penisilin V Sp. IgE: <0,10 kU/L

**2. Dap Kit Penisilin Deri Testleri:**

- Prick Test
- Major ve minör determinant ve Pen G ile yapılan testler negatif sonuçlandı.
- İntradermal Testler:
- Major Determinant (1/100, 1/10, 1/1): Negatif
- Minör Determinant (1/100, 1/10, 1/1): Negatif
- PEN G (1/100, 1/10, 1/1): Negatif

**3. Oral Provokasyon Testi (Pen-Os Opt):**

- Test sırasında herhangi bir reaksiyon gözlenmedi.

Hastaya, amoksisilin-klavulanik asit içeren ilaçlarla ilgili duyarlılığı değerlendirmek amacıyla Dap Kit kullanılarak prick ve intradermal testler planlanmıştır.

4. Prick Test Sonuçları:

- Amoksisilin:Negatif
- Klavulanik Asit: Negatif

5.İntradermal Test Sonuçları:

- Amoksisilin
- 1/100: Negatif
- 1/10: Negatif
- 1/1: Negatif
- Klavulanik Asit
- 0.5 mg/ml: Negatif
- 5 mg/ml: Pozitif

Sonuç:

İntradermal testler ve öykü sonucunda hastada klavulanik asit alerjisi tanısı konulmuştur. Bu tanıya dayanarak, klavulanik asit içermeyen alternatif tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi önerilmiştir.



## İlaç Deri Testleri ve Yükleme Testleri

Doç.Dr. Ahmet Türkeli

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

İstenmeyen ilaç reaksiyonları, ilaçların insanlarda normal dozlarda kullanımında gelişen zararlı ve istenmeyen etkilerini ifade eder. Doz bağımlı ortaya çıkan ve öngörülebilir Tip A reaksiyonlar (%80) ve dozdan bağımsız öngörülemez Tip B reaksiyonlar (%15-20) olarak iki ana başlık altında incelenirler. Tip B reaksiyonları ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları (İADR) olarak da isimlendirilirler ve alerjik ve nonalerjik” olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar. Bu sınıflamada immün mekanizmalarla ortaya çıkan reaksiyonlar “ilaç alerjisi”, immün olmayan mekanizmalarla ortaya çıkan reaksiyonlar “nonalerjik aşırı duyarlılık reaksiyonları” olarak tanımlanır. Alerjik ilaç reaksiyonlarının önemli bir kısmı erken tip IgE aracılı, ya da T hücre aracılı geç reaksiyonlardır.

Gell ve Coombs sınıflamasına göre İADR’ı göre dört grupta incelenir: Tip 1 IgE, Tip 2 IgG, Tip 3 immün kompleks ve Tip 4 T hücre aracılı reaksiyonlardır. Tip 4 reaksiyonlar T hücre alt tipine göre kendi içinde 4 gruba daha ayrılır (Tablo 1).

“Precision medicine in allergic disease (PRACTALL)” rehberinde geleneksel Gell-Coombs sınıflaması yerine “Fenotip ve Endotipe” göre ikili sınıflama yapılır.

Fenotip ile ilaç reaksiyonunun başladığı zaman kasdelip uygulamadan sonraki 6 saat içinde gelişen reaksiyonlar “erken tip”, uygulamadan sonra günler haftalar içinde gelişen reaksiyonlar ise “geç tip” olarak sınıflandırılır.

Erken (ani) tip reaksiyonlar: İlaç alımından sonraki 1 saat ( $\leq 6$  saat) içinde ürtiker, anjiyoödem, rinit, konjunktivit, bronkospazm, gastrointestinal semptomlar, anafilaksi gibi bulgular IgE aracılığı ile ya da nonimmünolojik olarak (mast hücre bazofil degranülasyonu veya COX-1 enzim inhibisyonu sonucunda gelişir.

Geç tip reaksiyonlar: İlaç son dozundan sonraki 1 saatten ( $\leq 6$  saat) birkaç güne kadar farklı sürelerde ortaya çıkabilen ve çoğunlukla T hücreler aracılığıyla veya daha nadiren tip 2 veya tip 3 aşırı duyarlılık mekanizmalarıyla gelişebilen reaksiyonlardır. Geç ortaya çıkan ürtiker, makulopapüller eritem (MPE), fiksed ilaç erüpsiyonu (FİE), vaskülit, toksik epidermal nekrolizis (TEN), Stevens-Johnson Sendromu (SJS), yaygın büllöz fiks ilaç erüpsiyonu, ilaç aşırı duyarlılık sendromu (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms-DRESS), akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP), simetrik ilaç ilişkili intertriginöz fleksüral ekzantem (SDRIFE), serum hastalığı benzeri sendrom, hepatit, böbrek yetmezliği, pnömoni, anemi, nötropeni ve trombositopeni gibi organ tutulumları bu grupta yer alır.

Endotip sınıflaması ise altta yatan immün mekanizmaya önemli olup IgE-aracılı reaksiyonlar, T hücre-aracılı reaksiyonlar, “aspirinle indüklenen respiratuar hastalık”, HLA-ilişkili İADR’ ları gibi grupları içerir.

İlaç alerjisi ile başvuran hastalarda gelişen reaksiyonun ilaç alerjisine bağlı olup olmadığına doğrulanması, ilaç alerjisi tanısı konulursa benzer endikasyonlarda kullanılacak güvenli alternatif ilacın önerilmesi temel amacı oluşturur. Anamnezde klinik tablonun İADR ile ilişkisi, reaksiyonun tipini (immünolojik ya da nonimmünolojik) sorgulanır. İlaç alerjilerinde sadece öyküden tanıya ulaşmak genellikle yanıltıcıdır, yapılan testler sonucunda ilaç alerjisi şüphesi olan olguların ancak % 5-30’u doğrulanabilmektedir. Reaksiyon sonrası başvuran ve başka bir sistemik hastalığı olmayan hastalarda fizik muayene bulguları normaldir.

### Deri testleri

İlaç alerjilerinin tanısında in vitro ve in vivo testler (deri testleri ve ilaç yükleme testi) kullanılır. Deri testleri uygun materyal var ise öncelikle yapılır. Bu testler negatif ise ilaç yükleme testi (İYT) yapılır. İn vivo testler öncesi hastalar işlem hakkında bilgilendirilmeli ve yazılı onamları mutlaka alınmalıdır. Bu testler alerji/klinik immünoloji uzmanlarının sorumluluğunda, deneyimli ekip ile hastane koşullarında gerçekleştirilmelidir. İn vivo testlerin yapıldığı ortamda resusitasyon için gerekli cihaz ve ilaçlar bulunmalıdır.

Deri testleri, prik test (DPT)/ intradermal test (İDT), erken (20.dk), geç (24, 48,72. saatler) ve çok geç (7.gün) okuma, yama testi ve foto-yama testinden oluşur. Endo-fenotipik yaklaşımla reaksiyon tipi tespit edilip test seçimi yapılmalıdır (Tablo 1). İYT diğer basamaklar ile bir sonuç elde edilmemişse yapılır. Testler oral, parenteral veya konjunktival yolla yapılabilir.

Erken tip IgE aracılı reaksiyonların tanısında ilaç alerjenleriyle önce DPT yapılır. Bu test negatif ise İDT yapılır ve İDT erken okuması yapılır. Bunların tümü negatif ise ve kontrendikasyon yok ise ilaç yükleme testi yapılır.

Geç tip reaksiyonlarda yüksek riskli olmayan hastalarda (kontakt dermatit, MPE, FİE, SDRIFE, eritema multiforme minör ve foto alerjik reaksiyon gibi ilk gün yama testleri uygulanır ve birlikte aynı gün artan konsantrasyonlarda ilaç alerjenleriyle İDT' leri yapılır. İDT 20.dk pozitif değilse hasta gönderilir ve 24, 48, 72. saatlerde ve 7. günde İDT geç okuması yapılır; 48, 72. (ve ±96. saatlerde) ve 7. günde yama testi okunur. Bunların hepsi negatif ve kontrendikasyon yoksa, ilaç yükleme testleri yapılır. AGEP, EM majör, vaskülit, SJS, TEN ve DRESS gibi ağır reaksiyonlarda İDT yapılması sistemik reaksiyonu tetikleyebileceğinden risklidir. Bu tablolarda öncelikle yama testlerinin yapılması önerilir.

Non immünojenik mekanizmayla gelişen erken tip non alerjik aşırı duyarlılık reaksiyonları, ilaçlara karşı Tip 2 ve Tip 3 immün mekanizmalarla gelişen organ spesifik durumlarda deri testlerinin tanısız değeri yoktur (Tablo 1).

İlaç alerjisi düşünülen bir kişide reaksiyondan önceki 10 gün içinde ve reaksiyon sırasında kullanılan bütün olası ilaçlar ile test yapılmalıdır. Eğer DRESS ve TEN/SJS söz konusuysa son 2 ay içinde kullanılan bütün ilaçlar ve reaksiyon başladıktan sonraki 1 hafta içinde verilen bütün ilaçlar ile test yapılması önerilmektedir. Testlerin reaksiyondan sonra 6 hafta ile 6-12 ay arasında yapılması önerilir.

**Deri Prik Testi** ön kol volar yüze veya sırtta uygulanır. Test materyali çözeltisi bir damla olarak uygulanır ve steril bir lanset ile derinin yüzeyi hafifçe delinerek alerjen cilde nüfuz ettirilir. Klinik tabloya göre maksimum konsantrasyonun 1/100-1/10'u ile başlanıp giderek artırılabilir veya risk olmayan durumlarda seyreltme yapılmadan direkt maksimum konsantrasyonda yapılabilir. Pozitif kontrol olarak histamin (10 mg/ml) ve negatif kontrol olarak sulandırıcı kullanılır. İşlemden 15-20 dk sonra eritemle birlikte en az 5 mm ödem plağı varlığı yeterli histamin cevabını gösterir. Alerjenin ödem plağının ortalama çapı negatif kontrolün ödem çapından 3 mm' den fazla ve eritem eşlik ediyorsa reaksiyon pozitif olarak değerlendirilir. Pozitif reaksiyon görülen basamak ilaç alerjisi olarak kabul edilir ve test sonlandırılır. Reaksiyon negatifse bir üst konsantrasyonuna geçilir.

DPT negatif ise **Intradermal Test**' e geçilir. Klinik tabloya göre maksimum konsantrasyonun 1/1000 veya 1/100'u ile başlanır ve (1/100'den daha konsantre solüsyon ile başlanmaz) giderek artırılır, maksimum iritan olmayan konsantrasyon aşılmaz. Test ön kol volar yüze, sırtın üst kısmına veya üst kola uygulanır. Uygulama için 1 ml lik tüberkülin enjektörü ve 0.5mmX16 mm'lik iğnesi kullanılır. Önce negatif ve pozitif kontroller konulur. 0.02-0.05 ml ilaç solüsyonu 3 mm çapta bir kabarcık oluşturacak şekilde intradermal olarak verilir. Oluşan kabarcık alanının sınırları çizilir ve çapı kaydedilir ve 20. dk. da test alanı ve pozitif kontrol değerlendirilir. Pozitif kontrolde reaksiyonun yeterli olmalıdır (eritemle birlikte en az 5 mm ödem plağı olmalı). İlaç alerjisiyle oluşan ortalama ödem çapı, enjeksiyona bağlı kabarcığın ilk çapına göre 3 mm ve üstünde artış gösteriyorsa ve eritem plağı eşlik ediyorsa reaksiyon pozitif kabul edilir (negatif kontrol sonucu negatif olmalıdır). Herhangi bir konsantrasyon basamağında gelişen pozitif reaksiyon ilaç alerjisi olarak kabul edilir ve test sonlandırılır. Reaksiyon negatifse bir üst İDT konsantrasyonuna geçilir.

İDT geç reaksiyonun değerlendirilmesinde test 24, 48 ve 72. saatlerde okunur. Endüre eritem çapın 5 mmden fazla olması (ENDA) pozitif kabul edilir.

Şüpheli ilaç tablet, kapsül veya topikal formda ise sadece DPT yapılabilir. Standardize bir protokol olmamakla birlikte genel uygulamada DPT için tablet veya kapsül içeriği iyice ezilip toz haline getirildikten sonra %0,9 SF içinde çözündürülüp maksimum konsantrasyon elde edilmeye çalışılmalı ve yöntem kaydedilmelidir. Test konsantrasyonları mg. ilaç/ml. sulandırıcı şeklinde hesaplanmalıdır

**Yama testleri** gecikmiş tip T hücre aracılı ilaç reaksiyonlarının tanısında kullanılır. Test alanı üst sırt bölgesi olup temiz, lezyonsuz ve tedavi uygulanmamış olmalı ve alkolle silinmemelidir. Üst kola da uygulanabilir.

Her çeşit ilacın preparatıyla (oral, parenteral, topikal) yama testi yapılabilir. En ideal form, ilacın saf halde (>95% saf) temin edilerek testin hazırlanmasıdır. Parenteral flakon içindeki veya kapsül içindeki toz şeklindeki ilaç tablet/şurup şeklindeki ilaca tercih edilmelidir. Saf ilaç veya preparatlar (%10 vazelin içinde seyreltilmiş formda) kullanılır. Piyasada satılan ve saf olmayan ilaçlar için vazelin, su veya alkol ile seyreltmede bazı istisnalar hariç maksimum %30'luk konsantrasyonda kullanılır.



Sıvı formdaki alerjenler uygulanırken, odacık içine filtre kâğıdı yerleştirilir. Filtre kâğıdına mikropipetle alerjen solüsyonu 30 mikrolitre/cm<sup>2</sup> ; yani 8 mm Finn chamber için 15 mikrolitre, IQ chamber için 20 mikrolitre damlatılır.

Vazelin içinde hazırlanmış alerjenler uygulanırken odacık içine, orta kısma, etraftan taşmayacak şekilde 40 mg/cm<sup>2</sup> ; yani 8 mm Finn chamber için 20 mg , IQ chamber için 25 mg materyal konulur. Kullanıma hazır ilaç alerjen testleri de mevcuttur (“CAD-1000”, Chemotechnique Diagnostics, İsveç” ve “AllergEAZE”, Smartpractice, Kanada”). Bunlar uygulanacaksa, standart zarf açılarak içindeki hazır test materyali doğrudan deriye yapıştırılır. Test uygulandıktan sonra erken reaksiyonlar açısından hasta en 1 saat gözlenir. Test uygulandıktan 48 saat sonra test materyali çıkarılarak test alanı kalemle işaretlenir ve 15-20 dakika sonra değerlendirilir (48. saat değerlendirmesi). Test bölgesi alerjen uygulamasından sonraki 72. ve 96. saatlerde ve 7. günde yeniden değerlendirilir. pozitif, (++) , (+++) skorlar yama testi pozitif olarak, negatif skor ise yama testi negatif olarak değerlendirilir. Foto yama testi fotoalerjik reaksiyonlara neden olabilecek şüpheli ilaç alerjenlerinin belirlenmesinde kullanılan modifiye bir yama testidir. Yama testinden farklı olarak, aynı test seti 2 ayrı grup olarak sırtın farklı bölgelerine yerleştirilir, 24 (veya 48) saat sonra her iki test seti çıkarılır. Bir test bölgesine geniş spektrumlu bir UVA kaynağı yardımıyla, tercihen PUVA (psoralen plus UVA) floresan lambalarıyla, 5 J/cm<sup>2</sup> UVA verilir. Diğer test setine ışık verilmez ve UVA geçirmeyen bir materyal ile kaplanır. Işık uygulamasından önce, hemen sonra 24, 48, 72 ve 96 saat sonra cilt reaksiyonları değerlendirilir.

#### **İlaç Yükleme Testleri**

İYT, immünolojik ya da nonimmünolojik mekanizmayla gelişen İADR tanısını koymak amacıyla şüpheli ilacın kontrollü olarak verilmesi şeklinde tanımlanır. İlaç aşırı duyarlılığı tanısını dışlamak veya kesinleştirmek, kesin olarak ilaç alerjisi tanısı olan hastalarda güvenli alternatif ilaç bulmak, İADR olan hastalarda ilaçlar arası çapraz reaktiviteyi dışlamak için için yapılır. Şüpheli ilaca alternatif olabilecek başka bir ilaçla, yapısal ya da farmakolojik olarak bu ilaca benzeyen başka bir bileşikle ya da bazen şüpheli ilacın kendisiyle yapılır. Alerjik reaksiyonun erken belirtilerini maskeleyebileceğinden hastalara İYT öncesi antihistaminikler ya da glukokortikoidlerle premedikasyon önerilmez.

İYT genel kural olarak İADR üzerinden en az 4 hafta geçtikten sonra yapılmalıdır. İYT plasebo kontrollü, tek kör olarak yapılmalıdır. Test ilaçları oral, parenteral (intravenöz, intramuskuler ya da subkutan) ya da topikal (nazal, bronşiyal, konjunktival ya da cilt) yolla uygulanabilir. Mümkünse reaksiyona yol açan ilacın kullanılması önerilir.

İYT sonrasında gelişecek reaksiyonun şiddeti önceden bilinemez, bu nedenle test dozlarının çok dikkatli belirlenmesi gerekir. İlaç yükleme testi sırasında uygulanacak olan ilaç dozu ve doz aralıkları, ilacın çeşidine, İADR'nin ciddiyetine, uygulama yoluna, uygulama ile beklenen reaksiyon arasındaki süreye, hastanın sağlık durumuna ve birlikte kullandığı ilaçlara bağlı olarak değişir. “ENDA” rehberinde düşük dozla başlanması, doz artışlarının dikkatli yapılması ve ilk objektif semptom geliştiğinde sonlandırılması önerilmiştir. İlacın tek dozda verilebilecek maksimum miktarı son basamakta verilmeli ve toplamda günlük total doz elde edilmelidir.

Önceki reaksiyon erken reaksiyonsa reaksiyonun şiddetine bağlı olarak başlangıç dozu tedavi dozunun 1:10 000-1:10<sup>3</sup>u arasında olmalıdır. Doz aralığı en az 30 dk olmalıdır. Önceki reaksiyon geç reaksiyonsa başlangıç dozu tedavi dozunun 1:100'ü olmalıdır. İlaça ve hastanın yanıtına bağlı olarak İYT birkaç saat, gün ya da nadiren hafta içinde tamamlanır. Eğer orijinal belirtiler oluşmuşsa ya da en az bir objektif bulgu saptanırsa test sonucu pozitif olarak kabul edilir. Test sırasında ve gözlem döneminde herhangi bir reaksiyon olmadığında sonuç “negatif” olarak kabul edilir.

**Tablo 1.** İlaç alerjilerinde fenotip ve endotipe göre test seçimi.

Reaksiyon kategorisi	Klinik Tablo	Ortaya Çıkış zamanı	Çıkış	Deri testi yöntemi	İlaç yükleme testi
<b>Tip I(IgE)</b>	Ürtiker/AÖ Rinit Bronkospazm Larinks ödemi Anafilaksi	Son dozdan 1-6 saat içinde		Prick ve intradermal test	Yapılabilir
<b>Ani tip (Non-immünolojik)</b>	Ürtiker/AÖ Rinit Bronkospazm Larinks ödemi Anafilaksi	İlk 1-6 saat		-	Yapılabilir
<b>Tip II ,Sitotoksik (IgG ve kompleman)</b>	Hemolitik anemi Trombositopeni Nötropeni Nefrit	İlaç başlandıktan sonra saatler, günler		-	Kontrendike
<b>Tip III (İmmün kompleks)</b>	Serum hastalığı Ateş Vaskülit	İlaç başlandıktan sonra 7-21 gün		-	Kontrendike
<b>Tip IV(a-d) (T hücre aracılı)</b>	Kontakt dermatit MPE, EM minör, FİE,,Fotoalerjik reaksiyonlar Eksfoliyatif dermatit* Yaygın büllöz fiks ilaç erüpsiyonu* AGEP* , EM majör* (SJS* , TEN* DRESS * Hepatitis(DILI)**	İlaç başlandıktan sonra birkaç saat- birkaç gün Ağır tablolarla birkaç hafta		Yama testi ve intradermal testin geç okunması, Foto yama testi,**DILI'de in vivo testler yapılmaz	Sadece MPE, FDE, dermatit'te

\*Öncelikle yama testleri yapılmalıdır, intradermal testler risklidir. DILI: Drug-induced liver injury

#### Kaynaklar:

1. İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarına Yaklaşım: Ulusal Rehber Güncellemesi 2019. Editörler: Çelik GE, Dursun AB, Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri. Ankara, 2019
2. Barbaud A, et al. EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing. Allergy. 2024 Mar;79(3):565-579.
3. Khan DA, et al. Drug allergy: A 2022 practice parameter update. J Allergy Clin Immunol. 2022 Dec;150(6):1333-1393.
4. Akarsu A, Soyer Ö. İlaç alerjilerinde tanı. Yazıcıoğlu M, editör. Çocuklarda İlaç Alerjileri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.15-21.



## Panallerjen Duyarlılığında Klinik ve Tanı

Dr. Alp Kazancıoğlu  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

### Vaka-1

16 yaşında kız hasta, mevsimsel alerjik rinit ve besin alerjisi şikayeti ile alerji polikliniğine başvuruyor. Öyküsünde yoğun çayır maruziyeti olan bölgede yaşadığı ve yaklaşık 8 yıldır ilkbahar döneminde yoğun alerjik rinit bulgularının olduğu öğreniliyor. Son 3 yıldır kavun, karpuz, muz, şeftali ve portakal yedikten sonra ortaya çıkan oral alerji sendromu, ürtiker ve astım yakınmaları mevcut. Kavunla yapılan besin yükleme testi pozitif olarak sonuçlanıyor. Deri prick testinde servi ağaç poleni (Cupressus) dışında, testi yapılan tüm polen özütleri pozitif olarak sonuçlanıyor. Bileşene dayalı tanı testinde Cyn d 1: 76.7, Phl p 1: 75, Phl p 2: 21, Phl p 4: 1.0, Phl p 5: 51.5, Phl p 6: 2.6, Phl p 11: 0.73, Bet v 2: 6.39, Hev b 8: 5.14, Mer a 1: 8.94, Phl p 12: 1.64, Mux F3: 0.67, Ole e 1: 0.37 kU<sub>A</sub>/l olarak saptanıyor. Hastaya primer çayır polen alerjisi ve şiddetli profilin ilişkili besin alerjisi tanısı konuluyor.

### Vaka-2

17 yaşında kız hasta yaklaşık 2 yıldır elma, kiraz, fındık, ceviz gibi bitkisel besinleri çiğ yedikten yaklaşık 1 dakika sonra boğazda kaşıntı hissi oluşuyor. Mevsimsel alerjik bulguları olmadığı öğreniliyor. Laboratuvar testlerinde total IgE 174, Bet v 1 özgü IgE: 34 kU/L olarak saptanıyor. Hasta, alerjik hava yolu hastalığı olmayan Bet v 1 ilişkili gıda alerjisi olarak değerlendiriliyor. Bet v 1-çapraz reaktif çiğ meyvelerden kaçınılması öneriliyor. Alerjik hava yolu bulguları olmadığı için alerjen immünoterapi önerilmiyor.

### Vaka-3

15 yaşında erkek hasta yaklaşık 8 yıldır ilkbahar aylarında olan şiddetli alerjik rinit ve orta şiddette astım yakınmaları mevcut. Bilinen besin alerjisi yok. Yapılan deri prick testinde zeytin (Olea), sinir otu (Platanus), servi (Cupressus), çayır (Phleum) pozitifliği saptanıyor. Polen polisensitizasyonuna bağlı olarak alerjen immünoterapi planlaması için bileşene dayalı tanı testi yapılıyor. Test sonucunda Phl p 1, Phl p 5, Phl p 12, Phl p 7 pozitif fakat Ole e 1, Cup a 1, Pla l 1 negatif saptanıyor. Sonuçlar uzun süredir ve şiddetli olan solunum bulgularının birincil olarak çayır poleni ve panallerjen (profilin ve polkalsin) duyarlılığına bağlı olduğunu gösteriyor. Hastaya çayır poleni ile immünoterapi başlanması planlanıyor.

### Vaka-4

13 yaşında kız hasta yaklaşık 5 yıldır mevsimsel alerjik rinit ve astım yakınmaları mevcut. Bilinen besin alerjisi yokken 2 adet ceviz yedikten sonra karın ağrısı, solunum sıkıntısı, yaygın anjioödem ve düşük kan basıncı bulguları ortaya çıkıyor. Acil servis başvurusunda anafilaksi olarak değerlendirilerek adrenalin tedavisi ve sıvı replasmanı uygulanıyor. Hastanın bilinen ek besin alerji öyküsü yok. Bakılan deri prick testinde polen alerjenlerinden ısırgan otu (Parietaria), çınar ağacı (Platanus), zeytin ağacı (Olea), pelin otu (Artemisia) pozitifliği saptanıyor. Besin alerjenlerinden sadece ceviz pozitifliği saptanıyor. Bileşene dayalı tanı testi sonucunda Par j 2: 1.56, Pla a 3: 1.98, Ole e 7: 9.82, Jug r 3: 1.15, Pru p 3: negatif, total IgE 49,3 kU<sub>A</sub>/l olarak saptanıyor. Lipid transfer protein duyarlılığı olan hastaya ısırgan otu ile alerjen immünoterapi planlanıyor ve ceviz için mutlak eliminasyon öneriliyor.

## Solunum Fonksiyon Testleri

Doç. Dr. Ayşe Şenay Şaşıhüseyinoğlu

Solunum fonksiyon testleri (SFT), akciğer fonksiyonlarındaki bozukluğu ve bozukluğun derecesini belirlemek, hastalık ve tedaviye yanıtı değerlendirmek ve cerrahi girişimlerde riski belirlemek için kullanılan objektif testlerdir. SFT laboratuvarında, akciğerlere giren ve çıkan hava volümü (hacmini) istirahatte, zorlu nefes alıp verme esnasında ve egzersizde ölçülür ve testi yapılan kişiden elde edilen değerler ile aynı yaşta, cinsten, boyda kişilerden elde edilen değerlerle karşılaştırılır. Başlıca solunum fonksiyon testleri pirometri, reversibilite test, pletismografi ile ölçümler, bronş aşırı duyarlılık testleri ve egzersiz testleridir.

### Kimlere Solunum Fonksiyon Testi Yapılır?

- Nefes darlığı, hışırtılı solunum, öksürük, balgam çıkarma şikayeti olanlara,
- Akciğer grafisinde normal dışı bulguları olanlara,
- Şikayeti olsun olmasın uzun süreden beri sigara içenlere,
- Genel anestezi altında ameliyat alacaklara
- Akciğer, kalp ameliyatı olacaklara,
- Vücudunun başka bir organında var
- olan hastalığın akciğeri etkilediği düşünülen hastalarımıza doktorunun önerisiyle,
- Akciğerleri etkileyecek işlerde çalışanlara (madenciler, deterjan, akü fabrikası işçileri, kuş besleyiciler..... vb),
- Sporculara,
- Akciğerler hastalığı nedeniyle nefes açıcı ve iltihab giderici, koruyucu ilaç verilenlerde, ilaçları etkisi araştırılmak istenenlere.

Test performansını etkileyecek akut hastalık, nedeni bilinmeyen hemoptizi, pnömotoraks, yakın zamanda geçirilmiş abdominal, torakal veya göz cerrahisi, miyokard enfarktüsü, anstabil anjina ve torasik anevrizma varlığında SFT yapılmamalıdır.

### Solunum Fonksiyon Testi Laboratuvarı

SFT laboratuvarı iyi havalandırılan, ideal olarak ölçüm esnasında oda sıcaklığı 20-24 C, nem %40-60 arasında olan bir alan olmalıdır. Test yapılmadan önce cihazın kalibrasyonu yapılmış olmalıdır.

### Spirometri

Akciğere giren ve çıkan havanın ölçümünde kullanılan en basit solunum testidir. Ölçüm yapılan elektronik bölüm ve hastanın nefes alıp verdiği ağızlıktan oluşur. Hacim, volüm ve zaman olmak üzere üç ana ölçüm yapılır. Ölçüm yapılan elektronik bölüm ve hastanın nefes alıp verdiği ağızlıktan oluşur. Spirometre cihazına ağızlık yardımı ile bağlanan hastanın burnu ölçüm öncesinde özel bir mandalla kapatılır. Derin, tam bir inspirasyondan sonra zorlu bir ekspiratuar manevra esnasında, hava yolu ve akciğer hacimleri ölçülür. Ölçüm sırasında derin bir inspirasyon ile güçlü, hızlı ve üflemez duruma gelene kadar verilen derin bir ekspirasyon yapılmalıdır. Ekspirasyon süresi en az 6 saniye olmalı ve gerekirse 15 saniyeye kadar uzatılmalıdır. Öksürükle test kesilirse test yapılan kişi en az 20 dakika dinlendikten sonra test tekrarlanmalıdır. Bir defada 8 tekrardan fazlası önerilmez. Hastanın tidal solunum sonrası derin nefes almaması ya da hızlı ve kuvvetli ekspiratuar manevrası yapmaması, ağızlık etrafından hava kaçıması, oturur ya da öne eğilir pozisyonda test yapılması, test sırasında konuşması veya ses çıkarması, uygulamada karşılaşılabilecek hatalardır ve engellenmelidir.

Akciğer fonksiyonları fizyolojik olarak dört hacimden oluşmaktadır: Ekspiratuar rezerv hacim (ERV), inspiratuar rezerv hacim (IRV), rezidüel hacim (RV) ve tidal hacim (VT). Dört hacmin toplamı total akciğer kapasitesini (TLC) verir. Basit spirometre ile zorlu vital kapasite (FVC), zorlu ekspiratuar rezerv hacim (ERV) ve tidal hacim (VT) ölçülür.



saniyesinde çıkarılan hava hacmi (FEV1), FEV1/FVC oranı, zorlu ekspirasyonun ortasındaki akım hızı (FEF25-75), zirve ekspiratuar akım hızı (PEF), vital kapasite (VC), inspiratuar hacim (IV) ve ekspiratuar rezerv hacim (ERV) mutlak değerleri ölçülür. Ancak spirometre ile rezidüel hacim ölçülemeyeceği için, total akciğer kapasitesi belirlenemez.

Spirometrik testlerde akım-volüm ve -zaman eğrisinin şekline ve sayısal parametrelerine bakılarak solunum fonksiyon bozukluğunun tipi ve şiddeti hakkında bilgi sahibi olunabilir. Akım-volüm eğrilerinde dikey eksen akımı, yatay eksen volümü; üst taraftaki eğri intratorasik alanı ve aşağıdaki eğri ekstratorasik alanı gösterir. İyi yapılmış bir testte iki eğri birbirini tamamlayacak şekilde devamlılık gösterir ve konveks şekildedir. Astım, bronşiolitis obliterans gibi intratorasik obstrüksiyon varlığında üstteki eğri konkav bir şekil alır. Obstrüksiyonun derecesi arttıkça konkavite de artar. Sinüzit, adenoid hipertrofi, rinit, vokal kord obstrüksiyonu ve laringomalazi gibi ekstratorasik obstrüksiyon varlığında ise alttaki eğride küntleşme, düzleşme izlenir. Vasküler halka, trakeal stenoz gibi hem intratorasik hem de ekstratorasik (fiks obstrüksiyon) durumunda hem üst hem de alttaki eğride küntleşme gözlenir.

### **Reversibilite Testi**

Spirometrik ölçüm sonrası hastanın nefes açıcı ilaçlara cevabını değerlendirmek için reversibilite testi yapılır. Hastamıza nefes açıcı bir ilaç solunum yoluyla uygulanır. Nefes açıcı ilaçlar (ülkemizde nefes yoluyla alınan salbutamol, terbutalin, ipratropium bromid ve bunların kombinasyonunu bulunmaktadır) özel ilaç vermede kullanılan hazneler yardımıyla yada direkt olarak hastamıza uygulanır. 15-20 dakika (salbutamol ve terbutalin için) yada 45-60 dakika (ipratropiuran ve kombinasyon için) sonra ölçüm tekrarlanır. İki ölçüm arasındaki fark hesaplanarak sonuç hasta ile hekimine iletilir.

### **Bronş Aşırı Duyarlılık Testi**

Nefes darlığı, öksürük gibi yakınmaları olmasına rağmen solunum fonksiyon testleri normal olabilir. Ancak yakınmaları astım ile uyumlu ise solunum yollarının artmış hassasiyetinin saptanması için bronş aşırı duyarlılık testi yapılır. daha çok referans hastanelerinde araştırma amaçlı uygulanan testlerdir. Bu test için hasta önceden bilgilendirilir. Onayı alınır. Randevu almaya geldiği gün, test öncesinde almaması gereken ilaçlar, içecekler-yiyecekler konusunda uyarılır. Test günü hasta laboratuvara geldiğinde önce dinlendirilir. Hiçbir ilaç vermeden test yapılır. Test normal sınırlarda ise bronş aşırı duyarlılık testi uygulanır. Bunun için bronşları uyurabildiği bilinen histamin, metakolin ve özel koşullarda hastanın duyarlı olduğu madde (antijen) ölçülü dozlarda verilerek akım hızlarının ilaç sonrası düşüp-düşmediği gösterilir.

### **Pletismografi**

Kapalı bir telefon kabineye benzeyen pletismografıta spirometrik ölçümleri yapılabildiğimiz gibi pletismograf yardımıyla solunum yollarının direncini, akciğerlerdeki gazların volümlerini, solunum kaslarının oluşturduğu basınçları ölçülebilir. Pletismograf yardımıyla hastanın akciğerlerinin gaz değişimlerini iyi yapıp yapmadığı da saptadığımız difüzyon testi de yapılabilir. Difüzyon testi için organizmaya zarar vermediği bilinen karbon -monoksit (CO) ve helyum (He) gibi gazlar, çok az miktarlarda kullanılır. Böylece ne kadar solunum havası alındığı ve bunun içindeki CO yardımıyla ne

kadar gazın kana geçtiği saptanır. Solunuma alınan gaz (CO) bilinmektedir. Ne kadarının atıldığı ölçülür. Bunların yardımıyla hava keseciklerimizin ve onların çevresindeki damarlarımızın ne kadar etkin görev yaptığı bulunur.

### **Egzersiz Testi**

Egzersiz testi, istirahatte ya da diğer bronş provokasyon testleri normal olup egzersizin indüklediği astım şüphesi olan hastalarda yapılır. Astım tanısı ve kontrolü açısından değerli bir testtir. Egzersiz provokasyonu yapılacak odanın sıcaklığı 20-25°C, nem oranı <%50 olmalıdır. Test için kuru hava ve koşu bandı temin edilmelidir. Hastaya egzersiz provokasyonu öncesi SFT yaptırılır. Başlangıç FEV1 değeri ve nabızı kaydedilir. Ardından en az 15° eğimli koşu bandı üzerinde ilk 4-6 dakikada nabzını başlangıca göre %80 artıracak şekilde; kabaca nabız-hasta yaşı şeklinde hesaplanarak 6 km/saat hızında hasta yürütülür. Toplam 6-8 dakika yürüyerek standart egzersizini tamamladıktan sonra 1., 5., 10., 15., 20., 30. dakikalarda SFT tekrarlanır.



## **Akuttan kronik ürtikere ilerleyiş; patogenezi, tanı ve tedavi farklılıkları**

Doç.Dr. Ayşegül Ertuğrul

Ürtiker, etrafı eritemle çevrili, yüzeyden kabarık, pembe veya kırmızı renkli papül ve plaklarla karakterize cilt lezyonudur. Lezyonların etrafındaki eritem basmakla solar ve genellikle 24 saatten kısa bir sürede iz bırakmadan kaybolur. Ürtikerin yaklaşık %40'ına anjiödem eşlik eder. Süresi ve ortaya çıkış sebebine göre ürtiker iki farklı şekilde sınıflandırılır. Altı haftadan kısa süren kliniğe akut ürtiker, altı haftadan uzun süren kliniğe ise kronik ürtiker denir. Saptanabilen bir uyarıcı olmadan ortaya çıkan kliniğe spontan ürtiker, belirli bir fiziksel uyarıcı varlığında ortaya çıkan kliniğe uyarılabilir ürtiker denir. Çeşitli alt grupların patogenezi hala tam olarak aydınlatılmamış olsa da ortak klinikten sorumlu olan reaksiyon mast hücre degranülasyonudur. Mast hücresi uyarılması ve vazoaaktif maddelerin salınması vazodilatasyon, vasküler permeabilite artışı, ekstrasvazasyon ve inflamatuvar hücre göçüne neden olur. Ürtiker lezyonu ortak bir bulgu olsa da patogenezi farklılıklar nedeniyle farklı alt gruplarda hastalığın seyri değişkenlik gösterir.

Ürtiker hayatın herhangi bir döneminde genel popülasyonun %15-25'inde gözlenir. Akut ürtiker çocukluk yaş grubunda daha sıktır ve belirgin cinsiyet farkı gözlenmez. Kalabalık nüfus, düşük sosyoekonomik statü, kişisel-ailesel atopi öyküsü ve çeşitli gen polimorfizmleri risk faktörü olarak literatürde tanımlanmıştır. Enfeksiyonlar en sık saptanan akut ürtiker nedenidir. Akut ürtiker etiyojisinde enfeksiyon dışında besinler, ilaçlar, böcek sokması, stres ve kontakt alerjenler yer alır. Akut ürtikerde hastaların yaklaşık yarısında neden bilinmemektedir ve bu durum akut spontan ürtiker olarak tanımlanır. Akut ürtiker, kendi kendini sınırlar ve rutin olarak herhangi bir tanısal teste gerek yoktur. Öyküde besin ya da ilaç alımı sonrası tip 1 aracılı alerjik reaksiyon düşündürülen bulgular varlığında sorumlu ajanı saptamak için hastalara tanısal alerji testleri (deri prik testi ve/veya spesifik IgE ölçümü) yapılmalıdır.

Kronik ürtikerin prevalansı ise %0,5-5 arasında değişmektedir. Genç erişkin yaşta ve kadınlarda daha sık görülür. Literatürde, kronik ürtiker için yüksek gelir düzeyi, yüksek sosyo-ekonomik statü, otoimmün tiroit hastalığı, çevresel faktörler (bazı uyarılabilir ürtiker alt grupları için iklim, sıcaklık, coğrafik koşullar) ve çeşitli gen polimorfizmleri risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Kronik ürtikerli hastaların çoğunda etiyoji belirlenemez. Akut ürtikerin aksine kronik ürtiker ile enfeksiyonlar ve besinler arasındaki ilişki daha nadirdir ve altta yatan tek etiyojik ajan olmak yerine hastalığın alevlenmesine neden olurlar. Besin ile alevlenen kronik ürtiker olgularının çoğunu psödoalerjik reaksiyonlar oluşturur. Bu reaksiyonlar hem doğal gıda içeriklerine hem de katkı maddelerine karşı olabilir. Kronik ürtikere, otoimmün hastalıklar, depresyon ve anksiyete gibi mental hastalıklar, santral obezite, dislipidemi, hiperglisemi ve hipertansiyon gibi metabolik hastalıklar komorbid olarak eşlik edebilir. Bazı kronik uyarılabilir ürtiker tipleri dışında alerjik hastalıklar ve atopi kronik ürtikerde genel popülasyon ile benzerdir. Kronik ürtikerde tanısal amaçlı yapılan tetkiklerin etiyojiyi belirlemek için sınırlı katkısı olduğundan güncel rehberler tanı algoritmalarının kullanılmasını önermektedir. Eşlik edebilecek sistemik hastalıkları dışlamak için birinci basamakta tam kan sayımı, C-reaktif protein ve/veya eritrosit sedimentasyon hızı, total IgE ve anti-TPO IgG değerlendirmesi yer alır. Gerekli görüldüğünde yapılabilecek tetkikler; enfeksiyon serolojisi, otolog serum deri testi, tiroit hormonları ve oto antikorları, alerji testleri, triptaz, cilt biyopsisi ve uyarılabilir ürtiker testleridir. Soğuk ürtikeri için soğuk provokasyon testi, geç basınç ürtikeri için basınç testi, sıcak ürtikeri için Temptest, solar ürtiker için foto-provokasyon testi, dermografik ürtiker için cildin sert bir cisimle çizilmesi ya da Fricktest, kolinerjik ürtiker için egzersiz veya sıcak banyo ile provokasyon testi, akuajenik ürtiker için su emdirilmiş havlu/gazlı bez ile provokasyon testi, kontakt ürtiker için deri prik testi uyarılabilir ürtiker temel tanı testleridir.

Tedavide amaç semptomları tam olarak kontrol altına almaktır. Klinik öykü ve yapılan testlerde gösterilmiş alerjiden kaçınma klinikte yarar sağlar. Uyarılabilir ürtikerde mümkünse fiziksel tetikleyiciden kaçınmak en faydalı yoldur. Besin ilişkili psödoalerjik reaksiyondan şüphelenilen hastalara psödoalerjen eliminasyon diyeti uygulanabilir. Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar ürtiker alevlenmesine neden olduğu için sporadik kullanımları kesilmeli, yerine parasetamol tercih edilmelidir. Ürtikeri tetikleyen bir faktör olan stresin engellenmesi klinikte fayda sağlar. Akut ürtiker tedavisinin temeli ikinci kuşak H1 anti-histaminiklerdir. Tedaviye yanıt yoksa, anti-histaminik dozu hastanın yaş ve kilosu doğrultusunda 2-4 katına kadar çıkılabilir. Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi/ Dünya Alerji Organizasyonu (EAACI/WAO) kronik ürtiker tedavi algoritmasında birinci basamakta ikinci kuşak anti-histaminikler, ikinci basamakta ikinci kuşak anti-histaminiklerin dört katına kadar artırılması, üçüncü basamakta anti-histaminik tedavisine omalizumab eklenmesi, dördüncü basamakta anti-histaminik tedavisine siklosporin eklenmesi yer alır. Güncel rehberler ciddi yan etkileri nedeniyle uzun süreli sistemik steroid kullanımını önermez. Ağır akut ataklarda on günü geçmeyecek şekilde 0.5-1 mg/kg prednizolon veya eşdeğerinde sistemik steroid verilebilir.

Çoğu hastada akut ürtiker tek atak olarak ortaya çıkar. Akut ürtikerde %5-40 oranında kronik ürtikere progresyon görülür. Literatürde sınırlı sayıda çalışma ile akut ürtikerin kronik ürtikere progresyonu açısından tanımlanmış risk faktörleri; otoimmün hastalık varlığı, çocuklarda ilerleyen yaş, kentsel alanda yaşamak, ürtikerin etiyolojisinin tanımlanamaması, standart doz anti-histaminik tedavisi ile hastalığın kontrol altına alınamaması, akut ürtikerde sürenin uzaması, non-steroidal anti-inflamatuar ilaç duyarlılığı, besin alerjisi öyküsü ve daha öncesinde ürtiker atağı varlığıdır. Erişkinlere göre çocuklarda ürtiker çok daha iyi bir seyir izler. Ürtikerli çocukların izleminde yedi yıl sonunda çocukların %96'sı semptomsuzken, erişkinlerin %20'si on yıl sonunda halen semptomatiktir.



## Atopik dermatitte Hot Topics Hangi deri tutulum özellikleri immün yetmezlik düşündürmeli?

Doç. Dr. Betül KARAATMACA

SBÜ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

Atopik dermatit (AD) çocukluk çağıının en sık görülen kronik, tekrarlayan, inflamatuvar, kaşıntılı cilt hastalığıdır. Son yıllarda sıklığının arttığı bilinmekle birlikte çocukluk döneminde %10-20'lere ulaşan sıklık bildirilmektedir. Yaşamın ilk 1 yılında yaklaşık %50-60 hastada AD lezyonları görülmeye başlarken, hastaların %90'ı 5 yaşın altında tanı alır. Erişkin yaşta yeni tanı alan hastalar daha az olarak tanımlanmıştır. Ailede atopik hastalık öyküsü olanlarda AD daha sık görülmektedir. Patogenezinde genetik defektler, epidermal bariyerin bozulması, epigenetik değişiklikler, immünolojik etkenler ve mikrobiyotanın rolü vardır. Genetik faktörlerden filaggrin gen mutasyonları erken başlangıçlı ve ağır seyreden AD fenotipi gelişme riskiyle ilişkilendirilmiştir.

Derimiz vücudumuzun en büyük organı olarak kimyasal maddeler, fiziksel hasarlar ve mikroorganizmalar gibi etkenlere açık, vücudumuzun patojenlere karşı savunmada ilk basamağını oluşturmaktadır. Başlıca epidermis, dermis ve subkutan yağ dokusundan oluşur. Derimiz dış çevremizle etkileşim halinde olan ve immün hücrelerden zengin bir dokudur. Mukozal bir yüzey olmamasına rağmen bağırsak, orofarenks ve genital mukozaya gibi diğer bariyer organlarla biyolojik yönden benzerlik gösterir. Derideki immün sistem hücreleri, homeostazda doku işlevini destekler ve çevresel antijenleri aktif olarak örnekleyerek nöbetçi görevi görür. Hem miyeloid hem de lenfoid hücre alt kümeleri deride bulunur.

Primer immün yetmezlikler (PİY) yeni tanımlamayla “Doğumsal Bağışıklık Bozuklukları (DBB)” immün sistemin yapısal veya fonksiyonel kusurlarının neden olduğu, genetik yöntemlerin gelişmesiyle paralel olarak sayıları gittikçe artan, 500'den fazla tanımlanan gen kusurunun neden olduğu heterojen bir grup hastalıktır. Tekrarlayan ve tedaviye dirençli ağır enfeksiyonlar, PİY'lerde sık görülürken; otoimmün hastalıklar, immün disregülasyon bulguları, malignite ile ağır atopik dermatit ve kronik mukokutanöz kandidiyazis gibi başlıca cildi tutan hastalıklar da PİY hastalıklarına eşlik edebilir. Bazı durumlarda AD, PİY'lerin ilk bulgusu da olabileceğinden özellikle tedaviye dirençli ve ağır seyreden AD hastaları immün yetmezlikler açısından mutlaka araştırılmalıdır. Bu hastalarda PİY açısından pozitif aile veya ebeveynler arasında akrabalık öyküsünün olması tanıda uyarıcı ipuçlarındandır. İmmün yetmezlik tanısının erken koyulması, hastaların etkin tedavi edilmesi ve gerekli durumlarda erken dönemde hematopoetik kök hücre naklinin yapılması açısından önemlidir.

Atopik dermatitle ilişkili PİY'ler arasında Omenn Sendromu, IPEX Sendromu (İmmün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati ve X'e bağlı kalıtım), Wiscott-Aldrich Sendromu (WAS), Netherton Sendromu, Otozomal Dominant HiperIgE Sendromu (OD-HİES) [Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) eksikliği], Otozomal Resesif (OR) HİES [Dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8)], Tyrosine kinase 2 (TYK2), Phosphoglucomutase 3 (PGM3), IL-6 signal transducer (IL-6ST), Capping protein regulator and myosin 1 linker 2 (CARMIL2) eksiklikleri yer alır.

Ayrıca serine/threonine protein kinase 4 (STK4) eksikliği, inkomplet DiGeorge Sendromu veya kombine immün yetmezliklerden herhangi birinin seyri sırasında da atopik dermatit görülebilmektedir. Ağır AD'li ve yüksek IgE düzeyi olan hastaların, PİY özellikle cilt bulgularının yaygın olduğu HİES açısından ayırıcı tanısının yapılması önemlidir. Genetik tanı bu konuda çok yardımcıyken, hastaların her zaman genetik tanıya ulaşma şansları olmayabilir. Egzama lezyonlarının yanı sıra derinin kronik mantar ve HSV, Molluscum ve HPV gibi viral enfeksiyonları HİES açısından uyarıcı klinik bulgulardır. Özellikle DOCK8 eksikliğinde ağır alerjik bulguların, besin alerjilerinin ve anafilaksin de eşlik edebileceği akılda tutulmalıdır. Tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları tüm HİES'lerde eşlik edebilirken, pnömosel oluşumu OD-HİES açısından tipik bulgulardandır. OD-HİES hastalarında iskelet, dental ve bağ dokusu anomalileri de daha sık görülmektedir.

Egzamaya eşlik eden bulgular dışında lezyonların yerleşim yeri de AD hastalarını PİY'den özellikle DOCK8 ve STAT3 eksikliğinden ayırt etmede yardımcı olabilir. Retroauriküler, aksiller, sakral, inguinal ve genital bölgede atipik yerleşimli lezyonlar immün yetmezliklerle daha çok ilişkilendirilmiştir.



**Kaynaklar:**

1. Kasap N, Kara A, Celik V et.al. Atypical Localization of Eczema Discriminates DOCK8 or STAT3 Deficiencies from Atopic Dermatitis. J Clin Immunol. 2023 Jul 29. doi: 10.1007/s10875-023-01554-z.
2. Kasap N, Celik V, Isik S et.al. A set of clinical and laboratory markers differentiates hyper-IgE syndrome from severe atopic dermatitis
3. Cagdas D, Ayasun R, Gulseren D, Sanal O, Tezcan I. Cutaneous Findings in Inborn Errors of Immunity: An Immunologist's Perspective. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023 Oct;11(10):3030-3039. doi: 10.1016/j.jaip.2023.06.037
4. Dąbrowska A, Grzešk E, Urbańczyk A, Mazalon M, Grzešk G, Styczyński J, Kołtan S. Extended List of Warning Signs in Qualification to Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Immunity in Children and Young Adults. J Clin Med. 2023 May 11;12(10):3401. doi: 10.3390/jcm12103401.
5. Lehman H, Gordon C. The Skin as a Window into Primary Immune Deficiency Diseases: Atopic Dermatitis and Chronic Mucocutaneous Candidiasis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 Mar;7(3):788-798. doi: 10.1016/j.jaip.2018.11.026

### Epitopa Dayalı Testler

Dr. Burçin Beken

Acıbadem Üniversitesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

Besin alerjisi tüm dünyada 30 milyondan fazla çocuk ve yetişkini etkileyen ve sıklığı giderek artan bir sağlık sorunudur. Besin alerjisi tanısında öykü ile birlikte deri prik testleri, alerjen spesifik IgE testleri ve komponente dayalı gibi testler yardımcı olmakla birlikte altın standart tanı yöntemi besin yükleme testidir. Besin yükleme testlerinin zaman alıcı pahalı ve reaksiyon riski içermesi nedeniyle bu testlerin yerine konabilecek test arayışı halen devam etmektedir.

Her ne kadar mast hücre/ bazofil aktivasyon testlerinin besin yükleme testinden. Önce yapılmasının hastayı riskten koruyacağı bilinse de bu testlerin klinik kullanımı uygulama zorluğu nedeniyle halen yaygınlaşmamıştır.

Epitop; alerjenin IgE reseptörü tarafından tanın 8-26 amino asitlik peptid parçalarıdır. Epitopa dayalı tanı yöntemlerinin besin alerjisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar 1990'lı yıllarda başlamış ve giderek artmıştır. SPOT- membran ve mikroarray (MIA) gibi yöntemlerle yapılan protein analizleri zahmetli ve zaman alıcı iken, yeni geliştirilen bead-bades immünoassay (BBEIA) ile az miktarda serum ile kısa sürede aynı anda çok sayıda örnek çalışılabilmektedir.

Bu testler;

- Yüksek spesifiteye ve düşük yalancı pozitiflik oranlarına sahiptir
- Besin alerjisi tanısında güvenilirdir
- Besin alerjisi prognozunu öngörmede yol göstericidir
- Reaksiyonu başlatan dozu öngörmede yardımcıdır
- OİT yanıtını öngörmede kullanılabilir
- Spesifik epitoplardan ziyade, epitop çeşitliliği besin alerjisi tanısı için daha değerlidir
- Epitop çeşitliliği her besin için farklı olabilmektedir (yer fıstığı gibi alerjenler için sabitken süt için zaman içinde değişebilir)

Epitop çalışmaları arttıkça besin alerjisi mekanizması hakkında moleküler seviyedeki bilgilerimiz de artacaktır.

## **KARŞIT GÖRÜŞ: Tekrarlayan Nazal Polipte Öncelikli Tedavi Ne Olmalıdır? ASA Desensitizasyonu Öncelikli Tedavi Olmalıdır.**

Prof. Dr. Bülent BOZKURT

Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ABD.  
İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları

Tekrarlayan nazal polipler, özellikle aspirin duyarlılığı ile ilişkili hastalarda (AERD - Aspirinle Alevlenen Solunum Yolu Hastalığı) önemli bir sağlık sorunudur. Yeni tedavi geliştirme çabaları son yıllarda çarpıcı bir hızda artış göstermektedir. İnsan sağlığı açısından bir Rönesans'ın içinde olduğumuz bu dönemde hastalarımız on yıl öncesine göre çok daha iyi bir durumdadır. Ama yapılacak daha çok iş olduğu aşikâr.

Tedavi seçenekleri arasında cerrahi yaklaşımlar, medikal tedaviler, biyolojik ajanlar ve ASA desensitizasyonu gibi yöntemler yer almaktadır. Bunların içinden ASA desensitizasyonu, etkili bir tedavi yöntemi olarak öne çıkmakta ve pek çok açıdan diğer yaklaşımlara üstünlük sağlamaktadır.

ASA desensitizasyonu, AERD'li hastalarda nonsteroid anti inflamatuvar ilaç kullanımı ile tetiklenen inflamatuvar süreçleri kontrol altına almayı amaçlayan bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi, kontrollü bir ortamda düşük doz aspirin ile başlanan etkin doza kadar kademeli doz artışı yapılan hastanın ilaca karşı tolerans geliştirmesini içerir. Desensitizasyon sonrası günlük aspirin kullanımı ile inflamatuvar yanıt süresiz olarak baskılanır.

Bu tedavinin diğer tedavilere avantajları şu şekilde özetlenebilir:

1. Hastalığın patofizyolojisinde lökotrienler gibi inflamatuvar mediatörlerin aşırı üretimi temel problemdir. ASA desensitizasyonu, bu inflamatuvar döngüyü baskılar ve sorunun kökenine inerek, hastalığın altta yatan mekanizmalarını kontrol altına alır.
2. Bu tedavi nazal poliplerin tekrarlama riskini azaltmada güçlü bir etki sağlar. Cerrahi müdahaleye tamamlayıcı bir tedavi olarak bu yöntemin kullanımı, hastalarda sürekli kontrol sağlar ve sık cerrahi gereksinimleri ortadan kaldırabilir.
3. Biyolojik tedavilerin aksine, ASA desensitizasyonu nispeten düşük maliyetlidir. Sürekli enjeksiyon gerektiren pahalı biyolojik ajanlara kıyasla, günlük aspirin kullanımı maliyet açısından hastalar için çok daha sürdürülebilir bir seçenek sunar.
4. Oral yol ile alınır. Uygulanması için herhangi bir kliniğe başvurmasına veya uygulama sonrası medikal gözetim altında tutulmasına gerek yoktur .
5. Biyolojik ajanlarla tedavinin aksine desensitizasyon sonrası aspirin kullanımı ile zaman içinde etkinin azalması veya yanıt alınamaması gibi sorunlar genellikle izlenmemekte, tedavi protokollerinde değişikliğe ihtiyaç duyulmamaktadır.
6. ASA desensitizasyonu, yalnızca nazal polip tedavisinde değil, aynı zamanda düşük doz aspirinin kardiyovasküler korumada rutin kullanılabilmesi açısından da ek faydalar sunabilir. Bu çift yönlü fayda, ASA desensitizasyonunu benzersiz kılmaktadır.
7. Desensitizasyon ve sonrasında aspirinin düzenli kullanılması ile aspirine yapısal olarak benzeyen diğer ilaçlara da (diğer COX-1 inhibitörleri) tolerans gelişir. Hasta gerektiğinde bu ilaçları uygun doz ve sürede rahatlıkla kullanabilir. Alternatif ilaçlara ve bunun için yapılacak ilaç provokasyon testlerine ihtiyaç yoktur.



8. Astım alevlenmesi veya gastrointestinal sorunlara neden olduğunda dozu azaltılarak desensitizasyonu korunabilir

Bununla birlikte, klinisyenler, nispeten küçük boyutlu desensitizasyonu sonrası aspirin tedavisi çalışmalarının sonuçları ile biyolojik ajanlarla yapılan endüstri destekli daha büyük çalışmaların arasında kalmış durumdadırlar. Biyolojik ajanlarla yapılan bu çalışmalar hem boyut ve genellenebilirlik açısından sınırlı olup, sadece tekrarlayan nazal polipte spesifik olarak incelemeyi amaçlamamaktadır.

Biyolojik ajanla tedavi olsun veya olmasın desensitizasyonu sonrası aspirin tedavisinin yararlarının ve zararlarının büyüklüğünü daha iyi anlamak için, özellikle standart hasta tarafından bildirilen sonuç ölçütlerinin yanı sıra sistemik kortikosteroid kullanım sıklığı ve sinüs cerrahisinin hasta açısından etkisini gözlemek şarttır.

Tabi ki desensitizasyonu sonrası aspirin tedavisini biyolojik ajanlarla yapılan tedaviyle karşılaştırmak kolay değildir ve ayrıca non steroid anti inflamatuvar ağrı kesici alabilmenin potansiyel değerini veya aspirinin kardiyoprotektif etkisine ihtiyacı, hastanın astım durumunu ve sık sinonazal cerrahi geçirme yeteneği/isteği ile birlikte düşünmek gerekir.

Hastaya özgü bu değişkenler ve hastanın tercihi, ortak karar vermede büyük bir faktör olmaya devam edecektir.

Herhangi bir tıbbi tedaviye tüm hastalar erişebilmelidirler. Biyolojik ajanlarla tedavinin maliyeti, bu tedavilerin kullanımında sağlıkta eşitsizlikler yaratmaktadır, bu ilaçlar dünya çapındaki halk sağlığı sistemleri için yüksek maliyetleri temsil etmektedir. Buna bağlı olarak sigortalı, sigortasız ve kamu sigortalı bireylerin biyolojik ajanlar ile tedavi edilme şansı düşüktür.

Sonuç olarak; Tekrarlayan nazal polip tedavisinde ASA desensitizasyonu, etkili, ekonomik ve uzun süreli fayda sağlayan bir yöntemdir. Özellikle AERD'li hastalarda, bu tedavi sadece semptomları değil, aynı zamanda hastalığın altta yatan mekanizmalarını hedef alarak diğer tedavilere üstünlük gösterir. Bununla birlikte, hastanın yaşam tarzı, ekonomik durumu, tedavi uyumu ve tıbbi geçmişi göz önünde bulundurularak tedavi seçiminin bireyselleştirilmesi şarttır.

## Lokal Alerjik Rinit ve Dual Alerjik Rinitte Nazal Provokasyon Testlerinin Farkları

Prof. Dr. Cengiz Kırmaz  
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi

### Giriş

Alerjik rinit, burun mukozasında alerjenlere karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonları sonucu meydana gelen bir hastalıktır. Alerjik rinitin başlıca semptomları arasında burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşırma ve kaşıntı bulunur. Alerjik rinit, klinik olarak iki ana gruba ayrılabilir: **lokal alerjik rinit (LAR)** ve **dual alerjik rinit (DAR)**. Her iki durum da benzer semptomlarla kendini gösterse de patofizyolojik mekanizmaları, klinik seyri ve tedavi yaklaşımları farklılık gösterir.

Nazal provokasyon testi, her iki tür alerjik rinitin tanısında kritik bir araç olarak kullanılır. Bu makale, **lokal alerjik rinit** ve **dual alerjik rinit** arasındaki farkları ele alarak, bu durumlarda uygulanan nazal provokasyon testlerinin özelliklerini ve klinik önemini tartışacaktır.

### Lokal Alerjik Rinit (LAR)

**Lokal alerjik rinit**, alerjenlerin burun mukozasında neden olduğu sınırlı bir immün yanıt olarak tanımlanır. Bu hastalık, genellikle sadece burun bölgesinde semptomlara yol açar ve sistemik belirtiler (örneğin, deri döküntüsü, anafilaksi gibi) gözlemlenmez. Lokal alerjik rinitin patogenezi, genellikle IgE aracılı alerjik reaksiyonlar sonucu gelişir. Ancak bu reaksiyonlar yalnızca burun mukozasında sınırlı kalır.

### Lokal Alerjik Rinitin Tanısında Nazal Provokasyon Testi

Lokal alerjik rinitin tanısı, hastanın alerjenle maruziyetini ve klinik semptomları dikkate alarak konur. **Nazal provokasyon testi** bu aşamada önemli bir rol oynar. Testte, burun içine düşük dozda belirli bir alerjen uygulanır ve burun mukozasında meydana gelen reaksiyonlar (örneğin, burun akıntısı, kaşıntı, tıkanıklık) izlenir.

Lokal alerjik rinitte, nazal provokasyon testinin sonucu genellikle sadece burun bölgesinde sınırlı kalır. Bu test, alerjenle burun mukozası arasındaki ilişkiyi doğrulamak için kullanılır ve hastanın tedaviye yanıtını değerlendirmede yardımcı olabilir.

### Dual Alerjik Rinit (DAR)

**Dual alerjik rinit**, hem lokal hem de sistemik alerjik reaksiyonların bir arada görüldüğü bir durumdur. Yani, bu hastalar hem burun mukozasında alerjik semptomlar gösterir (lokal reaksiyonlar) hem de vücutta başka bölgelerde alerjik belirtiler (sistemik reaksiyonlar) gelişir. Örneğin, burun semptomlarına ek olarak, gözlerde sulanma, cilt döküntüleri veya astım gibi sistemik reaksiyonlar görülebilir.

Dual alerjik rinitin patofizyolojisi, hem lokal IgE aracılı reaksiyonları hem de sistemik alerjik yanıtları içerir. Bu hastalarda alerjenlerin maruziyeti yalnızca burunla sınırlı kalmaz, aynı zamanda diğer organ sistemlerine de yayılabilir.

## Dual Alerjik Rinitte Nazal Provokasyon Testi

Nazal provokasyon testi, **dual alerjik rinit** tanısında da kullanılmakla birlikte, sonuçların değerlendirilmesinde farklılıklar gösterir. Bu test sırasında, hastalar sadece burun semptomları değil, aynı zamanda sistemik alerjik reaksiyonlar (örneğin, kaşıntılı deri, gözlerde sulanma, öksürük veya astım gibi) sergileyebilir. Bu nedenle, testin yapılması sırasında hastalar dikkatlice izlenmeli ve olası sistemik reaksiyonlar için önlemler alınmalıdır.

Dual alerjik rinitte, nazal provokasyon testinin sonucunda, burun yanıtları ve sistemik yanıtlar aynı anda gözlemlenebilir. Testin güvenliğini sağlamak adına, hastaların olası sistemik reaksiyonlar için dikkatlice izlenmesi ve tedavi edilmesi önemlidir. Ayrıca, nazal provokasyon testinin yanı sıra, diğer alerjik testler (cilt prick testi, spesifik IgE ölçümü) ve hastanın klinik durumu da değerlendirilmelidir.

## Lokal Alerjik Rinit ve Dual Alerjik Rinitte Nazal Provokasyon Testlerinin Farkları

Lokal alerjik rinit ve dual alerjik rinitte uygulanan nazal provokasyon testleri, bazı önemli farklılıklar gösterir. Aşağıda bu farklar özetlenmiştir:

Özellik	Lokal Alerjik Rinit (LAR)	Dual Alerjik Rinit (DAR)
<b>Semptomların Alanı</b>	Sadece burun mukozasında sınırlıdır.	Hem burun mukozası hem de sistemik belirtiler (cilt, gözler, solunum yolları) görülür.
<b>Nazal Provokasyon Testi Sonuçları</b>	Burun mukozasında lokal reaksiyonlar (burun akıntısı, kaşıntı, tıkanıklık).	Burun yanıtlarına ek olarak, sistemik reaksiyonlar (kaşıntılı cilt, gözlerde sulanma, vb.) gözlemlenebilir.
<b>Testin Güvenliği</b>	Genellikle güvenli, sadece lokal reaksiyonlar izlenir.	Daha dikkatli izleme gerektirir, çünkü sistemik reaksiyonlar gelişebilir.
<b>Tedavi Yaklaşımı</b>	Antihistaminikler, intranasal kortikosteroidler, alerjenlerden kaçınma.	Antihistaminikler, intranasal kortikosteroidler, sistemik tedavi ve gerekirse allerjen aşı tedavisi (immunoterapi).
<b>Tanı Yöntemleri</b>	Cilt prick testi, spesifik IgE ölçümü genellikle yeterlidir.	Cilt prick testi, spesifik IgE ölçümü, sistemik testler gerekebilir.

## Nazal Provokasyon Testinin Klinik Değeri

Her iki durumda da, nazal provokasyon testi **alerjenle burun mukozasında meydana gelen reaksiyonu** ölçmek için kullanılır. Ancak **dual alerjik rinit** durumunda, test yalnızca lokal reaksiyonları değil, aynı zamanda sistemik reaksiyonları da gözlemleyebilmek için daha dikkatlice izlenmelidir. Testin güvenliği açısından, özellikle sistemik reaksiyonların gelişebileceği düşünülerek, uygun tıbbi müdahale ve hasta izleme protokollerinin uygulanması gereklidir.

Lokal alerjik rinitte, nazal provokasyon testi genellikle güvenli olup, hastaların burun semptomlarının alerjenle ilişkisini doğrulamak için etkili bir yöntemdir. **Dual alerjik rinit** vakalarında ise nazal provokasyon testi, sadece burun yanıtlarını değil, aynı zamanda sistemik yanıtları da içerdiği için daha karmaşık bir değerlendirme gerektirir. Bu tür hastalar daha geniş bir tedavi yelpazesi ve daha ayrıntılı izleme gerektirir.

## Sonuç

Lokal alerjik rinit ve dual alerjik rinit, her ne kadar benzer semptomlar gösterse de, tanı ve tedavi süreçlerinde önemli farklılıklar taşır. **Nazal provokasyon testi**, her iki durumda da alerjenle ilgili reaksiyonları değerlendirmenin etkili bir yoludur. Ancak, **dual alerjik rinitte** testin sonuçları sadece burun semptomlarıyla sınırlı kalmaz, aynı zamanda sistemik reaksiyonların da gözlemlenmesi gerekir.



Bu nedenle, testin yapılması sırasında hastaların dikkatlice izlenmesi ve olası sistemik yanıtlar için hazırlıklı olunması gerekmektedir. Klinik olarak, her iki alerjik rinit türü de tedaviye yanıt verebilir, ancak **dual alerjik rinit** vakalarında tedavi yaklaşımı daha karmaşık ve bireyselleştirilmiş olmalıdır.

#### Kaynaklar:

1. Bousquet, J., & Van Cauwenberge, P. (2001). "Allergic rhinitis and its impact on asthma." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*.
2. Passalacqua, G., & Bousquet, J. (2014). "Local allergic rhinitis: A review." *Current Allergy and Asthma Reports*.
3. Didier, A., & Tufvesson, E. (2016). "The role of nasal provocation testing in the diagnosis of allergic rhinitis." *Clinical & Experimental Allergy*.

## Besin Alerjileri Çapraz Reaksiyonlarında Tanı Zorlukları; Hangisi Gerçek? Deniz ürünleri alerjilerinde

Doç. Dr. Ceren Can

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve araştırma Hastanesi

Bir besin alımı sonrasında gelişen herhangi bir reaksiyon ters besin reaksiyonudur. Ters besin reaksiyonunun immun aracılı olması durumunda bu reaksiyon besin alerjisi olarak tanımlanmaktadır. Besin alerjisi prevalansı %3-10 olarak bildirilmektedir. Her türlü besin alerjiye neden olabilmekle birlikte en sık süt, yumurta, buğday, soya, yer fıstığı, kuruyemişler, balık ve deniz ürünleri ile reaksiyon görülmektedir. Küçük çocuklarda en sık alerjiye neden olan besinler süt ve yumurta iken, yaş büyüdükçe yer fıstığı, kuruyemişler, balık ve deniz ürünleri ile alerji sıklığı artmaktadır.

Balık alerjisi prevalansı tüm dünyada %0-7 olarak bildirilmektedir. Balıklar; kemikli ve kıkırdaklı balıklar olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır. Yenilebilir balıkların çoğunluğu kemikli balıklar sınıfındadır. Parvalbumin, majör balık antijenidir. Parvalbumin, kalsiyum bağlayan bir proteindir. Isıya ve sindirime dayanıklıdır. Beta-enolaz, fruktoz-bisfosfat aldolaz, tropomiyozin, kollajen ve vitellogenin diğer balık alerjenleridir. Balık alerjilerinde başka balık türleriyle çapraz reaksiyon %50 olarak bildirilmiştir. Kabuklu deniz ürünlerinin majör alerjeni tropomiyozindir. Tropomiyozin, omurgasızların pan-alerjenidir. Aktin ve miyozinle etkileşerek kas kasılmasında görev alır. Isıya dayanıklı, sindirime dirençlidir. Arjinin kinaz, miyozin hafif zinciri, sarkoplazmik kalsiyum bağlayıcı protein diğer kabuklu deniz ürünleri alerjenleridir. Kabuklu deniz ürünleri alerjenlerinde çapraz reaksiyon %75'in üstündedir.

Bu sunumda güncel bilgiler ışığında deniz ürünleri alerjilerinde çapraz reaksiyonlarda tanı zorlukları tartışılacaktır.

### Kaynaklar:

1. Ruethers T, Taki AC, Johnston EB, Nugraha R, Le TTK, Kalic T, McLean TR, Kamath SD, Lopata AL. Seafood allergy: A comprehensive review of fish and shellfish allergens. Mol Immunol. 2018;100:28-57.
2. Buyuktiryaki B, Masini M, Mori F, Barni S, Liccioli G, Sarti L, Lodi L, Giovannini M, du Toit G, Lopata AL, Marques-Mejias MA. IgE-Mediated Fish Allergy in Children. Medicina (Kaunas). 2021;18:76.
3. Giovannini M, Beken B, Buyuktiryaki B, Barni S, Liccioli G, Sarti L, Lodi L, Pontone M, Bartha I, Mori F, Sackesen C, du Toit G, Lopata AL, Muraro A. IgE-Mediated Shellfish Allergy in Children. Nutrients. 2023 ; 11:2714.
4. Altıntaş DU, Büyüktiryaki B. Besin alerjisi Türk ulusal rehberi 2017. Astım Allerji İmmunoloji Dergisi (ek sayı 1) 2017;15:76.

## Olgu sunumu: Gerçekten Çoklu İlaç Alerjisi mi? Dr. Cihan Örcen

39 yaşındaki kadın hasta kullanmış olduğu ilaçlardan sonra yüzde ve tüm vücutta kaşıntı, kızarıklık ve kabarma ile birlikte göz kapakları ve dudakta şişlik şikayetleri gelişmesi nedeniyle ilaç testleri için alerji ve immünoloji polikliniğine yönlendirilmiş.

Hastanın öyküsünde 3 ay önce dental enfeksiyon nedeniyle amoksisilin 1000 mg ve diklofenak potasyum tablet başlanmış. Tedavinin 5. günü sabah diklofenak tableti tek başına aldıktan 30 dakika sonra vücutta yaygın kaşıntı, kızarıklık, kabarma şikayeti gelişmiş. Acil servis başvurusu olmayan hastanın tedavi kesilmiş. Antihistaminik tablet ile şikayetler gerilemiş. Hastanın bu olaydan önce etodolac 400 mg tablet ile yaygın kaşıntı şikayeti olduğu, benzer antibiyotikleri sorunsuz olarak kullanabildiği ayrıca reaksiyondan önce naproksen, reaksiyondan sonra ise meloksikam, ibuprofen ve parasetamol tableti sorunsuz olarak kullanabildiği öğrenildi.

Bu olaydan 1 ay sonra helicobacter pylori tedavisi için amoksisilin 1000mg, klaritromisin 500 mg, lansoprazol 30 mg içeren tedavi paketi başlanmış. İlk gün üç ilaçtan birer tablet aldıktan 10 dk sonra ciltte yaygın kaşıntı, kızarıklık, kabarma , göz kapakları ve dudakta şişlik şikayeti ile acil servis başvurusu olmuş. Acil serviste vital bulguları stabil olan hastaya uygulanan tedavi ile şikayetler kısa sürede gerilemiş (feniramin maleat, metilprednizolon, salbutamol).

Bu olaydan 10 gün sonra tedavi rejimi değiştirilerek tedavi pantoprazol, bizmut, tetrasiklin, metranidazol olarak yeniden düzenlenmiş. Tedavinin 5. Günü sabah pantoprazol tb aldıktan 15 dk sonra üst gövde ve kollarda yaygın kaşıntı, kızarıklık , kabarma (foto ürtiker uyumlu) şikayetleri gelişmesi üzerine acil servis başvurusu olan hastanın şikayetleri uygulanan tedavi ile tamamen gerilemiş.

Özgeçmişinde astım/nazal polip ve kr ürtiker yok, hafif intermittan alerjik rinit ve lumbal disc hernisi mevcuttu. Soygeçmişinde ailede ilaç alerji öyküsü yoktu

Fizik Muayenesinde özellik saptanmadı.

Laboratuvar bulgularında; hemogram ve biyokimya değerleri normal, eozinofil yüzdesi: %2, total IgE: 141 IU/ml , triptaz 5.6 mg/dl olarak belirlendi.

Aeroallerjenler ile yapılan deri prick testinde mite 5x5 mm (+) olarak belirlendi.

Hastanın son yaşadığı reaksiyonun üzerinden altı hafta geçmiş olduğu için ilaç testleri planlandı.

Klaritromisin ile deri prick ve intradermal (ID) test (0.5 mg/ml) yapıldı. Negatif olarak saptandı. Klaritromisin ile oral provokasyon testi yapıldı. 1000 mg kümülatif doza ulaşıldı. Reaksiyon saptanmadı.

Amoksisilin alerjisini belirlemek amacıyla DAP penisilin testi planlandı. Penisilin majör determinant-penisilolil-polilizin (PPL) , Penisilin minör determinant-MDM, Benzil penisilin ve amoksisilin ile deri prick ve intradermal test yapıldı. Deri prick ve intradermal testlerin erken ve geç değerlendirmelerinde pozitiflik saptanmayan hastaya bir başka visitte amoksisilin ile oral provokasyon yapıldı. Amoksisilin ile yapılan oral provokasyonda 100 mg verildikten 15 dakika sonra yaygın ürtikeryal lezyon, göğüste baskı hissi, öksürük şikayeti olan hastanın vital bulguları stabil olup, fizik muayenesinde taşikardi ve dinlemekle ekspiryum sonu ronküs saptandı. Anafilaksi olarak değerlendirilen hastaya anafilaksi tedavi protokolü uygulandı.

PPI alerjisine yönelik olarak lansoprazol tablet ezilerek yapılan deri prick testi negatif olarak saptandı. Lansoprazol ile oral provokasyon testi yapıldı. 5-10-15 mg dozlar verilerek işlem tamamlandı. Erken ve geç dönemde reaksiyon saptanmadı. Pantoprazol ile yapılan deri prick (40 mg/ml) ve intradermal test (4mg/ml) negatif olarak saptandı. Pantoprazol ile oral provokasyon testi yapıldı. 5 mg tablet verildikten



10 dk sonra ciltte yaygın kaşıntı, kızarıklık gelişmesi üzerine test pozitif kabul edilerek işlem sonlandırıldı. Antihistamin ve metilprednizolon uygulanan hastanın bulgularında ilerleme olmadı.

Sonuç olarak hastanın diklofenak, amoksisilin ve pantoprazol alerjisinin olduğu ve bunun immünolojik mekanizmalarla gerçekleştiği yapılan alerji testleri ile gösterilerek hastanın çoklu ilaç alerjisi olduğu ortaya kondu. Hastanın güvenli olarak kullanabileceği ilaçlar belirlendi. İlaç kartı düzenlendi.

## Kadim Dilemma: Buğday Mı Nefes Mi? Esrarengiz Bir Anafaksi Olgusu

Dr. Cihangir Şahin

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi

17 yaşında kız hasta, 1 ay önce geçirmiş olduğu anafaksi nedeniyle Çocuk Alerji Polikliniğimize başvurdu. Hastanın öyküsünü aldığımızda; sabah koşusuna çıktığı, koşudan önce bir süre hafif tempoda yürüyüp ardından acıktığı için fırından tam buğday unlu sade poğaçaya alıp yediği, ardından koşuya başladığı öğrenildi. Yaklaşık 10 dakika yüksek tempoda koşmasını takiben nefes almada zorluk, ciltte kızarıklık ve baş dönmesi hissettiğini ve yere düşmesinin ardından hiçbir şey hatırlamadığını, uyandığında acil serviste gözlerini açtığını belirtti.

Hastanın acil servis kayıtlarında başvuru sırasında; nabız: 150/dk, kan basıncı:80/50 mmHg, solunum sayısı: 25/dk, ates: 36 C ve bilincin kapalı olduğu, vücut genelinde yaygın geniş tabanlı ürtikeryal lezyonların bulunduğu ve hışıltılı soluduğu öğrenildi. Anafaksi tanısı ile önce adrenalin enjeksiyonu ve ardından damar yolu açılarak medikal tedaviler uygulandığı, takibinde vital bulguları normale dönen, bilinci açılan hastanın, bir günlük hastane yatışının ardından poliklinik kontrol önerisi ile taburcu edildiği öğrenildi.

Öyküde ailesi hastanın tam buğday ekmeği, tam buğday unlu poğaçaya gibi besinleri sorunsuz tükettiğini, bunun haricinde o gün herhangi bir şey yemediğini, olay günü menstrüasyon döneminde olduğu ve üniversite sınavına hazırlanması nedeniyle son birkaç aydır stresli olduğunu belirtti. Hastanın öyküsünden, son 2 yılda koşu sonrası 2 kez vücutta kızarıklık, kaşıntı şikayetleri yaşadığı öğrenildi. Bu sebeple yapılan dış merkez çocuk alerji başvurusunda hastaya besin ve inhaler panel ile deri testi yapıldığı, deri testinde alerjen saptanmadığı belirtildi. Hastanın sıkça koşuya çıktığı, bu olaylar dışında koşu sırasında bir sorun yaşamadığı öğrenildi. Ailesinde ve kendisinde başka önemli hastalık öyküsü bulunmuyordu.

Poliklinikte yapılan fizik muayene ve rutin laboratuvar testleri normal sınırlarda bulundu. Uygulanan deri prick testinde gıda alerjenleri (yumurta, süt, soya, yer fıstığı, fındık, susam, ceviz, balık, buğday) ve inhalan alerjenleri (çimenler, ağaç polenleri, ot polenleri, kedi, köpek, hamam böceği, ev tozu akarları, küf) negatif, total IgE 86 IU/mL, buğday spesifik IgE (<0.35 kU /L), gliadin spesifik IgE (<0.35 kU /L) ve w-5 gliadin spesifik IgE (16.34 kU/L) bulundu. Bazal serum triptaz 5,28 ng/mL (Normal <11,4 ng/mL) olarak saptandı.

Uygulanan standart egzersiz provokasyon testinde herhangi bir semptom gelişmeyen hastaya daha sonra oral buğday proteini yüklemesinden 1 saat sonra uygulanan egzersiz provokasyon testinde ise testin başlamasından 2 dakika sonra sıcaklık hissi, ürtiker ve kaşıntı gelişmesi nedeniyle test sonlandırıldı. Semptomlardan bir saat sonra ölçülen kan triptaz seviyesi 17,2 ng/mL olarak bulundu. Hastada olası kardiyak patolojileri dışlamak için yapılan araştırmalarda kardiyak enzimler, tilt testi, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi değerlendirmeleri normal sınırlarda bulundu.

Hastanın öyküsü ve laboratuvar sonuçları göz önüne alındığında başlıca ayırıcı tanılar; klasik besin alerjisi/anafaksisi, egzersize bağlı anafaksi, besinle ilişkili egzersize bağlı anafaksi kolinerjik ürtiker, mast hücre hastalıkları, kardiyovasküler ve ortostatik bozukluklar olarak sıralanabilir. Kolinerjik ürtikerde ürtiker plakları egzersiz sonrası ısı ve terleme ile tetiklenebilir ancak karakteristik olarak bu lezyonlar iğne ucu gibi noktacıklar şeklinde görülür. Normal ölçülen bazal serum triptaz seviyesi mast hücre hastalıklarını dışlamamızı sağlar. Elektrokardiyogram, ekokardiyografi, tilt testi ve atak sırasında ölçülen kardiyak enzim düzeylerinin normal olması ile kardiyovasküler patolojiler dışlanabilir. Sabah aç karna yapılan standart egzersiz provokasyonu ise egzersiz ilişkili anafaksi tanısından uzaklaşmaya yardımcı olur. Hastanın besinler ile yapılan deri prick testinde buğday negatif, buğday ve gliadin spesifik IgE negatifken w-5 gliadin pozitif gelmiştir. Buğdayda bulunan omega-5 gliadin (Tri a19) total

ekstraktta olması gerekenden düşük seviyede temsil edilen, suda çözünmeyen bir proteindir. Bu nedenle, ekstraktın IgE testi ve buğday prik testi çoğunlukla yalancı negatif sonuç vermektedir. Hastanın w-5 gliadine özgü spesifik IgE düzeylerinin yüksek saptanması; buğdaya karşı klasik besin alerjisi ve buğday ile ilişkili egzersize bağlı anafaksi tanısının ön planda düşünülmesine sebep olmaktadır. Hastanın olay öncesi tüketmiş olduğu besinler göz önüne alındığında tam buğday unlu poğaçaya içerisindeki buğdaya karşı hassasiyet göstermiş olduğu ancak bu hassasiyetin normal rutin tüketimde oluşmadığı, yalnızca egzersiz ile buğday tüketildiğinde semptom geliştiği görüldü. Ayrıca bu semptomlar sırasında ölçülen triptaz değerinin yüksek oluşu, yapılan provokasyon testi ile ortaya konuldu.

Mevcut veriler doğrultusunda hastaya buğday ile ilişkili egzersize bağlı anafaksi tanısı konuldu. Hastadan ağır ve uzun egzersizlerden kaçınması istendi ve olası tetikleyici faktörler hakkında bilgilendirildi. Özellikle egzersizden 4 saat önce, buğday içeren besinlerden muhakkak uzak durması önerildi, olası anafaksi bulguları anlatıldı, adrenalın oto enjektörü reçete edilerek kullanım eğitimi verildi.



### Genel Anestezik İlaç Alerjilerine Yaklaşım

Doç.Dr. Deniz Özçeker

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof.Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi  
Çocuk İmmünoloji ve Alerji

Genel anestezik ilaç alerjileri nadir olmakla birlikte, perioperatif bakım sırasında önemli riskler taşır ve hızlı tanı ile etkili yönetim stratejileri gerektirir.

Operasyonun herhangi bir zamanında görülmekle birlikte en sık anestezi indüksiyonu sırasında izlenir. Reaksiyonların görülme sıklığı ülkeler arasında hatta merkezler arasında kullanılan ilaçlara bağlı olarak farklılık göstermektedir. En sık suçlanan ajanlar nöromusküler bloke edici ajanlardır (NMBA). Bu durum NMBA'ların başta öksürük şurupları olmak üzere kozmetik ajanlar ile çapraz duyarlılık riskinin olmasından kaynaklanmaktadır.

Belirtiler hafif kutanöz bulgulardan anafilaksiye kadar farklı şekilde izlenebilir. Hastaların genellikle operasyon sırasında bilinçsiz ve cerrahi örtü ile örtülü olmaları da bu durumun fark edilmesini güçleştirmekte ve mortalitenin yüksek olmasına neden olmaktadır.

Tanı, semptomların heterojenliği, hasta koşulları ve çocuklar gibi belirli popülasyonlarda sınırlı veri nedeniyle zorludur. Deri testleri, serum triptaz ölçümleri ve bazofil aktivasyon testleri gibi tanı araçları suçlu ajanı belirlemede kritik öneme sahiptir. Ancak, testler ve yönetim için standart protokollerin olmaması bakım sürecini zorlaştırmaktadır. Etkili perioperatif yönetim, anestezi uzmanları ve alerji uzmanları arasındaki disiplinler arası iş birliğine bağlıdır.

Standart kılavuzların geliştirilmesi, tanı doğruluğunu ve hasta güvenliğini artırmak için gereklidir.

## ALFA-GAL Anafilaksisi Yönetimi

Dr. Derya ÜNAL

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi  
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları

### VAKA

- 63 yaş, kadın
- Ordu doğumlu, Ordu'da yaşıyor.
- 12 yıl önce kırmızı et yedikten 4 saat sonra vücutta kızarıklık, boğazda şişlik ve bilinç kaybı olması üzerine yakınları tarafından acil servise

getiriliyor.

- Daha sonra süt ve süt ürünleri tüketimi ile de ürtiker, ardından dilde şişme, baş dönmesi, halsizlik olması üzerine acil servise ,

başvuruyor.

- İlk şikayeti 51 yaşında başlamış. O dönemden beri 4-5 defa kazara yeme sonucu anafilaksi atakları yaşamış.
- Kene sokma öyküsü var. Bize başvurudan önceki dönemde de en son 6 ay önce kene sokması öyküsü var.
- Allerjik rinit semptomları yok.
- Astım öyküsü yok.
- Kedi, köpek besleme öyküsü yok.
- Arı sokması ile sistemik reaksiyon öyküsü yok.
- Çocukluk çağı aşılarını tolere etmiş.

### FİZİK MUAYENE

- Özgeçmiş: Tip 2 DM (metformin 1000 mg 2x1)
- Soygeçmiş: Özellik yok
- Özellik yok
- Kene sokması olan bölgelerde lezyon yok.

### ÖZET

- Kırmızı et ve süt ürünleri tüketimi ile anafilaksi öyküleri
- 4 saat sonra anafilaksi
- Kene sokma öyküsü

### ÖN TANILAR

#### 1-Primer et allerjisi

- Çoğunlukla atopik dermatitli küçük çocuklarda görülür; eş zamanlı süt allerjisi yaygındır.
- Yaygın ilgili alerjen(ler): sığır serum albümini
- Daha az yaygın: İmmünoglobulin, miyozin hafif zincir kinazı, parvalbumin, enolaz, aldolaz
- Genellikle birçok inhalan ve besin alerjenine karşı çoklu duyarlılığa sahiptir.

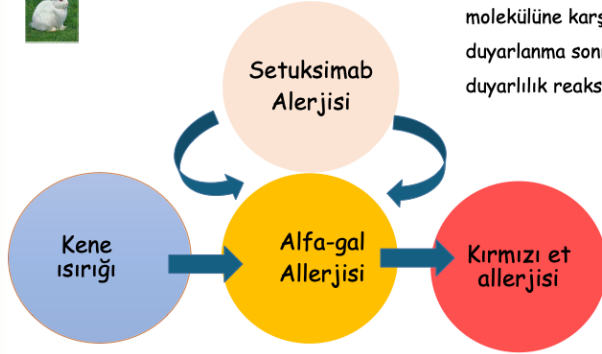
#### 2-Pork-cat sendromu

### 3- Alfa-gal allerjisi



#### Alfa-gal allerjisi:

Memelilerde bulunan bir oligosakkarit olan galaktoz-alfa 1-3 galaktoz (Alfa-gal) molekülüne karşı **kene ısırığının** neden olduğu duyarlanma sonrası gelişen **IgE** aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonudur.

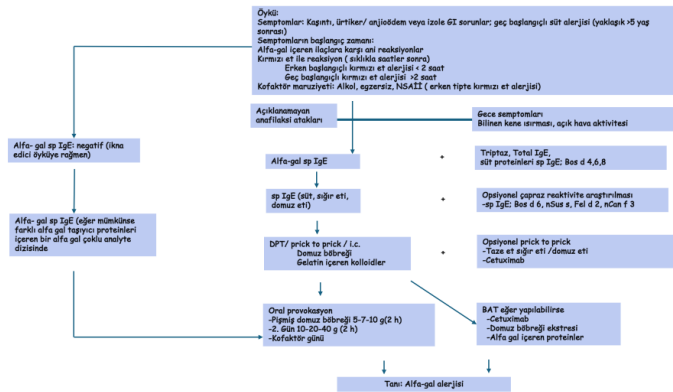


İki ayrı klinik tabloya neden olmaktadır

- 1-Kırmızı et allerjisi
- 2-Setuksimab allerjisi

#### Kırmızı et allerjisi

- Kırmızı et allerjisi dana, domuz, kuzu, tavşan, geyik eti gibi memeli etlerinin tüketilmesini takiben **genellikle 2 ile 6 saat arasında** değişen sürelerde **ürtiker**, **anjyödem** ve **anafilaksi** gelişmesidir.
- Yetişkinlerde besin alerjisi olan hastaların %3'ünde kırmızı et allerjisi bildirilmiştir.



- Kırmızı et ile reaksiyon (sıklıkla saatler sonra)
- Geç başlangıçlı kırmızı et allerjisi > 2 saat
- Erken başlangıçlı kırmızı et allerjisi < 2 saat

Erken başlangıcın nedeni belirsiz olsa da, yutulan alerjen konsantrasyonu ve sindirim süreçleriyle ilişkili olduğu varsayılmaktadır.



Birkaç çalışmada, böbrek, karaciğer, kalp, bağırsak gibi memeli iç organlarının tüketilmesinin, semptomların başlangıcının normal kas etinin tüketilmesinden daha hızlı tetikleyebileceğini ortaya konulmuştur.

Eş zamanlı

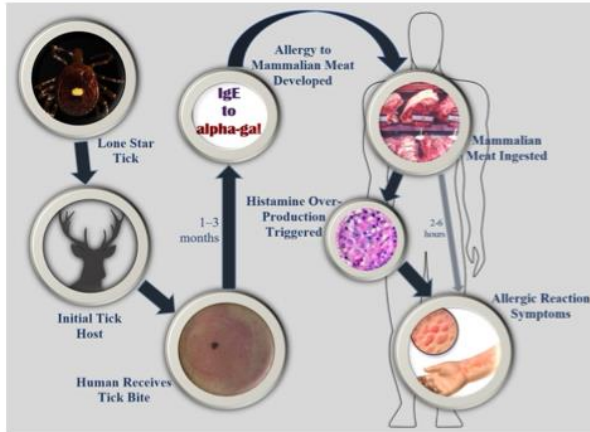
- Fiziksel egzersizler
- NSAİİ
- Alkol tüketimi

Ayrıca memeli kökenli alfa-gal içeren ilaçların (cetuximab ve jelatin bazlı kolloidler) parenteral uygulanmasının erken başlangıçlı IgE aracılı alfa-gal alerjisine yol açabileceği de bildirilmiştir.

Kırmızı et alerjisine her zaman süt ve süt ürünleri alerjisi eşlik eder mi?

- Alfa-gal alerjisi olan hastaların %80-90'ında süt veya süt ürünlerine karşı reaksiyon görülmezken, bazı hastalarda süt ürünleri tüketimi ile reaksiyonlar bildirilmiştir.
- Ünal yaptıkları çalışmada 12 alfa gal alerjisi olan hastalardan sadece iki (%10) hastada eş zamanlı süt ürünleri alerjisi olduğu bildirilmiştir.
- Şikayet başlama yaşı neden 51 yaş ?
- Kene sokma öyküsü?
- En son kene sokma zamanı ?
- Çocukluk çağı aşılarını tolere etmiş.

## Kene ve alfa-gal ilişkisi



Kene ısırması & alfa-gal duyarlanması:

Kırmızı et alerjisi

Kırmızı et tüketimi sonrasında genellikle 2 ile 6 saat arasında değişen sürelerde gastrointestinal semptomlar, kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem veya anafilaksi gibi geç tip IgE aracılı sistemik hipersensitivite reaksiyonu semptomları gelişir.

- Şikayet başlama yaşı neden 51 yaş ?
- Kene sokma öyküsü?
- En son kene sokma zamanı ?
- Çocukluk çağı aşılarını tolere etmiş.

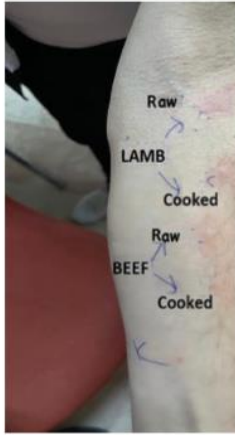
## ALGORİTMA

- Öykü:
- Semptomlar: Kaşıntı, ürtiker/ anjioödem veya izole GI sorunlar; geç başlangıçlı süt alerjisi (yaklaşık >5 yaş sonrası)
- Semptomların başlangıç zamanı:
- Kırmızı et ile reaksiyon (sıklıkla saatler sonra)
  - Erken başlangıçlı kırmızı et alerjisi < 2 saat
  - Geç başlangıçlı kırmızı et alerjisi >2 saat
- Kofaktör maruziyeti: Alkol, egzersiz, NSAİİ (erken tipte kırmızı et alerjisi)

## VAKA

- Öykü:
- Semptomlar: ANAFİLAKSİ, geç başlangıçlı süt alerjisi (yaklaşık >5 yaş sonrası)
- Semptomların başlangıç zamanı:
- Kırmızı et ile reaksiyon (sıklıkla saatler sonra)
- GEÇ BAŞLANGIÇLI KIRMIZI ET ALERJİSİ >2 SAAT
- Kofaktör maruziyeti: YOK

## VAKA-Tanı



Çiğ ve pişmiş kırmızı et ile prik to prik testi



Setuksimab deri testi



Gelatin deri testi



Süt deri testi

- Serum triptaz: 7 mcg/L
- Total IgE : 98 kIU/L
- Alpha-gal sp IgE:45.1 kIU/L
- Et spesifik IgE: negatif
- Aero-allergenler ile DPT: negatif

PubMed® Search

Advanced User Guide

Save Email Send to Display options

Comment > Allergy. 2024 Apr;79(4):1073-1074. doi: 10.1111/all.16048. Epub 2024 Feb 10.

**Correspondence to "Oral immunotherapy in alpha-gal red meat allergy: Could specific IgE be a potential biomarker in monitoring management?"**

Yi-Chen Chen<sup>1</sup>, Yu-Hsi Lin<sup>2</sup>, Chi-Tung Lu<sup>3</sup>, Chin-Yuan Yip<sup>3,4</sup>, Pei-Chi Chen<sup>5</sup>, Su-Boon Yong<sup>5,6,7</sup>

Affiliations + expand  
PMID: 38340015 DOI: 10.1111/all.16048

No abstract available  
PubMed Disclaimer

**Comment on**

Oral immunotherapy in alpha-gal red meat allergy: Could specific IgE be a potential biomarker in monitoring management?  
Ünal D, Eyice-Karabacak D, Kurtlu A, Demir S, Tazer C, Arslan AF, Işık SR, Gelincik A.  
Allergy. 2023 Dec;78(12):3241-3251. doi: 10.1111/all.15840. Epub 2023 Aug 7.

FULL TEXT LINKS  
WILEY Full Text Article

ACTIONS  
Cite  
Collections

SHARE  
Twitter Facebook LinkedIn

PAGE NAVIGATION  
Title & authors  
Comment on  
Similar articles

- Evcil hayvan sahibi olmak, parazitlerin varlığı gibi olası faktörler alfa-gal IgE pozitifliğini etkileyebilir.
- A. Gonzalez-Quintela ve ark. alfa-gal sIgE pozitifliği, atopi ve evcil hayvan sahibi olmak arasında tutarlı ve bağımsız bir ilişki olduğunu göstermiştir.

Keneler başlangıçta  $\alpha$ -gal'e karşı bağışıklık tepkisinin olası tetikleyicisi olarak tanımlanmış olsa da, parazitler de bir rol oynayabilir.

- Evcil hayvan sahibi olmak, parazit varlığı olası faktörler alfa-gal IgE pozitifliğinde önemlidir.
- Ancak, bu faktörler ile alfa-gal duyarlılığı arasındaki neden-sonuç ilişkileri henüz iyi bir şekilde gösterilmemiştir.
- Evcil hayvan sahibi olma ile alfa-gal duyarlılığı arasındaki ilişkiye ilişkin olarak, iki çelişkili rapor bulunmaktadır.
- Fischer ve arkadaşları, alfa-gal-sIgE pozitifliği için evcil hayvan sahibi olmanın önemli bir risk oluşturmadığını bulmuşken, Gonzalez-Quintela ve arkadaşları bunun tam tersini göstermiştir.
- Gonzalez-Quintela ve arkadaşları, evcil hayvan alerjisinden bağımsız olarak, bu ilişkinin kedilerde bulunan kenelerle ilişkili olabileceğini ileri sürmüşler ancak bu evcil hayvanlarda alfa-gal alerjisinin suçlu kenelerini gösterememişlerdir.
- Diğer iki çalışma, köpekleri ve kedileri endoparazit olarak enfekte eden helmint parazitlerinin, evcil hayvan sahiplerinde alfa-gal duyarlılığının kaynağı olabileceğini ileri sürmüştür.
- Ancak, bu parazitlere karşı serum antikorları ile alfa-gal pozitifliği arasındaki olası ilişkiler gösterilmemiştir.
- Hodžić ve arkadaşları, bazı kene olmayan parazitlere karşı antikorların alfa-gal duyarlılığına karşı koruyucu etkisini göstermiştir.
- Özellikle, *Toxocara canis* enfeksiyonu olan hastalarda serum alfa-gal-sIgE düzeylerinin önemli ölçüde daha düşük olduğunu bulmuşlardır.



## TANI: ALFA-GAL ALLERJİSİ

- Deri prik testleri (kırmızı et, süt, aeroallerjenler)
- Alfa-gal spesifik IgE
- Setuximab ile deri testi
- Gelatin ile deri testi
- Tek kör plesabo kontrollü oral provakasyon testi
- Triptaz
- Adrenalin otoenjektör verildi.
- Et tüketmemesi önerildi.
- Alfa-gal içeren ürünlerden uzak durması önerildi.
- Oral immünoterapi (OİT) önerildi.

### 1. Reaksiyonlara hazırlık

- Reaksiyon yönetimi ile ilgili hasta eğitimi
- Acil durum/ alerji kartı oluşturma
- Adrenalin içeren acil durum kiti

### 2. Kaçınma

#### A. Şüpheli yiyecekler

- Beslenme konsültasyonu
- Alternatif protein kaynakları
- ↓
- Bireysel tolerans eşliğine göre kaçınma
- Kırmızı et ve iç organlar: Domuz, siğir, at, kuzu, tavşan, geyik
- Jelatin

#### B. İlaçlar

- Jelatin içeren ilaçlar ve volüm genişleticiler, antivenom
- Setuximab ve diğer memeli kökenli antikorlar
- Jelatin içeren yumuşak kapsüller ve drajeler
- Heparin
- Pepsin

#### C. Kapaklar (domuz)

- Alfa-gal içermeyen materyal önerilmeli

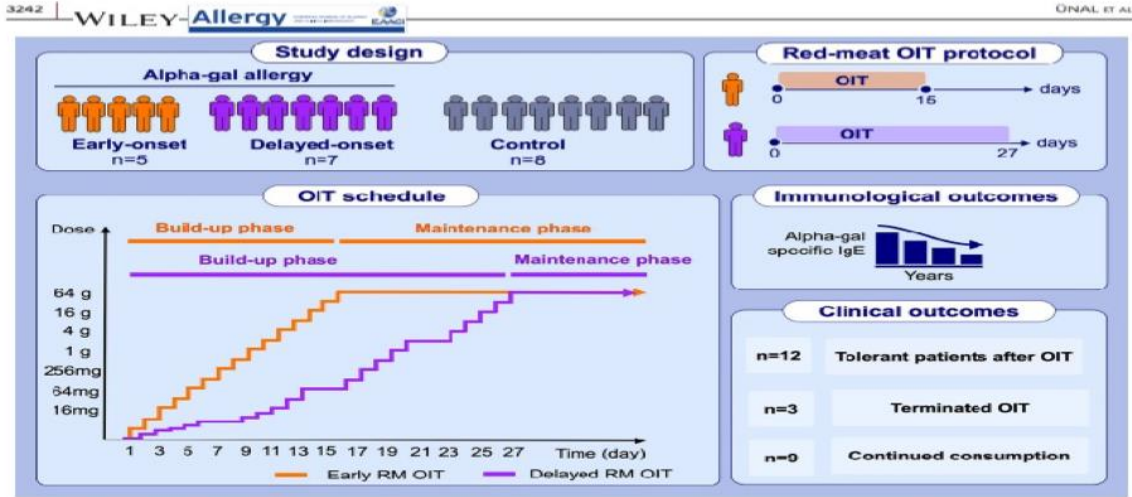
#### D. Tersiye korunma

- Kene ısırıklarından korunma

### 3. Tercihen: Alfa-gal alerjisi için oral immünoterapi

- Erken başlangıçlı alfa-gal alerjisi için 15 günlük kırmızı et OIT protokolü
- Geç başlangıçlı alfa-gal alerjisi için 27 günlük kırmızı et OIT protokolü

- Hasta OİT'i kabul etti.
- Onamı alındı.
- Geç alfa-gal OİT protokolü başarıyla uygulandı.



#### GRAPHICAL ABSTRACT

In patients with confirmed IgE-mediated galactose-alpha-1,3-galactose (alpha-gal) allergy, a 2-h cut-off for early-onset and delayed-onset alpha-gal allergy discrimination was used for the classification of the food hypersensitivity reactions. 15 and 27 day red meat oral immunotherapy (RM OIT) for early-onset and delayed-onset alpha-gal allergy were administered, respectively. Twelve patients underwent RM OIT, and all patients became tolerant to RM after OIT; however, three patients had to terminate OIT. The median alpha-gal sIgE level gradually decreased in the follow-up in the OIT group.

Abbreviations: Alpha-gal, galactose-alpha-1,3-galactose; IgE, immunoglobulin E; RM, red meat; OIT, oral immunotherapy.

#### Alfa- gal OIT Prosedürü

- Solüsyon 1: 600 mL suda (1%) 6 mg et pişirildi. 1 mL: 20 damla
- Solüsyon 2: 90 mL suda (0,1%) 10 mL solüsyon 1. 1 mL: 20 damla
- Hastada geç OİT protokolü başarı ile uygulandı.
- Hasta kırmızı et ile birlikte süt ve süt ürünlerini tolere etti.
- Hasta 1 yıl sonra kontrole geldi.
- Kırmızı et ve süt ürünlerini sorunsuz tükettiğini bildirdi.
- Kontrolde alpha-gal sp IgE: 0.21 kIU/L

## Enfeksiyöz Etkene Özgü İmmün Yetmezlikler

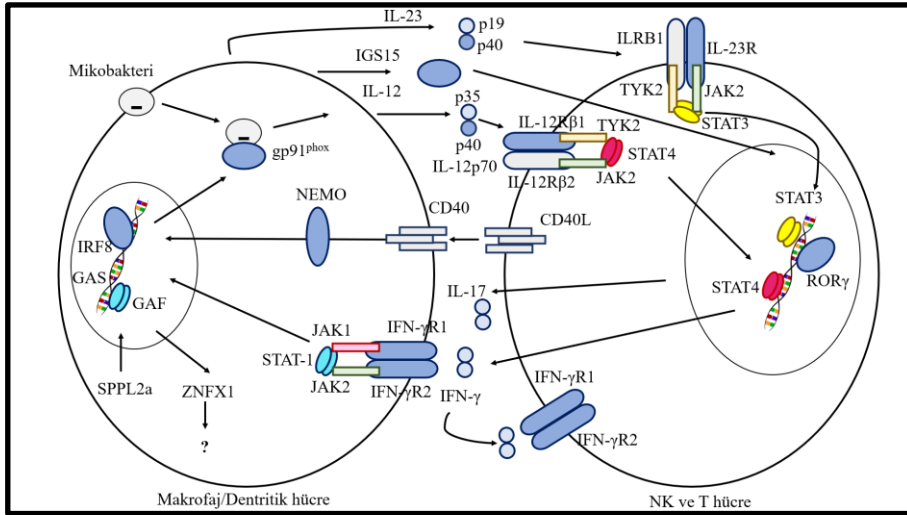
Doç. Dr. Dilara F. Kocacık Uygun

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji-İmmünoloji B.D.

Mikobakteriyel Hastalıklara Mendelian yatkınlık (MSMD), yapılan immünolojik testlerde belirgin anormallikleri saptanamayan sağlıklı hastalarda, Bacillus Calmette-Guerin (BCG) aşılı ve non-mikobakteriyel tüberküloz (NTM) gibi mikobakterilerin neden olduğu klinik hastalığa yatkınlıkla karakterize, kalıtsal bir grup doğumsal bağışıklık kusurudur (OMIM 209950). Hastalık sıklıkla çocukluk çağında başlar, adolesan ya da erişkin dönemde de görülebilir. Hastalar ayrıca *Salmonella* ya da *Listeria* gibi makrofajlar tarafından fagosite edilen bazı bakteriler, mantarlar veya parazitlerle de enfeksiyonlara yatkındırlar.

IFN- $\gamma$  yolağındaki kusurlar dışında mikobakteriyel hastalığa yatkınlık yaratan durumlar MSMD araştırılırken ekarte edilmelidir (örn: kombine immün yetmezlik, kronik granümatöz hastalık vb. immün yetmezlikler, immünosupresif ilaç kullanımı gibi diğer sekonder nedenler)

BCG, NTM, *M. tuberculosis* veya *Salmonella*'nın tek başına ve/veya diğer hücre içi patojenler veya virüslerle birlikte neden olduğu tekrarlayan veya şiddetli/dissemine mikobakteriyel enfeksiyon hastalığı gelişen ve başka bir hemato-immünolojik durumu olmayan çocuklar veya yetişkinler test edilmelidir.



**Figür 1.** IFN- $\gamma$  yolağı (1-3). Mikobakteri enfeksiyonu sonrasında, patojenle ilişkili moleküler örgüler fagositler tarafından ifade edilen örgü tanıma reseptörleri (algaçları) aracılığıyla tanınır ve efektör T hücreleri üzerindeki reseptörlerine (ILRB1/ILRB2/IL-23R) bağlanır. IL-12 ve IL-23 üretimine yol açarak TYK2/JAK2 sinyalinin aktivasyonuyla sonuçlanır, bunun sonucunda STAT4 ve STAT3 fosforilasyonu ve dimerizasyonu gerçekleşir. gp91<sup>phox</sup> (CYBB), NADPH oksidaz kompleksinin toplanması için gereklidir. Bu sinyal yolları, ROR $\gamma$ 'nın aracılık ettiği IFN- $\gamma$  ve IL-17'nin transkripsiyonunu indükler. IFN- $\gamma$  salgılanır ve fagositler üzerindeki reseptörüne bağlanarak JAK1/JAK2 ve STAT1'in aktivasyonu ve konak savunma genlerinin transkripsiyonu ile sonuçlanır. Bu sırada, CD40 ve CD40 ligandın etkileşimi NEMO'nun aktivasyonu ve NF- $\kappa$ B aracılı inflamasyon ile sonuçlanır. **GAS:**  $\gamma$ -IFN aktivasyon bölgesi; **GAF:**  $\gamma$ -aktivasyon faktörü

### Hangi Testler İstenmelidir?

#### İlk basamakta istenecek tetkikler

Öncelikle ayrıntılı bir öykü ve fizik muayenenin yanı sıra bazı temel laboratuvar testleri istenmelidir. Hemogram ve periferik yayma (lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, trombosit sayıları), immünglobulin seviyeleri (IgG, IgA, IgM, IgE), lenfosit alt grupları (T, B, NK hücre sayıları) ve HIV gibi rutin laboratuvar tarama testleri dikkatle incelenmelidir. Gerekirse lenfositlerin fonksiyonel testleri planlanmalıdır (4).



## İkinci basamakta istenecek tetkikler (Tablo 3, Tablo 4, Tablo 5) Bazal Plazma IFN- $\gamma$ düzeyi

Bazal plazma IFN- $\gamma$ 'nın enzime bağlı immünosorbent testi (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; ELISA) ile saptanması, komplet IFN- $\gamma$ R eksikliği olan hastaların hızla belirlenmesinde yardımcıdır. Bu hastaların plazmalarında IFN- $\gamma$  seviyeleri artmıştır; IFN- $\gamma$ R eksikliğinin parsiyel resesif formlarında tespit edilebilir düzeyde IFN- $\gamma$  seviyeleri bulunmakta, diğer MSMD formlarında ve sağlıklı kontrollerde ise tespit edilememektedir. Parsiyel OR IFN- $\gamma$ R1 defekti olan hastalardaki ortalama IFN- $\gamma$  seviyesinin 2 standart sapma üstü ( $>80$  pg/mL), komplet defekti olan bir hastayı HKHN adayı olarak değerlendirmek için eşik değer olarak kabul edilmektedir. Komplet IFN- $\gamma$ R eksikliğinde 150-1700 pg/mL arasında IFN- $\gamma$  seviyeleri gözlenmiştir. Parsiyel OR IFN- $\gamma$ R1 defektleri ile ilgili yayımlanan vaka serisinde bazal IFN- $\gamma$  düzeyinin 51-222 pg/mL arasında değiştiği ve uç değer 925 pg/mL olduğu gözlemlenmiştir. Çok yüksek bazal IFN- $\gamma$  konsantrasyonunun akut bir mikobakteriyel hastalığı yansıtabileceğini akılda tutulmalıdır. Bu nedenle, bazal IFN- $\gamma$  düzeyinin akut enfeksiyonun tedavisinden en az bir ay sonra ölçülmesi önerilmektedir. ELISA çalışılırken, fibrinojen gibi diğer proteinlerin interferansını (karışım) önlemek için plazma örneklerinin en az 1:2 oranında dilüe edilmesi gerektiği akılda tutulmalıdır (2, 5, 6).

### Sitokin üretimi

IFN- $\gamma$  yolağının değerlendirilmesinde altın standart sitokin üretiminin ölçülmesidir. Tam kan veya periferik kan mononükleer hücrelerinin (PBMC'ler) uyarılmasından sonra IL-12p40, IL-12p70 ve IFN- $\gamma$  ölçümüne dayanmaktadır. Freinberg ve ark.(7)'nin geliştirmiş olduğu bu ölçümde stimülasyon koşulları, 18 saat (IL-12 ölçümü için) veya 48 saat (IFN- $\gamma$  ve IL-12 ölçümleri için) boyunca hrIL-12p70 (20 ng/mL) veya hrIFN- $\gamma$  (5000 IU/mL) ile canlı BCG ortak stimülasyonu veya bunlar olmadan 20 BCG/lökosit enfeksiyonu ile stimülasyonunu içerir. Ancak ISO 15189 Avrupa yönetmeliklerine tabi sağlık uygulamaları ve laboratuvarlar için, uyarıcı olarak BCG kullanımı önerilmemektedir.

BCG alternatifi olarak kullanılan mitojenler, hrIL-12p70 veya hrIFN- $\gamma$  (102, 103 ve 104 IU/mL) ile birlikte fitohemaglutinin (PHA; %1) veya LPS (Salmonella minesotta'dan; 100 ng/mL)'dir. BCG yerine kullanılan bu mitojenlerin tam kan veya PBMC stimülasyonu sonrası IL-12p40, IL-12p70 ve IFN- $\gamma$  yanıtları benzerdir. Sitokinlerin tespiti ELISA veya akış sitometrisi (Luminex Teknolojisi (Luminex, Austin, TX, ABD) veya sitometrik boncuk dizisi sistemleriyle multipleks analizlerle gerçekleştirilebilir (2, 6).

Sitokin üretimlerinin değerlendirilmesinden elde edilen sonuçlar, IFN- $\gamma$  yanıt kusurları ile IFN- $\gamma$  üretim kusurları arasında ayırım yapılmasına yardımcı olur. IFN- $\gamma$ R1, IFN- $\gamma$ R2'nin komplet eksiklikleri, IL-12R $\beta$ 1 veya IL-12p40 mutasyonları tespit edilebilir; ancak CYBB veya OD IRF8 eksikliği gibi MSMD'nin bazı genetik etiyojileri uyarımlara normal yanıt gösterirler (2, 8). IFN- $\gamma$  üretim defektleri, BCG stimülasyonundan sonra IFN- $\gamma$  üretiminin olmaması veya düşük olması ile karakterizedir, hrIL-12p70 ko-stimülasyonundan sonra IFN- $\gamma$  üretimi olmazsa, ilk olarak IL-12R $\beta$ 1 eksikliği, sonrasında ISG15 veya TYK2 eksiklikleri incelenmelidir (9, 10). IL-12p40 eksikliği olan hastalar BCG stimülasyonuna yanıt olarak çok düşük seviyelerde IFN- $\gamma$  üretirler ve eksojen hrIL-12p70 ile az da olsa uyarım saptanabilir. Komplet IFN- $\gamma$  yanıt defektlerinde (komplet IFN- $\gamma$ R1 ve IFN- $\gamma$ R2 eksiklikleri), hrIFN- $\gamma$ 'yla uyarım sonrası IL-12 üretimi yoktur (2, 7, 11).

Parsiyel IFN- $\gamma$  eksikliklerinde (parsiyel OR IFN- $\gamma$ R1/IFN- $\gamma$ R2 ve parsiyel OD STAT1 LOF eksikliği), hrIFN- $\gamma$  yanıtı doza bağlı bir şekilde bozulmakta, ancak ortadan kalkmamaktadır (2, 6, 11).

NEMO eksikliği olan hastalarda, PBMC'in BCG ile stimülasyonundan sonra IL-12 üretimi normaldir ancak PHA/CD3 ile stimülasyonundan sonra bozulmuştur (2, 12-14).

Laboratuvarlardaki ve kullanılan tekniklerdeki farklılıklardaki nedeniyle tanı için kesme değerleri (cut-off) belirlemek zordur. Bu nedenle her laboratuvarın kendi optimizasyonunu yapması gerekmektedir. IFN- $\gamma$  yolağındaki farklı genetik mutasyonların sitokin yanıtlarında beklenen sonuçlar Tablo 2 ve 3'te özetlenmiştir (2).

## Hücre dışı reseptörlerin sitometrik tespiti

### IFN- $\gamma$ R1/IFN- $\gamma$ R2 ekspresyonu

Akış sitometrisi ile monositlerin membranında IFN- $\gamma$ R protein ekspresyonu olmaması nedeniyle, komplet OR IFN- $\gamma$ R1 ve komplet OR IFN- $\gamma$ R2 eksikliğinin tespitinde kullanılabilen hızlı bir tekniktir; IFN- $\gamma$ R1 ve IFN- $\gamma$ R2 'deki farklı mutasyonlar farklı ekspresyona neden olabilir. Parsiyel OR IFN- $\gamma$ R1 defektlerinde, genellikle reseptörün zayıf ifadesi vardır ve parsiyel OD IFN- $\gamma$ R1 eksikliği, geri dönüşüm motifindeki mutasyonlar ise artmış protein ifadesine yol açar (2, 6). Parsiyel OD/OR IFN- $\gamma$ R2 defektlerinde monositlerin membranında düşük ancak tespit edilebilir düzeyde ekspresyon saptanabilir, IFN- $\gamma$ R2 ekspresyonunun değerlendirilmesi için kullanılan antikolar optimal değildir. Reseptörün ekspresyonunun, test sırasında kullanılan antikordan etkilenebileceği akılda tutulmalıdır.

IFN- $\gamma$ R'nin normal ekspresyonu hastalığın olmayacağı anlamına gelmez. Normal reseptörlerin ifade edildiği ancak MSMD'den şüphelenilen durumlarda, IFN- $\gamma$ 'ya hücrel yanıtları değerlendiren diğer teknikler, örneğin IL-12p70 üretimi, artan IFN- $\gamma$  dozlarına STAT1 fosforilasyon yanıtı veya IFN- $\gamma$  bağlanma çalışmaları kullanılmalıdır.

### IL-12R $\beta$ 1 ekspresyonu

IL-12R $\beta$ 1 eksikliği MSMD'nin en yaygın genetik formudur. Akış sitometrisi ile IL-12R $\beta$ 1 ekspresyonu değerlendirilir. IL-12R $\beta$ 1 defektlerinde aktive lenfositlerin membranında IL-12R $\beta$ 1 bulunmaz ancak bazı mutasyonlarda membranda IL-12R $\beta$ 1 proteininin saptanabilir ancak işlevsel olmayan bir ifadeye yol açmaktadır. Aktive lenfositlerin membranında proteinin yokluğunda, IL-12R $\beta$ 1'in genetik çalışmalarının yapılması gerekir, ancak varlığı dışlamaz. Bu durumda, IL-12'ye karşı hücrel yanıtların değerlendirilmesi gerekmektedir (2, 9).

### IFN- $\gamma$ bağlanma çalışmaları

IFN- $\gamma$ R'deki bazı defektler membran ekspresyonlarını etkilemediğinden, IFN- $\gamma$  bağlanma çalışmaları fonksiyonları değerlendirmede yardımcıdır. Özellikle IFN- $\gamma$ R1'deki belirli bir mutasyonun parsiyel resesif veya komplet resesif eksikliğini analiz etmek için geliştirilmiştir. Radyolabeled <sup>125</sup>IFN- $\gamma$  ile veya akış sitometrisi ile test edilir. Akış sitometrisi ile IFN- $\gamma$  bağlanma deneyleri Epstein- Barr virüsü ile transforme edilmiş B hücreleri (EBV-B hücreleri) ile net sonuçlar vermez ve PBMC kullanıldığında monositler üzerinde kapılama yapılması gereklidir. OD IFN- $\gamma$ R1 eksikliği gibi bazı MSMD'ler bu test ile değerlendirilemez (2, 6, 15, 16).

Ortalama floresan yoğunluğu (MFI, anti-IFN- $\gamma$  antikorunun monositlere bağlanması), aynı IFN- $\gamma$  konsantrasyonlarında parsiyel OR IFN- $\gamma$ R1 eksikliği olan hastalardan alınan hücrelerde gözlenmez veya çok düşüktür. Yüksek IFN- $\gamma$  konsantrasyonlarında, bağlanma sağlıklı kontrollerden alınan hücrelere kıyasla parsiyel OR IFN- $\gamma$ R1 eksikliği olan hastalardan alınan hücrelerde benzerdir veya çok az azalmıştır.

### Fosforile STAT moleküllerinin sitometrik tespiti

STAT proteinleri sitokin sinyalizasyonunda çok önemli bir rol oynar. IFN- $\gamma$  yolağında rol alan en etkili iki STAT molekülü, IFN- $\gamma$ /IFN- $\alpha$  stimülasyonu sonrası aktive olan STAT1 ve IL-12p70 stimülasyonu sonrası aktive olan STAT4'tür. STAT1 fosforilasyonunun akış sitometrik tespiti hem tam kanda hem de izole PBMC'lerde gerçekleştirilebilirken, IL-12p70'e yanıt olarak STAT4 fosforilasyonunun aktive lenfositlerde gerçekleştirilmesi gerekir. Mümkünse sonuçlar western blot gibi başka bir teknikle doğrulanmalıdır. gerektiği vurgulanmalıdır. STAT4 fosforilasyonunun değerlendirmesi, uygun bir antikorun bulunmaması nedeniyle sınırlıdır.

**STAT1 fosforilasyonu;** IFN- $\gamma$ 'ya yanıtı test etmek için kullanılabilen yararlı bir tekniktir, çünkü IFN- $\gamma$ R mutasyonları monositlerin yüzeyinde reseptör ekspresyonunun ortadan kalkmasına neden olabilir veya olmayabilir (2, 6, 15). IFN- $\gamma$ R1 ve IFN- $\gamma$ R2 genlerindeki komplet kusurlar sırasıyla hIFN- $\gamma$ 'ya yanıt olarak STAT1 fosforilasyonunun ortadan kalkmasına ve hIFN- $\alpha$ 'ya yanıt olarak normal fosforilasyona yol açarken (2, 16, 17), parsiyel kusurlar doza bağlı bir şekilde STAT1 fosforilasyonunun bozulmasına,



ancak ortadan kalkmamasına ve yüksek dozlarda ise normal yanıtlara yol açmaktadır (2, 6, 17). STAT1 fosforilasyon analizi için hücreler uyarılırken, IFN- $\gamma$  dozajı dikkate alınmalıdır; 10-105 IU/mL hrIFN- $\gamma$  veya hrIFN- $\alpha$  aralığı kullanılır, 103 IU/mL ve 105 IU/mL en yaygın konsantrasyonlardır (2).

İşlev kaybına neden olan sadece STAT1 fosforilasyonunu etkileyen mutasyonlar değildir. Tyr701 fosforilasyonu STAT1 işlevi için ilk adım olmasına rağmen, daha sonraki olaylarda rol oynayan diğer STAT1 alanlarındaki mutasyonlar da işlevini bozabilir. Kuyruk segmenti alanındaki veya SH2 alanındaki OD STAT1 LOF mutasyonları (M654K mutasyonu hariç) hrIFN- $\gamma$ 'ya yanıt olarak STAT1 fosforilasyonunun bozulmasına yol açar ancak hrIFN- $\alpha$ 'ya yol açmaz (2, 18). Bunun aksine, DNA bağlayıcı alandaki mutasyonlar hem normal hem de değişmiş STAT1 fosforilasyonuna yol açabilir. Hem hrIFN- $\gamma$  hem de hrIFN- $\alpha$ 'ya karşı bozulmuş veya ortadan kalkmış fosforilasyon, STAT1 eksikliğini (OR ise kombine immün yetmezlik veya OD ise MSMD olarak kabul edilir) düşündürürken, normal fosforilasyon ise bunu dışlamaz. Düşük doz IFN- $\gamma$  stimülasyonundan sonra STAT1 fosforilasyonu hemen hemen tüm IFN- $\gamma$ R defektlerini ve STAT1 defektlerinin ise yaklaşık %70'ini tespit edebilir.

**STAT4 fosforilasyonu:** IL-12 uyarımından sonra ortaya çıkan sinyal kaskadının önemli bir parçasıdır. STAT4 fosforilasyon sitometrik tahlili, IL-2 ile kültürlenmiş ve daha sonra IL-2 ile uyarılmış PBMC'lerde gerçekleştirilir. Hem IL-12R $\beta$ 1 hem de TYK2 eksikliği olan hastalarda rhIL-12p70'e yanıt olarak ortadan kalkmış STAT4 fosforilasyonu gözlenir (19). IFN- $\alpha$  sonrasında ise STAT4 fosforilasyonu IL-12R $\beta$ 1 eksikliği olan hastalarda normal ve TYK2 eksikliği olan hastalarda ise bozulmuştur (2, 10, 19).

### **Anti-IFN- $\gamma$ otoantikörlerinin tespiti**

Mikobakterilere karşı MSMD benzeri duyarlılığın bir başka şekli de etkilenen hastaların kanında nötralize edici anti-IFN- $\gamma$  otoantikörlerinin varlığına bağlıdır. Bu durum MSMD'nin bir fenokopisi olması nedeniyle akılda tutulmalıdır. IFN- $\gamma$  otoantikörlerini tespit etmek için en uygun yaklaşım bir ELISA yöntemidir. Hasta serumuna eksojen IFN- $\gamma$  eklenmesinden sonra IFN- $\gamma$  seviyesindeki iyileşmenin gözlemlenmesi gereklidir. Ayrıca, QuantiFERON-TB Gold testinde (Quiagen, Hilden, Almanya) tespit edilemeyen veya çok düşük IFN- $\gamma$  üretiminin anti-IFN- $\gamma$  antikörlerinin varlığı için bir uyarı işareti olduğu gösterilmiştir (2).

### **MSMD'lerde özel durumlar**

MSMD'nin bazı genetik formlarında karakteristik immünolojik özellikler görülür. Örneğin, parsiyel OD IRF8 eksikliğinde, CD11c<sup>+</sup>CD1c<sup>+</sup> kan miyeloid dendritik hücre kaybı vardır (8). CYBB eksikliği olan MSMD hastalarında, pürifiye protein türevi (PPD) veya BCG'ye yanıt olarak monosit türevi makrofajlarda ve EBV-B hücrelerinde oksidatif patlama görülür, ancak, monositler, nötrofiller ve monosit türevi dendritik hücreler normal yanıtlara sahip olduğundan, rutin bir dihidrorhodamin testinde tespit edilemez (2, 20, 21). Bu testler MSMD tanısı için yaygın olmamakla birlikte, şüphelenilen hastalarda akılda tutulmalıdır.

### **Genetik yaklaşımlar**

Tam bir tanı ve genetik danışmanlık için genetik çalışmalara ihtiyaç vardır. Fonksiyonel testler spesifik aday genleri tanımlamışsa Sanger sekanslama iyi bir seçenektir. Aksi takdirde, yeni nesil dizileme (NGS) daha az zaman alıcı olacaktır ve daha az maliyetli olabilir. Ancak, MSMD'yi düşündüren klinik belirtileri olan hastaların büyük bir kısmı, bilinen hastalığa neden olan genlerde mutasyon göstermemektedir, bu durumlarda, tüm ekzom sekanslama (WES) veya tüm genom sekanslama (WGS) gerekebilir (1, 2). WGS, WES ile tespit edilemeyen kodlamayan düzenleyici bölgelerdeki mutasyonları ortaya çıkarabilir, ancak WGS, WES'e göre daha pahalı, yorumlanması daha zor ve uzman personel gerektirmektedir. Yeni saptanan mutasyonları doğrulamak için fonksiyonel testler yapılmalıdır. Hastaların genetik tanısına ulaşılması, tedavi planı için son derece önemlidir.



## Kaynaklar:

1. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN-gamma immunity. *Semin Immunol.* 2014;26(6):454-70.
2. Esteve-Sole A, Sologuren I, Martinez-Saavedra MT, Deya-Martinez A, Oleaga-Quintas C, Martinez-Barricarte R, et al. Laboratory evaluation of the IFN-gamma circuit for the molecular diagnosis of Mendelian susceptibility to mycobacterial disease. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018;55(3):184-204.
3. Xia L, Liu XH, Yuan Y, Lowrie DB, Fan XY, Li T, et al. An Updated Review on MSMD Research Globally and A Literature Review on the Molecular Findings, Clinical Manifestations, and Treatment Approaches in China. *Front Immunol.* 2022;13:926781.
4. Reed B, Dolen WK. The Child with Recurrent Mycobacterial Disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(8):44.
5. Fieschi C, Dupuis S, Picard C, Smith CI, Holland SM, Casanova JL. High levels of interferon gamma in the plasma of children with complete interferon gamma receptor deficiency. *Pediatrics.* 2001;107(4):E48.
6. Sologuren I, Boisson-Dupuis S, Pestano J, Vincent QB, Fernandez-Perez L, Chappier A, et al. Partial recessive IFN-gammaR1 deficiency: genetic, immunological and clinical features of 14 patients from 11 kindreds. *Hum Mol Genet.* 2011;20(8):1509-23.
7. Feinberg J, Fieschi C, Doffinger R, Feinberg M, Leclerc T, Boisson-Dupuis S, et al. Bacillus Calmette Guerin triggers the IL-12/IFN-gamma axis by an IRAK-4- and NEMO-dependent, non-cognate interaction between monocytes, NK, and T lymphocytes. *Eur J Immunol.* 2004;34(11):3276-84.
8. Hambleton S, Salem S, Bustamante J, Bigley V, Boisson-Dupuis S, Azevedo J, et al. IRF8 mutations and human dendritic-cell immunodeficiency. *N Engl J Med.* 2011;365(2):127-38.
9. de Beaucoudrey L, Samarina A, Bustamante J, Cobat A, Boisson-Dupuis S, Feinberg J, et al. Revisiting human IL-12Rbeta1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries. *Medicine (Baltimore).* 2010;89(6):381-402.
10. Kreins AY, Ciancanelli MJ, Okada S, Kong XF, Ramirez-Alejo N, Kilic SS, et al. Human TYK2 deficiency: Mycobacterial and viral infections without hyper-IgE syndrome. *J Exp Med.* 2015;212(10):1641-62.
11. Jouanguy E, Dupuis S, Pallier A, Doffinger R, Fondaneche MC, Fieschi C, et al. In a novel form of IFN-gamma receptor 1 deficiency, cell surface receptors fail to bind IFN-gamma. *J Clin Invest.* 2000;105(10):1429-36.
12. Bustamante J. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: recent discoveries. *Hum Genet.* 2020;139(6-7):993-1000.
13. Bustamante J, Picard C, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Genetic lessons learned from X-linked Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1246:92-101.
14. Bustamante J, Picard C, Fieschi C, Filipe-Santos O, Feinberg J, Perronne C, et al. A novel X-linked recessive form of Mendelian susceptibility to mycobacterial disease. *J Med Genet.* 2007;44(2):e65.
15. Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Lammas D, Dorman SE, Fondaneche MC, Dupuis S, et al. A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection. *Nat Genet.* 1999;21(4):370-8.
16. Rosenzweig SD, Schwartz OM, Brown MR, Leto TL, Holland SM. Characterization of a dipeptide motif regulating IFN-gamma receptor 2 plasma membrane accumulation and IFN-gamma responsiveness. *J Immunol.* 2004;173(6):3991-9.
17. Kong XF, Vogt G, Itan Y, Macura-Biegun A, Szaflarska A, Kowalczyk D, et al. Haploinsufficiency at the human IFNGR2 locus contributes to mycobacterial disease. *Hum Mol Genet.* 2013;22(4):769-81.

18. Sampaio EP, Bax HI, Hsu AP, Kristosturyan E, Pechacek J, Chandrasekaran P, et al. A novel STAT1 mutation associated with disseminated mycobacterial disease. *J Clin Immunol.* 2012;32(4):681-9.
19. Fieschi C, Bosticardo M, de Beaucoudrey L, Boisson-Dupuis S, Feinberg J, Santos OF, et al. A novel form of complete IL-12/IL-23 receptor beta1 deficiency with cell surface-expressed nonfunctional receptors. *Blood.* 2004;104(7):2095-101.
20. Bustamante J, Arias AA, Vogt G, Picard C, Galicia LB, Prando C, et al. Germline CYBB mutations that selectively affect macrophages in kindreds with X-linked predisposition to tuberculous mycobacterial disease. *Nat Immunol.* 2011;12(3):213-21.
21. Conti F, Aragao Filho WC, Prando C, Deswarte C, Hubeau M, Newburger PE, et al. Phagocyte nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activity in patients with inherited IFN-gammaR1 or IFN-gammaR2 deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1393-5 e1.

## Glutensiz Diyet ve Alerji Buğday İlişkili Egzersizle Tetiklenen Anafilaksi

Prof. Dr. Duygu Erge

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Çocuk Alerji İmmünoloji Bilim Dalı

Buğday yaşamımızda çok önem arz eden bir besin kaynağıdır. Buğday proteinlerinin %20'sini suda/salinde çözünen albümin ve globülin, %80'ini alkol/asit/alkalide çözünen, glutenin ve gliadinin meydana getirdiği gluten oluşturmaktadır. Buğday ile ilişkili hastalıklar IgE aracılı, karma ve non IgE aracılı olmak üzere sınıflanmaktadır. IgE aracılı hastalıklar erken hipersensitivite reaksiyonları, solunum alerjisi, anafilaksi, buğday ilişki egzersize bağlı anafilaksi olarak sınıflanabilir. IgE aracılı reaksiyonlar hem albümin, globüline hem de glutene bağlı olarak görülebilmektedir. Dünya sağlık örgütü veri tabanına göre buğdayın 30 civarında moleküler alerjeni çalışılmıştır. Karma reaksiyonlara örnek olarak buğdaya bağlı eozinofilik özafajit verilebilir. Non IgE aracılı reaksiyonlar non gluten ilişkili ve gluten ilişkili olarak ayrılır. Gluten ilişkili olanlar çölyak, non çölyak gluten sensitivitesi, non gluten ilişkili olanlar ise FPIES, FPIAP ve FPE olarak ayrılmaktadır. Gluten sensitivitesi dolayısı ile IgE aracılı reaksiyonlarda olduğu gibi çölyak hastalığı ve non çölyak gluten sensitivitesinde de görülebilir. Çölyak hastalığı doku transglutaminaza karşı IgA ve IgG antikoları ile yürütülen otoimmün bir hastalıktır. Hastalık genetik olarak yatkın kişilerde; gastrointestinal bulgular, dermatitis herpetiformis, gelişme geriliği, otoimmün bulgular ile görülen, tedavide glutensiz diyetin sürekli olarak verilmesi gerektiği kalıcı bir hastalıktır. Çölyak hastalığı da buğday alerjisi gibi çocukluk çağında daha sık olarak görülmektedir. Besin ilişkili egzersize bağlı anafilaksi IgE aracılı bir hastalık olup prevalansı <math><0,1\%</math> tür. Bu anafilaksi çeşidi adölesanlarda ve erişkinlerde çocuklara göre daha sık görülmektedir. Burada besinin ve egzersizin tek başına sorun oluşturmadığı, sıklıkla besin sonrası egzersiz, alkol, NSAİD, enfeksiyon, menstruasyon gibi faktörler varlığında IgE aracılı reaksiyonlar meydana geldiği görülmektedir. Kofaktörlerden 4 saat önce veya 4 saat sonra besinin alınması halinde de reaksiyon görülebilir. Besine bağlı egzersizle tetiklenen anafilaksili 722 hastanın toplandığı, 231 çalışmada, en sık nedeni buğday olarak bildirilmektedir. Koşma en sık tetikleyici olup, olguların %80'i ürtiker ve/veya anjioödem eşlik ettiği anafilaksi ile başvurmuştur. Yaklaşık %16 hastada izole ürtiker veya anjioödem görülmüştür. Nerede ise tüm hastaların yedikten sonra 4 saat içinde egzersiz yaptığı ve yaklaşık 1 saat sonra reaksiyon gösterdiği bildirilmiştir. En sık omega 5 gliadin duyarlılığı görülmektedir. Gluten arpa ve çavdarda da görülmekle birlikte omega 5 gliadin içermediklerinden klinik önemi net değildir. Bu hastalarda kardiyovasküler ve bilinç kaybı gibi ağır semptomların sık görüldüğü belirtilmektedir. İdiopatik anafilaksi, NSAİD duyarlılığı ve rekürren akut ürtikeri olan özellikle erişkin yaş grubunda omega 5 gliadin duyarlılığı araştırılmalıdır. Tanı diğer nedenlerin dışlanması, buğday alımı, egzersiz ve semptomların ortaya çıkışı arasındaki zamansal ilişki, pozitif spesifik IgE ve/veya deri testi, bazı olgularda moleküler tanı testleri ve bazofil aktivasyon testi ve bunların negatif olduğu gerekli olgularda besin egzersiz provokasyon testleri ile konulabilir. Gliadinler suda çözünmediğinden suyla hazırlanmış



solüsyonlarda yeterince bulunmaz dolayısı ile buğday spesifik IgE bu hastaların az bir kısmında pozitif saptanmaktadır. Bununla birlikte hastaların büyük kısmında omega 5 gliadin pozitifdir. Deri prik testi ve/veya spesifik IgE pozitifliği ile hastaların büyük bölümüne tanı koyulabilmektedir. Bunların negatif olduğu şüpheli olgularda buğday alımından 30-60 dakika sonra treadmill veya bisiklet ergometresi ile 15 – 20 dakikalık fizik aktivite yapılabilmekte, gerekli durumlarda aspirin gibi diğer kofaktörlerin de eklendiği 3-4 günlük provakasyon testleri uygulanabilmektedir ancak bu testlerin ciddi anafilaksi riski ve standardizasyon sorunları mevcuttur. Besin egzersiz provakasyon testi pozitif ise tanısaldır ancak negatif ise hastalık dışlanamamaktadır. Tedavide fizik aktiviteden 4-6 saat önce ve 4 saat sonra buğday alımı engellenebilir, ufak çocuklarda ve gerekli olgularda tam eliminasyon diyeti gerekebilmektedir. Tam eliminasyon diyetinde reaksiyon eşiğinin düştüğü, düzenli buğday alıp egzersiz öncesi 4-6 ve sonrasında 4 saatte buğday tüketmeyenlerde reaksiyon eşiğinin yükseldiği gösterilmiştir. Tüm önlemlere rağmen olguların tamamında anafilaksi önlenememektedir. Tüm hastalara adrenalın otoenjektör reçete edilmeli ve eğitimi verilmelidir. Buğday ilişkili egzersizle anafilaksisi olan az sayıda olguya sublingual immunoterapi yapılmış ve reaksiyon eşiğinin yükseldiği gösterilmiştir. Uzun dönem omalizumabın güvenli ve etkili olduğu az sayıda vaka üzerinde uygulanarak bildirilmiştir. Diyetteki buğdayın alerjenitesini azaltmada farklı metodlar üzerinde çalışılmaktadır.

#### **Kaynaklar:**

1. Kennard L, et al. A Multicenter Evaluation of Diagnosis and Management of Omega-5 Gliadin Allergy (Also Known as Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis) in 132 Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(6):1892-1897.
2. Oztop N, et al. Test Panel of Hidden Allergens for "Idiopathic Anaphylaxis" Reveals Wheat Allergy Dependent on Augmentation Factors as Common Final Diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024;12(9):2337-2346.
3. Chiang V, et al. Epidemiology, outcomes, and disproportionate burden of food-dependent exercise-induced anaphylaxis from the Hong Kong Multidisciplinary Anaphylaxis Management Initiative (HK-MAMI). *J Allergy Clin Immunol Glob* 2023;2(3):100127.
4. Kraft M, et al. Wheat Anaphylaxis in Adults Differs from Reactions to Other Types of Food. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:2844-52.
5. Chinuki Y, et al. Efficacy and safety of omalizumab in adult patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis: Reduction of in vitro basophil activation and allergic reaction to wheat. *Allergol Int* 2023;72(3):444-450.
6. Burkhardt JG, et al. Gluten sensitivities and the allergist: Threshing the grain from the husks. *Allergy* 2018;73(7):1359-1368.
7. Wieser H, et al. The Two Faces of Wheat. *Front Nutr* 2020;7:517313.
8. Fingerle M, et al. Wheat-Related Disorders in Children: A 360-Degree View. *Children (Basel)* 2024;11(6):707.
9. Liu M, et al. Allergenicity of wheat protein in diet: Mechanisms, modifications and challenges. *Food Res Int* 2023;169:112913.
10. Preda M, et al. Allergenic Biomarkers in the Molecular Diagnosis of IgE-Mediated Wheat Allergy. *Int J Mol Sci* 2024;25(15):8210.
11. Tomsitz D, et al. Sublingual immunotherapy reduces reaction threshold in three patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 2021;76(12):3804-3806.

### Hereditör anjioödemde yılın makaleleri

Doç. Dr. Ebru Özdemir  
Manisa Şehir Hastanesi

#### Once-Daily Oral Berotralstat for Long-Term Prophylaxis of Hereditary Angioedema: The Open-Label Extension of the APeX-2 Randomized Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12(3):733-743.e10. doi:10.1016/j.jaip.2023.12.019

Berotralstat plazma kallikrein inhibitörüdür. 12 yaş ve üstü hastalarda 150 mg/gün oral kullanılmaktadır. EAACI/WAO rehberinde uzun süreli sürekli profilaksiste (USP) birinci basamak tedavi ajanı olarak önerilmektedir (1). Berotralstat ile yapılan APeX-2 faz 3 çalışmasının 1. ve 2. fazında ilacın iyi tolere edildiği, etkinliği ve atak oranlarını azalttığı belirtilmişti. 2024'te APeX-2 çalışmasının açık etiketli faz sonuçları yayınlandı. Açık etiketli yapılan faz 3 kısmına 81 hasta katılmış ve tüm hastalara 150 mg/gün berotralstat verilmiş, 48. haftadan itibaren ilacın uzun süreli güvenliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendirmek amaçlanmış (şekil 1). Birincil olarak advers olaylar değerlendirilmiş, ikincil olarak atak sayısı ve oranı, HAÖ semptomlu gün sayısı, atak tedavi kullanımı, hayat kalitesi ve tedavi memnuniyeti değerlendirilmiştir. En sık advers olay nazofarenjit, ardından üriner enfeksiyon olarak saptanmış. Hiçbir hastada ilaç ilişkili döküntü olmamış. İlaç ilişkili advers olay en sık GIS'de görülmüş. Bütün tedavi gruplarında atak oranı berotralstat tedavisi başladıktan 4 hafta sonra azalmış ve bu etki 96. haftaya kadar devam etmiş. 81 hastanın tümünde ortalama ataksız gün sayısı benzer bulunmuş ve 553.7 gün olarak saptanmış. Ayrıca akut atak için tedavi ihtiyacının 4. haftadan itibaren hızlıca azaldığı saptanmış. Tedavi boyunca hastalar hayat kalitesinde ve tedavi memnuniyetinde düzelme olduğunu ifade etmişler. Ve sonuç olarak uzun süreli bu verilerin daha önce yapılan oral berotralstat çalışma sonuçlarını güçlendirdiği ve oral berotralstatın tip 1 ve tip 2 HAÖ hastaları için etkin ve uygun bir tedavi seçeneği olduğu belirtilmiştir (2).

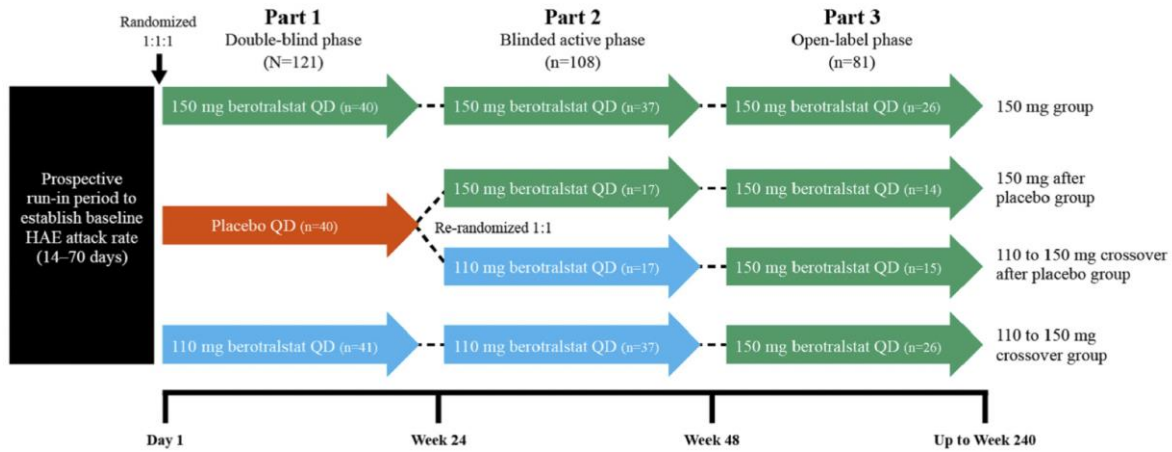


FIGURE 1. APeX-2 phase 3 study design. HAE, Hereditary angioedema; QD, once daily.

#### Efficacy and Safety of Donidalorsen for Hereditary Angioedema. *N Engl J Med.* 2024;391(1):21-31. doi:10.1056/NEJMoa2402478

Donidalorsen; antisens oligonükleotid, sc, prekallikrein messenger RNA'ya bağlanıp ribonükleaz H1 ile parçalanmasını sağlayıp, prekallikrein üretimini azaltır. Donidalorsen ile yapılan bu çok uluslu faz 3, çift kör, randomize çalışmaya; 12 yaş ve üstü, HAÖ tip 1 ve tip 2 hastalar dahil edilmiş. 4 veya 8 haftada bir, 80 mg donidalorsen sc veya plasebo uygulanmış. 1-25. haftalar arasındaki atak oranı (atak sayısı/4



hafta), orta ve ağır şiddette atak insidansı, klinik yanıt (bazale kıyasla atak oranında  $\geq 50\%$ ,  $\geq 70\%$  veya  $\geq 90\%$  azalma olması), akut atak tedavisi gerektiren atak sayısı, ataksız durum değerlendirilmiş. AE-QoL anketi ve AECT uygulanmış. Atak oranında bazale kıyasla 25. haftada 4 hafta grubunda %90, 8 hafta grubunda %83, plasebo grubunda %16 düşüş saptanmış. Atak oranı plaseboya kıyasla 4 hafta grubunda %81, 8 hafta grubunda %55 daha düşük bulunmuş. Plasebo grubunda 4 hastaya kıyasla, 4 hafta grubunda 37 hastada atak oranında %70 ve üzerinde azalma saptanmış. Plasebo grubunda %9'a kıyasla 4 hafta grubunda %53 hastada atak gelişmemiş. Plaseboya kıyasla 4 hafta grubunda orta-ağır atak oranı % 89, akut atak tedavi kullanımı %92 daha düşük saptanmış. AE-QoL anketinde plaseboya kıyasla 4 hafta grubunda anlamlı düzelme saptanmış. AECT'de 4 hafta grubunda %91 hastada, plasebo grubunda %41 hastada iyi kontrol ( $\geq 10$  skor) saptanmış. 4 hafta grubunda 33 hasta, 8 hafta grubunda 14 hasta, plasebo grubunda 18 hasta advers olay belirtmiş. Advers olayların %98'i hafif veya orta şiddetteymiş. 4 hafta grubunda en sık advers olay enjeksiyon yerinde eritem ve baş ağrısı olarak saptanmış. 4 ve 8 hafta gruplarında, adolesan ve erişkin hastaların güvenlik profili benzer bulunmuş. Adolesanlarda hiçbir ciddi advers olay rapor edilmemiş ve saptanan advers olaylar da tedavi ile ilişkili olarak düşünülmemiş. Sonuç olarak donidalorsenin 4 veya 8 haftada bir 80 mg uygulanması ile atak oranının belirgin düştüğü, 4 haftada bir uygulanması ile hayat kalitesinin de arttığı gösterilmiş (3).

**The real life experience goes on: update after 4 years on the first cohort treated with lanadelumab at our center. *Front Immunol.* 2024;15:1405317. Published 2024 May 10. doi:10.3389/fimmu.2024.1405317**

Lanadelumab HAÖ ataklarının profilaksisi için ABD ve Avrupa Birliği'nde onaylanan plazma kallikrein monoklonal antikordur. Şubat 2019'dan itibaren Almanya'da, 12 yaş ve üstü hastalarda, uzun süreli profilakside, 300 mg/2 hft dozunda (semptom yoksa tedavi aralığı uzatılabilir), sc kullanılabilir hale gelmiştir. Bu çalışmaya Şubat 2019-Nisan 2020 arasında, lanadelumab ile USP tedavisi başlanan 30 HAÖ ve 4 edinsel AÖ hastası dahil edilmiş. Lanadelumab başladıktan sonraki 4 yıl boyunca hastaların enjeksiyon aralıkları, atakları, tedavi memnuniyeti, hastalık kontrolü (AECT), hayat kalitesi (AE-QoL), atak tetikleyicileri, kısa süreli profilaksi kullanımları değerlendirilmiş. Ortalama enjeksiyon aralığı 33 (14-90) gün olarak saptanmış.  $50 \pm 5$  ay lanadelumab tedavisi boyunca yıllık atak oranında HAÖ hastalarında 2'den 0.620'ye, edinsel AÖ hastalarında 6'dan 1.56'ya olmak üzere gerileme saptanmış. Mevcut tedavi aralığına geçildikten sonraki yıllık atak oranı HAÖ hastalarında 0.254, edinsel AÖ hastalarında 0.925 olarak saptanmış. 4 HAÖ ve 1 edinsel AÖ hastasında lanadelumab başladıktan itibaren atak hiç olmamış. Mevcut tedavi aralığına geçildikten sonra ise 23 hastada atak hiç olmamış. Ataksız geçen en uzun ortalama süre HAÖ hastalarında 24 ay, edinsel AÖ hastalarında 16 ay olarak saptanmış. Ağustos-Kasım 2023'te AECT ve AE-QoL anketi ile hastalar tekrar değerlendirilmiş ve tüm hastalarda iyi kontrol saptanmış (AECT skor  $\geq 10$ ). AE-QoL anket skorunda azalma saptanmış. Lanadelumab tüm hastalar tarafından iyi tolere edilmiş. Enjeksiyon yerinde 4 hasta yanma, 1 hasta kaşıntı ifade etmiş. Edinsel AÖ olan 1 hasta enjeksiyon sonrasında, bazen 2-3 gün grip benzeri semptomlar olduğunu belirtmiş. Lanadelumab başladıktan sonra 22 hastada kısa süreli profilaksi (KSP) kullanılmadan toplam 147 medikal işlem (diş çekimi, dental implant, entübasyon, gastroskopi...) uygulanmış. Yapılan 146 işlemde lanadelumab ile USP altında, ek KSP kullanılmadan, AÖ atağı olmamış. KSP kullanılmadan 4 diş çekimi yapılan 1 hastada ağız ve boyunda şişme olmuş. Hastaların tedavi memnuniyeti değerlendirildiğinde bir hasta dışında tüm hastalar çok memnunum ya da memnunum şeklinde cevap vermiş (4).



### Kaynaklar:

1. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022;77(7):1961-1990.doi:10.1111/all.15214
2. Kiani-Alikhan S, Gower R, Craig T, et al. Once-Daily Oral Berotralstat for Long-Term Prophylaxis of Hereditary Angioedema: The Open-Label Extension of the APeX-2 Randomized Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(3):733-743.e10. doi:10.1016/j.jaip.2023.12.019
3. Riedl MA, Tachdjian R, Lumry WR, et al. Efficacy and Safety of Donidalorsen for Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2024;391(1):21-31. doi:10.1056/NEJMoa2402478
4. Buttgerit T, Vera Ayala C, Aykanat S, et al. The real life experience goes on: update after 4 years on the first cohort treated with lanadelumab at our center. *Front Immunol*. 2024;15:1405317. Published 2024 May 10. doi:10.3389/fimmu.2024.1405317

## **A practical approach to the differential diagnosis of angioedema**

Prof. Dr. Emek Kocatürk Göncü

Institute of Allergology, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Differentiating between bradykinin-mediated and mast cell-mediated angioedema is crucial in the evaluation of recurrent and persistent facial swelling. This presentation highlights the clinical and pathophysiological distinctions between these two mechanisms, offering a structured diagnostic approach to identify their underlying causes. The session will also examine the role of mast cell-mediated angioedema in chronic spontaneous urticaria, debating whether it represents a distinct subtype or merely a related manifestation of the disease.

Additionally, the talk will address pseudoangioedema conditions, such as Melkersson-Rosenthal syndrome, hypothyroidism-related myxedema, and other mimickers, which often complicate the diagnostic process. The unique clinical presentations and diagnostic clues will be discussed. By integrating insights into both true and pseudoangioedema, attendees will be equipped to distinguish benign or transient conditions from potentially life-threatening scenarios and to tailor their diagnostic and therapeutic approaches effectively.

## Nazal poliposiz patolojisine yeni bakış açıları IgE ve süperantijenleri rolü

Doç. Dr. Emel Atayık,  
Konya Şehir Hastanesi, Allerji ve Klinik İmmünoloji Departmanı

### Nazal polip tanımı

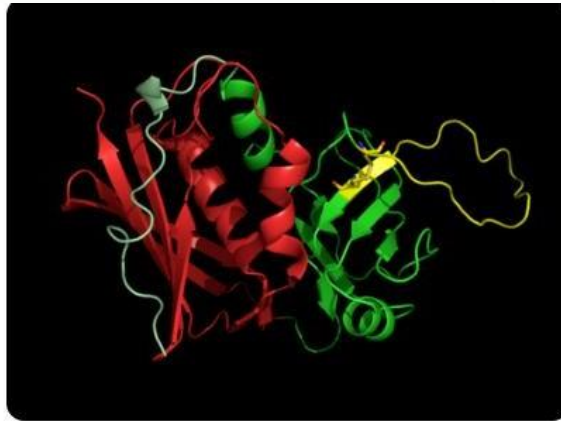
Nazal polipler nazal kavite veya paranasal sinüslerde oluşan anormal gri parlak inflamatuvar kitlelerdir. Orta nazal metaeus, orta konkanın ve sinüslerin mukozal kaplamalarından ödemli, yarı saydam kitleler gelişerek ve nazal boşluklarına doğru prolapsus yaparlar.

Polipler nazal spekulum, rinoskop yada kitlece büyük olanlar doğrudan çıplak gözle görülebilirler ve karakteristik görünümleri ile tanınırlar. Yine paranasal sinüs BT de tanı koymada oldukça faydalıdır. Nazal polip aslında dünyada özellikle kronik rinosinüzitle birlikte olduğu zaman dünya nüfusunun önemli bir kısmını etkilemekte aynı zamanda ciddi morbidite ve hastalığın yönetiminde yüksek maliyetlere ulaşabilmektedir. Tüm toplumda yapılan çalışmalarda değişik veriler olmakla birlikte görülme sıklığının %1-5 olduğu tahmin edilmektedir.

Büyük ve yaygın polipler nazal havayolu konjesyon yada blokajına, yoğun akıntıya ve anosmiye yol açmaktadır. Farklı tedavi seçenekleri olmakla beraber hem medikal hem de cerrahi uygulamalarla bile tamamen kür şansı düşük, nüks sıktır. Bu nedenle altta yatan patogenezi mekanizmlara oldukça önem kazanmaktadır. Bu hastalıkta patogenezi belirleyen mekanizmalar hala net anlaşılır değildir. Patogenezi bariyer bütünlüğünün kaybı, antimikrobiyal ajanların azalmış ekspresyonu, fungus ve bakteriyel kolonizasyonları neden olduğu kronik inflamasyonda ön plana çıkmaktadır. Nazal polipli hastalarda kronik inflamasyonun gelişmesinde anahtar olan IL- 5, TSLP, CCL11 gibi bir çok inflamatuvar sitokin, kemokinlerin artmış ekspresyonu yanıtın başlatılması ve sürdürülmesini neden olur. Eozinofili, mast hücreleri ve grup 2 innate lenfoid hücre ve lenfositler gibi immün sistemde yer alan bileşenleri yönlendirerek nazal polipte kronik inflamatuvar yanıtı neden olurlar. Hem TH1 hem de TH2 sitokinler, atopik durumdan bağımsız olarak polip dokusunda upregüasyonu nedeniyle yanıt TH2'ye doğru eğilir. Bu sunumda özellikle patogenezi son yıllarda öne çıkan süperantijenler ve immünglobülin E aracılı mekanizmalardan bahsedilmesi planlandı.

### Nazal polip patogenezi süperantijenler

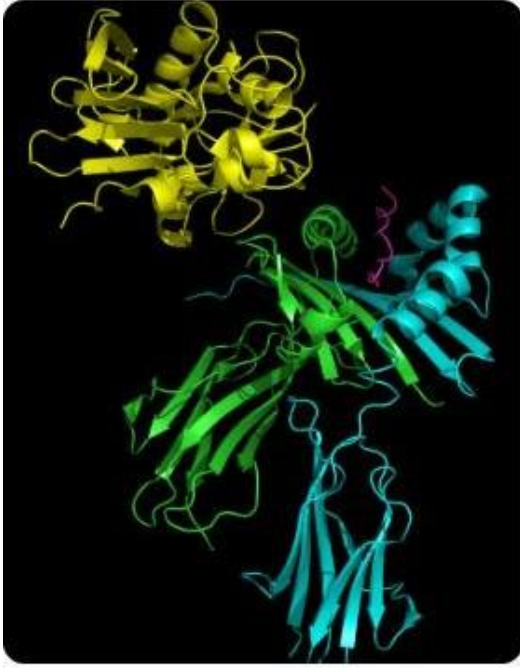
Süperantijenler (SAG'ler) immün sistemin aşırı aktivasyonuna neden olan bir antijen sınıfıdır. Spesifik olarak, T hücrelerinin nonspesifik aktivasyonuna neden olarak bu hücrelerin poliklonal aktivasyonuna bu aşırı sitokin salınımına yol açar. SAG'ler patojenik virüs ve bakteriler tarafından genellikle immün sisteme karşı mekanizmasına karşı üretilirler. Vücuttaki T hücrelerinin %0,0001-0,001'inin aktive edildiği normal antijen kaynaklı T hücreleri tepkisiyle karşılaştırıldığında, bu SAG'ler vücudun T hücrelerinin %20'sine kadar aktive etme kapasitesine sahiptir. SAG'ler bakteriler tarafından hücre içinde üretilir ve enfeksiyonu takiben matür hücre dışı toksinler olarak salınır.



SEB , a typical bacterial superantigen (PDB: 3SEB). The  $\beta$ -grasp domain is shown in red, the  $\beta$ -barrel in green, the " disulfide loop " in yellow.



SAG'ler molekülün HLA-DQ formunu tercih eder.  $\alpha$  zincirine bağlanma SAG'yi TCR ile koordine olacak uygun konuma yerleştirir. Daha az yaygın olarak SAG'ler, üç SAG kalıntısı ile HLA-DR  $\beta$  zincirinin yüksek oranda korunmuş bir bölgesi arasındaki polimorfik MHC sınıf II  $\beta$  zincirine bağlanır. Birçok stafilocok SAG'si,  $\alpha$  ve  $\beta$  zincirlerine bağlanarak MHC moleküllerini çapraz bağlama yeteneğine sahiptir. Bu mekanizma, antijen sunan hücrelerde sitokinlerin ekspresyonunu ve salınmasını uyarır, ayrıca hücrenin T hücrelerine daha etkili bir şekilde bağlanmasına ve aktive etmesine izin veren ortak uyarıcı moleküllerin üretimini indükler. SPMEZ-2 bugüne kadar keşfedilen en güçlü SAG'dır



SEC3 (yellow) complexed with an MHC class II molecule (green and cyan). SAGs bind adjacent to the antigen presentation cleft (purple) in MHC-II.

#### SAG'lerin doğrudan etkileri

Antijen sunan hücrelerin ve T hücrelerinin SAG uyarımı, esas olarak inflamatuvar olan ve Th1 hücrelerinin etkisine odaklanan bir yanıt ortaya çıkarır. Ana ürünlerden bazıları IL-1, IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , interferon gama (IFN- $\gamma$ ), makrofaj inflamatuvar protein 1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ), MIP-1 $\beta$  ve monosit kemoattractan protein 1 (MCP) 'dir. -1)dir. Sitokinlerin (özellikle TNF- $\alpha$ ) aşırı ve uygunsuz salınımı vücuda aşırı yük bindirir ve deri döküntülerine, ateşe hatta çoklu organ yetmezliğine, komaya ve ölüme yol açabilir. Aktive edilmiş T hücrelerinin silinmesi veya anerjisi enfeksiyonu takip eder. Bu, toksine uzun süreli maruz kalma sonucu IL-4 ve IL-10'un üretilmesinden kaynaklanır. IL-4 ve IL-10, APC'lerin yüzeyinde IFN-gamma, MHC Sınıf II ve yardımcı uyarıcı moleküllerin üretimini negatif yönde düzenler. Bu etkiler, antijenik uyarıya yanıt vermeyen hafıza hücreleri üretir. SAG'ye uzun süreli maruz kalması INF- $\alpha$  aşırı artışına neden olur. Bu sitokin otoimmünitenin indüksiyonu ile yakından ilişkilidir ve otoimmün hastalık olan Kawasaki hastalığının SAG enfeksiyonundan kaynaklandığı bilinmektedir. T hücrelerinde SAG'nin aktivasyonu, B hücrelerinde IgG, IgM ve IgE'ye izotip değişimini aktive eden CD40 ligandının üretimine yol açar.

Nazal kavitede aerobik ve anaerobik bakterilerden oluşan çeşitli bir floranın vardır, gram negatif organizmalar Moraxella catarrhalis, Haemophilus influenzae, Prevotella spp, Enterobacter spp, Gram pozitif organizmalar arasında streptokoklar, koagülaz negatif stafilocoklar ve Staphylococcus aureus

bulunur. Özellikle S aureus'un nazal polipozisinin gelişimi ve modifikasyonuna önemli katkıda bulunan bir faktör olduğu düşünülmektedir. 2001 yılında Bachert ve meslektaşları, bakteriyel SAg'lerin nazal poliplerin patofizyolojisinde hastalık gelişimde olası bir rol oynayabileceğini öne süren ilk makaleyi yayınlamıştır. S. aureus, toplumda (muhtemelen %20) nazal mukozada yaygın olarak bulunur, ancak kolonizasyon oranları özellikle kronik sinüzitle birlikte olan nazal poliposizde %60'ın üzerine çıkar. Nazal mukozanın S Aureus gibi toksijenik suşlarla kolonizasyonu, NP'te eozinofilik-lenfositik inflamatuvar yanıtı tetikleyen süperantijenik özelliklere sahip ekzotoksinler üretebilir.

### **İmmünglobülin E**

IgE alerjik hastalıklarda rolü oldukça anlaşılmiş bir immünglobülinidir. IgE sensitizasyonun ardından mast hücre ve bazofilik lökositlerin üzerindeki reseptörlerine bağlanarak Tip -1 aracılı sensitizasyonda ana rol aynar. Spesifik alerjene maruziyet sonrası mast hücrelerine çapraz bağlanarak çoklu inflamatuvar mediyatörlerin salınımını tetikler. Ayrıca IgE mononükleer hücrelere ve dendritik hücrelere (DC'ler) bağlanır. Membrana bağlı bu IgE'ler hücrelerin konak savunma mekanizmalarının düzenlenmesinde önemli görünmektedir (örneğin, bir solunum virüsüne maruz kaldığında IFN- $\alpha$  üretimi), bu da virüs-konak savunmasında önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

IgE, AR, anafilaksi, gıda alerjisi ve alerjik astımda tip I aşırı duyarlılıklardaki rolüyle iyi bilinir. Antijenlere maruz kaldıklarında alerjik reaksiyon geliştirme eğilimi olan kişiler, duyarlılık sırasında başlangıçta antijene özgü IgE üretirler. Bu aşamada, IgE klinik semptomları olmayan antijenlere karşı üretilir. DC'ler antijenleri, antijene özgü TH2 hücrelerine farklılaşan naif T hücrelerine sunar. Antijene özgü TH2 hücreleri, antijene özgü TH2 ve B hücrelerinin bir hafıza havuzunu oluşturarak yüksek düzeyde antijene özgü IgE antikorları üretmek için B hücrelerinin aktivasyonunda ve izotip değiştirmesinde işbirliği yapar. IgE'nin dolaşma salınmasının ardından, efektör hücrelerdeki IgE reseptörlerine bağlanır. Antijenle yeni bir karşılaşmada (provokasyonun akut fazı), IgE çeşitli hücrelerdeki (örneğin, mast hücreleri, bazofiller, DC'ler, monositler ve düz kas hücreleri) yüksek afiniteli IgE reseptörünün (Fc $\epsilon$ RI) antijen çapraz bağlanmasına aracılık eder. Mast hücreleri ve bazofiller tarafından medyatörlerin salınması, alerjinin klasik semptomlarını tetikler (burun tıkanıklığı, hırıltı, hapşırma, burun akıntısı, vb.).

Geç faz reaksiyonları kısmen IgE ile kolaylaştırılmış antijen sunumuna ve lokal dokularda mast hücresinden türetilen medyatörlerin varlığına bağlıdır. Bu reaksiyonlar, hafıza alerjenine özgü TH2 hücrelerinin DC'ler ve B hücreleri tarafından aktive edilmesinden sonra meydana gelir. Aktive edilmiş alerjene özgü TH2 hücreleri ve mast hücreleri, inflamatuvar hücrelerin (örn. eozinofiller, hafıza TH2 hücreleri, nötrofiller ve bazofiller) infiltrasyonunu ve aktivasyonunu yönlendiren farklı mediatörler, sitokinler ve kemokinler üretir. Bunu tip 2 (T2) sitokinlerinin salınımı izler ve daha sonraki hastalığa özgü patolojiyle (örn. eozinofil alımı, lokal IgE üretimi, mukus üretimi ve epitel bariyer bozulması) ilişkilidir. Geç faz, spesifik bir antijene tekrarlayan maruziyet ve bunun sonucunda oluşan eozinofilik inflamasyon ve artan IgE üretimiyle indüklenen kronik bir yanıtta dönüşebilir.

Total IgE konsantrasyonu nazal polip dokusunda sağlıklı nazal dokuya kıyasla önemli ölçüde daha yüksektir. Total ve spesifik IgE seviyeleri nazal poliplerdeki eozinofilik infiltrasyonla korelasyon gösterir, bu da IgE'nin T2 inflamasyonuna aracılık ettiğini gösterir (mast hücreleri üzerindeki IgE hücreleri degranüle eder, bu da eozinofilleri çekmek için IL-5 dahil mediatörleri serbest bırakır). Nazal polip dokusundaki IgE lokal olarak üretilir, poliklonaldır, birçok farklı B hücre klonundan türetilir

Nazal poliposizde mikrobiyal toksinler bir SAg olarak hareket etmenin yanı sıra tipik alerjenler gibi hareket etme potansiyeline sahiptir. Nazal polip hastaları üzerinde yapılan çalışmalar, SAg'lerin lokal IgE üretimi için bir tetikleyici olabileceğini öne sürmüştür. Bu çalışmalar, lokal olarak üretilen IgE'ye karşı stafilokok toksin spesifik IgE antikorlarının varlığı ile eozinofili arasında bir korelasyon olduğunu

göstermiştir. Yapılan çalışmalarda CRS/NP'si olan hastaların %50'sinin polip dokusunda S. aureus toksinlerine (SEA ve SEB) karşı spesifik IgE gösterilmiş olup, bu durumu poliklonal bir IgE oluşumuna bağlanmaktadır. Ayrıca SAg-spesifik IgE-pozitif polip örnekleri, kontroller ve SAg-negatif poliplerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek eozinofil sayıları, ECP'ler, IL-5, eotaksin ve Cys-lökotrienler gösterilmiştir. Bu çalışmada, insan nazal polip dokusunda eozinofilik inflamasyona karşı toplam ve spesifik IgE konsantrasyonu arasında pozitif bir korelasyon olduğu bu durumda bu, atopi ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. SAg pozitif polip hastalarında astım ve aspirin intoleransı prevalansı daha yüksek olduğu bu da hem lokal hem de sistemik bir yanıtı desteklemektedir.

Özetle Kronik SAg maruziyetiyle tekrarlayan geleneksel IgE yanıtı, geç alerjik yanıtın karakteristiği olan eozinofilik infiltrasyonu tetiklemektedir. SAg'lerin B hücreleri üzerindeki etkileri ile çeşitli antijenlere karşı poliklonal bir IgE yanıtını teşvik ederek bu mekanizmayı daha da desteklemektedirler. Poliklonal IgE yanıtı polip örneklerinin yaklaşık %50'sinde ve eş zamanlı astımı olan polip hastalarından elde edilen dokuların %60'ından fazlasında SAE A ve/veya B'ye karşı spesifik IgE antikorlarının bulunmasının inhalan alerjenlere ve mantarlara karşı yüksek toplam IgE ve spesifik IgE oluşumuyla bağlantılı olduğunu gösterilmiştir. SAg'lerin Antijen sunan ve epitel hücreleri üzerindeki etkileri de inflamatuvar yanıtı daha da arttırmaktadır. Yine de bu SAg hipotezini destekleyen veriler yaklaşık nazal polipozisli hastaların patogenezinde ,en iyi ihtimalle %50'sini açıklamaktadır.



## Alerjen İmmünoterapide Sistemik Reaksiyonda Tedaviye Devam Edelim Alerjen İmmünoterapi Sırasında Sistemik Reaksiyonlarda Yönetim ve Devam Kararları

Prof. Dr. Emine Vezir

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

### Özet:

Alerjen İmmünoterapi (AİT), alerjik hastalıkların tedavisinde semptom kontrolü ve hastalık modifikasyonu sağlayan etkili bir yöntemdir. Ancak, AİT sırasında ortaya çıkabilen sistemik reaksiyonlar, hem hasta güvenliği hem de tedaviye devam stratejileri açısından önemli bir zorluk teşkil etmektedir. Bu nedenle, reaksiyon risklerinin azaltılması ve yönetim süreçlerinin optimize edilmesi, AİT'in klinik başarısında kritik bir rol oynamaktadır.

Sistemik reaksiyonların önlenmesinde, risk faktörlerinin dikkatlice değerlendirilmesi ve yönetilmesi önemlidir. Bu kapsamda eşlik eden hastalıkların, kontrol altında olması, tedavi öncesi kapsamlı hasta değerlendirilmesi ve premedikasyon uygulamaları önem taşır. Antihistaminikler, lökotrien reseptör antagonistleri ve oral kortikosteroidler gibi premedikasyonların klinik çalışmalarda sistemik reaksiyon oranını azalttığı gösterilmiştir. Ancak, geniş çaplı gözlemsel çalışmalarda bu etkinin sınırlı olduğu rapor edilmiştir.

Omalizumab, özellikle yüksek riskli hastalarda ve hızlandırılmış immünoterapi protokollerinde (rush ve cluster) sistemik reaksiyonların sıklığını ve şiddetini azaltmada önemli bir biyolojik ajan olarak öne çıkmaktadır. Mast hücreleri ile bazofillerin aktivasyonunu azaltması sayesinde, AİT'in güvenliğini ve etkinliğini iyileştirdiği çeşitli çalışmalarda kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, venom immünoterapi sırasında omalizumabın kullanımı üzerine rehber önerileri, bu stratejinin potansiyel faydalarını ve klinik uygulanabilirliğini desteklemektedir.

Sistemik reaksiyonların ortaya çıkması durumunda, öncelikle akut müdahale sağlanmalı ve sonraki aşamada reaksiyonun nedenleri detaylı bir şekilde analiz edilmelidir. Risk faktörleri modifiye edilerek tedaviye devam kararı, reaksiyonun şiddeti ve hastanın genel durumu göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir. Hafif ve orta şiddetli reaksiyonlarda doz azaltımı ve premedikasyonlar genellikle yeterli olurken, tekrarlayan ve şiddetli reaksiyonlarda biyolojik ajanlarla desteklenen tedavi yaklaşımları değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak; allerjen immünoterapisi alerjik hastalıkların doğal seyrini değiştiren etkili bir tedavi yöntemidir. Sistemik reaksiyonlar, dikkatli yönetim ve protokollere uyumla kontrol altına alınabilir. Tedaviyi kesmek yerine, risk azaltma stratejileri ve bireyselleştirilmiş yaklaşımlarla immünoterapiyi güvenle sürdürmek mümkündür.

### Kaynaklar:

1. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide 2020.
2. Durham et al. Nature reviews. 2023
3. Zemelka-Wiacek et al. Hot topics in allergen immunotherapy, 2023: Current status and future perspective. Allergy. 2023
4. WAO, 2024
5. Bernstein and Ebstein. J Allergy Clin Immunol, 2022
6. L. Wang et al. / Ann Allergy Asthma Immunol 127 (2021)
7. Zhang et al. Int Forum Allergy Rhinol. 2023;1-13.

## Anafilaksi Şiddeti Tedaviyi Değiştirir mi? Grade 1-2 Hasta Tedavisi ve Takibi Olgu Sunumları

Dr. Emircan Erecan

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

### Olgu 1:

• 28 yaşında kadın hasta, öğretmen olup aktif olarak çalışıyor. Aydın'da yaşıyor. Evli ve 1 çocuk sahibi. Bilinen tanı bir hastalığı bulunmuyor. Acil servise kaşıntı ve yaygın kızarıklık şikayetleri ile başvurusu var. Alınan anamnezinde epigastrik ağrı ve retrosternal yanma ile 3 gün önce dahiliye başvurusu var. Bu vizitte lansaprazol 30 mg oral 1\*1 reçete edilmiş ve bu ilaçtan tek doz tablet kullanımı var. Yakınmaları 4 saat sonra başlamış. Soygeçmişinde annede alerjik astım dışında bir özellik yok. Acil serviste: feniramin 1\*1 amp + deksametazon amp 1\*1 enjekte edilip alerji polikliniğine konsülte edilmiş. Müşahade dosyası incelendi, vitalleri TA: 110/70 mmHg, nabız: 86 atım/dk, SPO<sub>2</sub>: 98 % olarak ölçüldü. Fizik Muayenesinde solunum sistemi muayenesi: doğal, batin muayenesi: doğal, cilt muayenesi: yaygın ürtiker ile uyumluydu. Hastaya önerilerimiz, triptaz bakılması için sarı tüpe kan alınıp santrifüj edilmesi ve 4-6 sa müşahadede takibinden sonra alerji poliklinik kontrolü oldu.

### Olgu 2:

• 33 yaşında erkek hasta, mühendis olup aktif olarak çalışıyor ve Muğla'da yaşıyor. Medeni durumu bekar olan, özgeçmişinde major depresyon ve kronik gastrit tanıları bulunan hasta, boyunda yaygın deri döküntüleri, kızarıklık, kaşıntı ve burun akıntısı şikayetleri ile kliniğimize başvuruyor. Alınan *anamnezinde*, iç sıkıntısı, karamsarlık ve iştahsızlık şikayetleri ile 1 hafta önce psikiyatri kliniği başvurusu olduğu görülüyor. 1 yıldır diazepam (5mg/gün) kullanmakta olan hastaya son kontrolde, essitalopram (10 mg/gün) eklenmiş. Kronik gastrit için ise pantoprazol (40mg/gün) 5 yıldır kullanmaktaymış. Şikayetlerinin yeni eklenen ilaç sonrası başladığı anlaşılan hastanın fizik muayenesinde, baş boyun muayenesi: tonsiller hiperemik, kardiyovasküler sistem muayenesi: doğal, TA: 120/70 mmHg, nabız: 76 a/dk, solunum sistemi muayenesi: doğal, batin muayenesi: doğal, cilt muayenesi: yaygın ürtiker ile uyumluydu. Hastaya önerilerimiz şüpheli ilacın kesilmesi için psikiyatri konsültasyonu, betametazon 1 ampul IM ve bilastin 20 mg tb 1\*1 şeklinde oldu.

### Olgu 3:

• 59 yaşında kadın hasta, ev hanımı ve Aydın'da yaşıyor. Evli ve 3 çocuk sahibi hastamızın anamnezinde katarakt için fakoemülsiyon cerrahisi yapılıyor. Laringeal maske hava yolu (LMA) yerleştirilmiş ve uyutulmuş. Uyandırma için cerrahi örtüler açıldığında gövdesinde yaygın eritematöz lezyonlar görülmüş. Hastanın TA: 55/30 mmHg, nabız: 45 at/dk olarak ölçülmüş. Ardışık olarak adrenalin 0,5 mg ve atropin 0,5 mg 2 kez enjekte ediliyor. Dirençli hipotansiyon ve bradikardi ve O<sub>2</sub> saturasyonunda düşüş devamlılık arz etmesi üzerine anafilaktik şok olarak değerlendirilip, endotrakeal entübasyon yapılıyor. Adrenalin infüzyonu, deksametazon, feniramin, dopamin, sıvı yüklemesi, arteriyel ve santral venöz kateterizasyon uygulanan hastanın 90 dakika sonunda bilinci açılıyor ve hemodinamisi stabilleşen hasta anestezi reanimasyon yoğun bakım ünitesine transfer ediliyor. Ameliyat sonrasında cerrahi ekipten öğrenildiği kadarıyla profilaktik olarak intrakameral sefuroksim enjeksiyonu uygulanmış. 6 saat sonra ekstübe edilen hasta, göz hastalıkları servisine devredilmiş ve taburculuğunda Alerji-İmmünoloji polikliniğine yönlendirildi

## OMICs Teknolojilerinin Allerji Rehberlerindeki Yeri

Prof.Dr. Esra Birben  
Hacettepe Üniversitesi

Omiks (multi-omik olarak da bilinir) terimi, biyoloji alanıyla ilgili bir dizi molekülü karakterize etmek için yüksek verimli teknolojinin kullanımını ifade eder ve bu teknolojiler genom (DNA), transkriptom (RNA), proteom (proteinler), metabolom (metabolitler), mikrobiyom (mikrobiyota) ve eksozom (maruz kalmalar) dahil olmak üzere çeşitli "-om"ları kapsayacak şekilde genişlemiştir.

Omiks tabanlı araştırmalar; 1-Hastalık alt tiplerini ayırt etmek, 2-Patolojik mediatörleri tanımlamak, 3-Biyobelirteçleri tanımlamak, 4-Hastanın tedaviye yanıtını tahmin edebilmek ve 5-Hastalık kontrolünün izlenmesi amacıyla gerçekleştirilmektedir.

Kişiselleştirilmiş tıp, hastalığın kökenini, patogenezini, ilerleyişini ve tedavisini incelemeye yönelik olup, o birey için en uygun tedavi seçeneğini belirlemek amacıyla bireye özgü bilgileri (örneğin genomu veya transkriptomu) kullanan bir yaklaşımdır. Multiomik veriler kullanılarak allerji endotiplerinin klinik ve demografik bilgilerle birlikte tanımlanması, moleküler verilere dayalı etkili kişiselleştirilmiş tedaviler oluşturan en umut verici yaklaşımlardan birini sunmaktadır.

Her ne kadar tek omik verilerini incelenmesiyle allerji ve immünolojiye dair önemli bilgiler elde edilmiş olsa da, günümüzde birden fazla hiyerarşik düzeyde omik verinin entegrasyonunun, allerji patobiyolojisine ilişkin en eksiksiz biyolojik yaklaşımı sağlama potansiyeline sahip olduğu görüşü giderek önem kazanmaktadır. Omik çalışmalarından elde edilen veriler, biyobelirteçler (tek bir gen, transkript, epigenetik modifikasyon, protein, metabolit, bakteri veya hastalıkla ilişkili maruz kalma) veya moleküler imzalar (birçok biyobelirtecin birleşimi) veya ağların (birçok imzanın karmaşık bir haritalaması) belirlenmesi açısından analiz edilebilmektedirler. Bu tür analizler sonucu elde edilen veriler teşhis yaklaşımlarına rehberlik edebilecek ve her hastanın bireysel ihtiyaçlarına göre uyarlanmış terapötik hedefleri belirleyebilecek, böylece çeşitli allerji endotipleri için kişiselleştirilmiş ilaç sağlanabilecek ve allerjisi olmayan ve tedaviye ihtiyaç duymayanları ayırt edebilecek yaklaşımların geliştirilmesini sağlama kapasitededir. Spesifik, hassas ve güvenilir biyobelirteçler, uygun hasta için uygun tedavinin seçilmesi ve hassas ilacın sağlanması açısından kritik öneme sahiptir.

Sistem biyolojisi ve bütünleştirici omikler, "interaktom" olarak da bilinen bir organizmanın patofizyolojisini açıklamak için -om'lar arasındaki etkileşimleri incelemek için ileri biyoinformatiğin ve karmaşık hesaplamalı yaklaşımların kullanımını ifade eden 2 terimdir. "Yaşayan sistemleri anlamaya yönelik bir yaklaşım" olarak tanımlanan sistem biyolojisi sistem tarafından ortaya konulan karmaşık fenotiplere ilişkin daha kapsamlı bir anlayış geliştirmek için çeşitli yüksek boyutlu etkileşim türlerini modellemeye odaklanmaktadır. Sistem yaklaşımlarının hedefleri arasında, hastalığın başlangıcı, hastalığa bağlı bozulmalar ve hastalığa müdahale veya biyobelirteç gelişimi için hedeflenebilecek anahtar noktalar hakkında bütünsel yaklaşımlar sağlamak için sistem çapındaki verilerin entegrasyonunu yer almaktadır. Sistem biyolojisi yaklaşımlarının kullanılması ideal keşif sürecini hızlandırmaktadır ve bu yaklaşımda çok merkezli kohortlar derinlemesine fenotiplendirilmeli ve uzun süre takip edilmeli, omik ve nonomik verileri zaman içinde iyi karakterize edilmiş kohortlardan üretilmelidir. Sistem biyolojisi, sistemleri bütünsel olarak modellemek için kullanılır ve prognostik biyobelirteçler ve yüksek verimli hedefler belirlenir. Teşhis ve tedavi için biyobelirteç adayları kapsamlı bir şekilde klinik deneylerle test edilir ve onaylanır. Ortaya çıkan biyobelirteçler ve tedaviler, hastaların daha iyi tedavisine ve kişiselleştirilmiş tıbbı katkıda bulunur.

Allerjik Hastalıklarla ilişkili rehberlerde "omik" kelimesi tarandığında bir sonuç alınmasada, yani rehberlerde omik kelimesine ya da çalışmalarına direkt olarak yer verilmese de tedavi rejimini belirlemek için hastalık endotiplerinin belirlenebilmesi, ilaç ve immünoterapi yanıtlarının belirlenmesi, tedavi yanıtlarının takibi, teşhis ve tedavi için biyobelirteç adaylarının belirlenmesi için omiks



çalışmalarından elde edilen veriler kullanılmaktadır. Bu çalışmalardan elde edilen veriler ışığında rehberler güncellenerek, kişiselleştirilmiş tıbbı yönelik yaklaşımlar rehberlerde yerini almaya başlamıştır. Aşağıda rehberlerin hazırlanmasına katkı sağlayan omik ait çalışmalarına örnekler sunulmaktadır.

Örneğin çok merkezli bir çalışmada araştırmacılar, çift kör, plasebo kontrollü gıda yüklemesi uygulanan fıstık alerjisi olan çocuklarda periferik kan transkriptomiklerinin incelenmesi ile yer fıstığına karşı alerjik reaksiyonlar sırasında kan ekspresyon düzeylerinde değişiklik olan 6 geni tanımladılar. Bir başka çalışmada araştırmacılar bütünlendirici ağlar ve nedensel aracılık analizlerine periferik kandaki CD4+ lenfosit metilasyonundan elde edilen epigenomikleri de entegre ederek, metilasyon lokusları ile yer fıstığı alerjik reaksiyonlarının şiddeti arasındaki ilişkilere aracılık eden gen ifade profillerini tanımlamışlardır. Benzerlik ağı füzyonu ve ortak kümeleme yaklaşımı kan, balgam ve epitelyal fırçalamalar ve biyopsilerden elde edilen transkriptomların, kan ve balgamdan elde edilen proteom ve verilen nefesten havasından elde edilen metabolom verilerinin hiyerarşik kümeleme ve topolojik analizi sonucu astım parmak izlerinin tanımlanmış olduğu Avrupa U-BIOPRED projesi kapsamında ek omics verilerini entegre edecek şekilde genişletilmektedir.

Proteom ve metabolom, (1) hem genetiğin hem de çevrenin sentezini yansıtan ve (2) kolayca harekete geçirilebilen molekül türlerini içeren, bilgilendirici omiklerdir. Proteomik, biyolojik bir numunedeki proteinlerin ekspresyon seviyeleri, translasyon sonrası modifikasyonları ve etkileşimleri de dahil olmak üzere geniş ölçekli ölçümlerine odaklanır. Fosforilasyon veya glikozilasyon gibi translasyon sonrası modifikasyonların proteomik analizleri, astım ve diğer alerjik hastalıklarda meydana gelen proteinlerin fonksiyonel değişiklikleri hakkında ipuçları sağlayabilir. Metabolomik, genetik ve çevresel etkileşimlerin "net sonuçlarını" yansıtan, biyolojik durumun en entegre profilini sağlayan bir omik yaklaşımıdır. Alerjiyle ilişkili metabolitleri tanımlamaya yönelik araştırmalar henüz yeni başlıyor olsa da idrar, plazma ve dışkıdaki metabolitlerin tümü, bağırsak sfingolipidleri, plazma ve diyetdeki çoklu doymamış yağ asitleri ve folat metabolitleri hepsi alerjik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Alerjik hastalıkları incelemek için çoklu metabolomların kullanılması, özellikle gıda alerjilerinde dışkı metabolomu yoluyla gıda sindirimini ve plazma/serum metabolomları yoluyla dolaşımdaki müteakip sistemik etkilerin incelenmesi sürece biyolojik bir bakış açısı sağlayarak çığır açıcı keşifler için potansiyel oluşturan spesifik bir alan yaratmaktadır. Hem proteomik hem de metabolomik, bağışıklık tepkileri, iltihaplanma ve hava yolunun yeniden şekillenmesinde rol oynayanlar dahil olmak üzere astım ve alerjik hastalıklarla doğrudan ilgili olan spesifik proteinleri/metabolik imzaları belirleyebilmektedir. TH2, TH1 ve TH17 inflamasyonunu yansıtan steroidogenez ve inflamatuvar sitokin profillerinin belirlenmesi, astım endotiplerini ayırt etmek için kritik olabilecek protein ve metabolitlerin belirlenmesini sağlar.

AİT etkili (n =33) ve etkisiz (n = 10) gruptaki hastalardan tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum örnekleri toplanıp metabolomik yapılmış ve bu çalışma sonucunda L-Tirozin, etkili hastalarda yüksek ve etkisiz hastalarda düşük bulunuşu nedeniyle potansiyel bir biyobelirteç olabilme potansiyeline sahip olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca alerjik rinitli hastalarda 1 yıllık tedaviden sonra taurin ve taurin metabolik seviyeleri anlamlı derecede arttığı bildirilmiştir. Çalışma sonucunda İmmünoterapinin mekanizmasının NO ve nitrik oksit sentaz ile yakından ilişkili olabileceği bildirilmiştir.

Yeni biyobelirteçlerin keşfi ve alerjik astımın hastalık patofizyolojisinin analiz edilmesi için ve aynı zamanda SCIT uygulanan astımlı çocuklardan alınan serum örneklerinin tematabolomik profillerini belirlemek ve alerjik astım ve astımda terapötik izleme için potansiyel biyobelirteçleri belirlemek için metabolomik çalışma gerçekleştirilmiş ve analizler sonucunda araşidonik asitten lipoksijenaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri tarafından metabolize edilen eikosanoidlerin, özellikle 12(S)-hidroksieikosatetraenoik asit (HETE) ve 15(S)-HETE seviyelerinin astım grubunda sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulunmuştur. 12(S)- ve 15(S)-HETE'lerin alerjik astımın

patogenezinde ve tedavisinde rol oynayabilecek potansiyel biyobelirteçler olduğu, ayrıca bu metabolitlerin, özellikle alerjik astım durumunda SCIT'in terapötik etkisini izlemek amacıyla biyolojik göstergeler için yeni bir hedef olabileceği bildirilmiştir.

Astım ilişkili ilk omik çalışması 2023 yılında Martin-Almeida ve ark. tarafından Orta-şiddetli astımı olan multi-etnik gruptan oluşan bir pediatrik kohortta bronkodilatör ilaç yanıtı (BDR) ve fraksiyonel ekshale nitrik oksit (FeNO) ile ilişkili kan DNAmetilomunu araştırmasıdır. Bu çalışma sonucunda yaşlanma ve bağışıklık yollarında yer alan genler açısından zenginleştirilmiş birkaç önemli farklı olarak metillenmiş bölge (DMR'ler) tanımlanmıştır. Ayrıca, CpG cg12835256(PLA2G12A, astımda bronşiyal aşırı duyarlılık ve eikosanoid sentezinde rol oynayan fosfolipaz A2 Grup XIIA'yı kodlar), istatistiksel açıdan FeNO ile ilişkili bulunmuştur.

Bir başka omik tabanlı çalışmada ise U-BIOPRED kohortundan persistan nefes darlığı olan şiddetli astım hastaları (bronkodilatör sonrası FEV1/FVC oranı < normalin alt sınırı) ve persistan nefes darlığı olmayan hastalarda balgam hücrelerinden, nazal fırçalamalar, endobronşiyal fırçalamalar ve biyopsilerden elde edilen RNA örnekleri kullanılarak transkriptom profilleri karşılaştırılmıştır. Nazal fırçalamalarda (1), balgamda (9), bronşiyal fırçalamalarda (1) ve bronş biyopsilerinde (4) inhale steroidlere verilen yanıtla, eozinofillerle, IL-13, IFN-alfa ile, spesifik CD4+ T hücreleri ve hava yolu yeniden yapılanması ile ilişkilendirilen farklı olarak zenginleştirilmiş gen imzaları belirlenmiştir. Persistan nefes darlığı olan hastalarda IL-13 seviyelerinin yüksek olduğu interferon- alfa ifadelerinin bozulduğu veya azaldığı belirlenmiştir.

Astımla mikrobiyom arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için yapılan mikrobiyom çalışmaları bronşiyal mikrobiyota bileşiminin, geleneksel astım tedavilerine verilen farklı yanıtla güçlü bir ilişkisi olduğunu göstermiştir. Örneğin, Haemophilus ve Actinobacteria phylum bakterilerindeki zenginleşme, inhale kortikosteroidlere (ICS) artan yanıtla ilişkilendirilirken Proteobakteriler, zayıf astım kontrolü ile bağlantılı bulunmuştur. Bu çalışmalar tedavi yanıtını belirlemede bronşiyal mikrobiyom kompozisyonunun biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Moleküler tanı ve omik çalışmaları hastalık fenotip ve endotiplerin daha belirgin olarak ayrıştırılmasını, kişiye uygun en doğru tedavi için bireysel karakterizasyonu sağlamaktadır. Hassas tıp uygulamaları (Precision medicine): kişiselleştirilmiş tedaviyi, tedavi sonuçlarının tahmini, potansiyel önleme mekanizmalarını ve hastanın tedaviye aktif katılımını içermektedir. Ancak biyobelirteçlerin ortaya çıkarılması için kullanılan omik analizlerinde kullanılan yeni ortaya çıkan ve mevcut teknolojilerin tüm popülasyonlarda ve popülasyonu oluşturan katmanlarda ulaşılabilirliği ve maddi olarak karşılanabilirliği büyük bir zorluk teşkil etmektedir. Ayrıca elde edilen devasa verilerin daha verimli bir şekilde analizini ve multi-omik verilerin birarada değerlendirilmesine olanak sağlayacak daha hassas analiz yöntemlerinin geliştirilmesigerekmektedir. Bu zorluklar aşıldığı zaman omik çalışmalarının sonuçlarının rehberlerde yer bulması daha olası görülmektedir.



## Arı sokması ile ürtiker ve anjioödem gelişen hastaya yaklaşım ve olgu yönetimi nasıl olmalı? Dr. Ezgi Topyıldız

**Olgu:** 14 yaş 5 aylık erkek olgu, ilk başvurusundan 1,5 saat önce evin bahçesinde karpuz yerken elini arı soktuktan yaklaşık 10 dk sonrasında vücudunda yaygın kızarıklık, kabarıklık ve kaşınma olması üzerine kliniğimize başvurdu. 6 ay önce de benzer şikayet ile dış merkeze başvurusu bulunan hastanın orada iv feniramin, deksametazon tedavisi ile şikayetlerinin gerilediği öğrenildi. Hastanın özgeçmişinde bilinen hastalığı yoktu, atopisi yoktu, beta-bloker veya ACE inhibitörü vb düzenli ilaç kullanımı bulunmamaktaydı. Soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde; vitalleri stabil (KTA: 90/dk/ritmik, TA: 115/78 mmHg, spO2: %98), solunum sesleri olağan, dispne yok, batın rahat, HSM yoktu. Gövdede daha yaygın olmak üzere tüm vücutta ürtiker plakları ve ellerde anjioödem bulunmaktaydı. Hastanın mevcut bulgularla arı sokmasına bağlı sadece cilt bulgularıyla seyreden hafif sistemik reaksiyon olduğu düşünüldü. Laboratuvar incelemesinde tam kan sayımı, biyokimya parametreleri normal olan hastanın anafilaksi açısından bakılan triptaz düzeyi de 4,37 ng/ml olup normal sınırlardaydı. Hasta gelir gelmez monitorize edilip, iv antihistaminik (feniramin) ve steroid (metilprednizolon) verildi. 6 saat acilde izlem sonrası şikayetlerinin de gerilemesi üzerine taburcu edilip, çocuk alerji poliklinik kontrolüne çağırıldı. Çocuk alerji polikliniğinde hastadan daha önceki arı sokmaları, o dönemki reaksiyonları ve arının türü ile ilgili sorular soruldu. Son reaksiyondan 6 hafta sonra olacak şekilde alerji tetkikleri yapıldı.

- Arı venom alerjenleri ile deri prik testleri (6 hafta sonra)(1-100 µg/ml venom ile)
  - *Vespula* spp: negatif
  - *Apis mellifera*: negatif
- Arı venom alerjenleri ile intradermal testler (0.001 - 1.0 µg/mL)
  - *Vespula* spp: negatif
  - *Apis mellifera*: 0.1 µg/mL pozitif
- Arı venom alerjenleri ile spesifik IgE
  - I3 (*vespula* spp)(yaban arısı): 1,1 kU/L
  - I1 (*apis mellifera*)(bal arısı): 2,3 kU/L

Hastaya mevcut sonuçlarla *apis mellifera* alerjisi tanısı konuldu. Kırsal bir yerleşkede yaşaması ve ailesinin çiftçilikle uğraşması nedeniyle adrenalin otoenjektör reçete edildi ve acil eylem planı hakkında bilgilendirildi. Alınması gereken önlemler anlatıldı. Güncel rehberler ışığında hastaya venom immünoterapi başlanmasına gerek görülmedi.

Yılda 1 kez arı sokması ve buna bağlı kutanöz sistemik reaksiyonları devam eden ve bu şekilde takip edilen hasta 19 yaşındayken, arı sokması sonrası yaygın ürtiker şikayetlerine nefes darlığı eklenmesi üzerine elindeki adrenalin otoenjektörünü yapıp en yakın ilçe devlet hastanesine başvurmuştu. Burada acil müdahalesi yapılan hastanın ünitemize sevki gerçekleştirildi. Yapılan tetkiklerinde triptaz: 15,1 ng/ml saptanan hasta, 24 saatlik izlem sonrası taburcu edildi. Tekrarlayan sistemik reaksiyonlarının olması, ailesinin çiftçilikle uğraşması, sağlık kuruluşuna uzak yerleşim olan hastanın arı ilişkili anafilaksi de geçirmesi üzerine venom immünoterapi başlanmasına karar verildi. Hasta şu an immünoterapisinin 2. yılında olup, anafilaksisiz izlenmektedir.



## Besin Protein İlişkili Enterokolit Sendromu

Doç.Dr. Ezgi Ulusoy Severcan  
Ankara Etlik Şehir Hastanesi

Besin protein ilişkili enterokolit sendromu (BPİES), şüpheli alerjenin tüketiminden sonra geç başlayan gastrointestinal semptomlarla karakterize non-IgE aracılı bir besin alerjisidir. Coğrafi bölgeye, çalışılan yıllara ve çalışma dizaynına göre çocuklarda akut BPİES % 0,006-0,51 gözlenirken erişkinlerde bir çalışmada %0,22 gözlendiği gösterilmiştir. Coğrafi olarak değişkenlik göstermekle birlikte süt, yumurta, balık, deniz kabukluları, yer fıstığı, yulaf, pirinç, muz, avokado sık tetikleyiciler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Akut ve kronik olmak üzere iki formu vardır. Akut BPİES'te tetikleyici gıdanın tüketiminde 1-4 saat sonra tekrarlayan kusmalar gözlenir. Solukluk, letarji, ishal, hipotermi, hipotansiyon eşlik edebilir, genelde saatler içinde düzelir. Kronik Bpies ise genelde mamayla beslenen infantlarda gözlenir aralıklı kusmalar, ishal (kanlı, mukuslu olabilir), büyüme gelişme geriliği, kilo alımında azalma, kilo kaybı, anemi, hipoproteinemi, hipoalbuminemi gözlenebilir. Gıda eliminasyonu ile günler içinde düzelir. Erişkinlerde çocuklardan farklı olarak karın ağrısı major bir semptom olarak gözlenmekte, deniz ürünleri tetikleyici olarak ön plana çıkmaktadır.

Tanı için detaylı klinik öykü, uyumlu semptomlar, BPİES tanı kriterleri, diğer tanıların dışlanması önemlidir. Besin yükleme testleri tanı için altın standart testlerdir, özellikle kliniği şüpheli hastalarda önerilmektedir. Bu hastalarda tetikleyici gıda ile deri prik tesleri ve serum sIgE testlerinin negatif olması beklenir. Şüpheli tetikleyici ile deri testi ve spesifik IgE pozitifliği olması atipik BPİES olarak tanımlanmaktadır. Atipik BPİES hastalarında tolerans daha geç gözlenebilmekte ve bu hastalarda izlemde aynı tetikleyici ile IgE aracılı reaksiyonlara dönüş gözlenebilmektedir.

Akut BPİES'te tedavide 1-2 kez kusması varsa oral rehidratasyon uygulanabilir. Daha fazla kusma olması durumunda 10-20ml/kg iv hidrasyon önerilmektedir. Altı aydan büyük çocuklarda kusma için iv ondansetron verilebilir ve tekrarlayan kusma ataklarında, hipotansiyon, letarji, hipotermi ve ishal durumunda iv metilprednizolon verilmesi önerilmektedir. Reaksiyonun başlanmasından sonra 4-6 saat izlenip, hasta normale dönüp oral alımı sağlandıktan sonra taburcu edilebilir. Bu süreçte normale dönmezse hospitalizasyon düşünülebilir. Hastaya tetikleyici gıda eliminasyonu önerilir.

Genel olarak çocuklarda süt, yumurta, soya, pirinç, buğday, yer fıstığı, yulafa 2-3 yaşında tolerans gelişmektedir. Balık ile BPİES olan çocukların yaklaşık %50'sinde 5-8 yaş gibi daha geç tolerans geliştiği gözlenmektedir.

Sonuç olarak BPİES tetikleyici besinin alımından 1-4 saat sonra tekrarlayan kusmalarla karakterize bir besin alerjisidir. Bu hastaların bir kısmı akut gastroenterit ile karıştırılmaktadır. Tanının akla gelmesi önemlidir.

## Astım atak tedavisinde hasta izlemi (çocuk ve erişkin)

Doç. Dr. Fatih Çelmeli

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

### Giriş ve Tanım

Astım atağı, astımlı bir bireyde ilerleyen nefes darlığı, öksürük, hırıltı veya göğüste baskı hissi yakınmalarının ortaya çıkışı ve buna PEF (Zirve Ekspiratuar Akım Hızı) veya FEV<sub>1</sub> azalması gibi solunum fonksiyon testi bozukluklarının eşlik etmesi olarak tanımlanır. Atağın klinik ve fonksiyonel düzelmesi için sıklıkla sistemik steroid tedavisi gerekebilir.

Astım atakları, hem erişkinlerde hem de çocuklarda akut veya subakut olarak gelişebilir. Semptomların aniden ortaya çıkışı genellikle "atak" olarak tanımlanırken, kontrolü zayıf astım zemininde semptomların günler içinde ilerleyici bozulmaları da atak olarak kabul edilebilir.

### Atağın Şiddetinin Belirlenmesi

Astım atağının izleminde ilk adım, atağın şiddetinin doğru bir şekilde belirlenmesidir. Atağın şiddeti, hastanın semptomları, fizik muayene bulguları, solunum sayısı, kalp hızı, oksijen satürasyonu ve PEF veya FEV<sub>1</sub> değerlerine göre değerlendirilir.

### Semptom ve Bulgulara Göre Atak Şiddeti:

#### Hafif-Orta Atak:

Hasta cümle kurabilir.

Yatmaktansa oturmayı tercih eder.

Ajite değildir.

Solunum sayısı artmıştır ancak genellikle dakikada 30'un altındadır.

Kalp hızı 100-120 atım/dakika arasındadır.

Oksijen satürasyonu %90-95 aralığındadır.

PEF değeri beklenenin veya kişisel en iyi değerinin %50'sinin üzerindedir.

#### Ağır Atak:

Hasta sadece kelimelerle konuşabilir.

Öne eğilmiş şekilde oturur.

Ajitedir.

Solunum sayısı dakikada 30'un üzerindedir.

Kalp hızı 120 atım/dakika üzerinde olabilir.

Oksijen satürasyonu %90'ın altındadır.

PEF değeri beklenenin veya kişisel en iyi değerinin %50'sinin altındadır.

#### Yaşamı Tehdit Eden Atak:

Hasta konuşamaz, uykuya meyilli veya konfüze olabilir.

Solunum çabası yetersizdir, bitkinlik ve solunum yetmezliği bulguları vardır.

Sessiz akciğer bulgusu mevcuttur.

Hipotansiyon, aritmi veya bradikardi görülebilir.

Oksijen satürasyonu ciddi olarak düşüktür.

### İzlem ve Yönetim

Yazılı Eylem Planı ile Hasta Tarafından İzlem

Her astım hastasının kişiselleştirilmiş bir "Yazılı Eylem Planı" olmalıdır. Bu plan, hastanın semptomlarında kötüleşme olduğunda veya PEF değerlerinde düşüş yaşadığında nasıl hareket edeceğini belirtir.

### Yazılı Eylem Planının İçeriği:

Hastanın düzenli olarak kullandığı ilaçlar ve dozları.

Semptomların kötüleşmesi durumunda ilaç dozlarının nasıl ayarlanacağı.

Sistemik steroidlerin ne zaman ve nasıl başlanacağı.

Acil durumlarda başvurulacak sağlık kuruluşları ve iletişim bilgileri.

### **Birinci Basamakta İzlem**

Hafif ve orta şiddetteki ataklar, birinci basamak sağlık kuruluşlarında izlenebilir. Burada amaç, hava yolu obstrüksiyonunu hızla düzeltmek ve atağın ilerlemesini engellemektir.

### **Kullanılabilecek Uygulamalar:**

İnhale Kısa Etkili Beta<sub>2</sub>-Agonistler (SABA): Semptomların giderilmesi için ilk tercih edilir.

Sistemik Kortikosteroidler: Atağın şiddetine göre oral veya intravenöz olarak uygulanabilir.

Oksijen Tedavisi: Oksijen saturasyonu %93-95 arasında tutulmaya çalışılır.

### **Acil Serviste İzlem**

Ağır ataklar ve yaşamı tehdit eden durumlar acil serviste müdahale gerektirir. Hızlı bir değerlendirme sonrası tedaviye başlanmalıdır.

### **Acil Serviste Yönetim:**

Kontrollü Oksijen Tedavisi: Oksijen saturasyonu %93-95 olacak şekilde oksijen verilir.

Nebülize Bronkodilatörler: SABA ve antikolinergik ilaçlar birlikte kullanılabilir.

Sistemik Kortikosteroidler: Mümkünse ilk saat içinde başlanmalıdır.

İzlem: Vital bulgular, oksijen saturasyonu ve solunum fonksiyonları yakından izlenmelidir.

### **Erişkin ve Çocukta İzlem Farklılıkları**

Astım atağı izleminde erişkin ve çocuk hastalar arasında temel prensipler benzer olmakla birlikte, doz ayarlamaları ve bazı ilaçların kullanımı açısından farklılıklar vardır.

Doz Ayarlamaları: Çocuk hastalarda ilaç dozları vücut ağırlığına göre ayarlanmalıdır.

İlaç Tercihleri: Bazı ilaçların kullanımında yaşa bağlı sınırlamalar olabilir.

Eğitim ve Eylem Planı: Çocuk hastaların ebeveynleri veya bakıcıları da eğitime dahil edilmelidir.

İzlem Sırasında Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar

Semptom Takibi: Nefes darlığı, öksürük, hırıltı ve göğüs sıkışması semptomları düzenli olarak değerlendirilmelidir. PEF veya FEV<sub>1</sub> Ölçümleri: Mümkünse düzenli aralıklarla solunum fonksiyonları ölçülmelidir.

Tedaviye Yanıt: Uygulanan tedavilere yanıt yakından izlenmeli, gerekli ise tedavi planı gözden geçirilmelidir.

Eğitim: Hasta ve ailesi astım ve atak yönetimi konusunda sürekli eğitilmelidir.

### **Sonuç**

Astım atağının etkin bir şekilde izlenmesi ve yönetimi, hem erişkin hem de çocuk hastalarda morbidite ve mortalitenin azaltılmasında kritiktir. Erken tanı, uygun tedavi ve hasta eğitimi ile astım ataklarının kontrolü büyük ölçüde sağlanabilir.



### **Solunum Fonksiyon Testleri: PEF/PNİF Takibi**

Doç. Dr. Fatih Dilek  
Atlas Üniversitesi Tıp Fakültesi

Zirve akım ölçümü; literatürde peak expiratory flow (PEF) olarak yer almaktadır. Kişinin tam bir inspirasyondan sonra, kısa ve maksimum ekspirasyon çabası sırasında oluşturduğu maksimum akımdır. Çapı 2mm'den büyük olan geniş hava yollarını göstermektedir. Astımlı hastalarda PEF değeri, bir saniyedeki zorunlu ekspirasyon hacmi (FEV1) için öngörülen değerle iyi bir korelasyona sahiptir ve spirometri mevcut olmadığında ekspiryumdaki obstrüksiyonun objektif olarak değerlendirilmesi için kullanılabilir.

En yüksek ekspirasyon akışı, ekspirasyonun efor bağımlı kısmı olan ilk 200 milisaniyelik kısmında meydana gelir. PEF değeri; öncesindeki inspirasyonun derinliğinden, büyük hava yollarının kalibresinden, ekspiratuar kasların gücünden, ekspirasyon eforundan etkilenir. Dolayısıyla PEF hastanın eforuna ve koordinasyonuna göre önemli ölçüde değişebilir. PEF ölçümü ağırlıklı olarak büyük hava yolu çapını değerlendirir ve küçük hava yollarındaki astım etkilerini değerlendiremez.

PEF ölçümü klinik pratikte; havayolu obstrüksiyonunun tesbiti, astımın teşhisi, astım kontrol stratejilerinin belirlenmesi, astımın alevlenmesinin şiddetinin belirlenmesi, tetikleyici ve alevlendiren faktörleri belirlenmesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi konularında faydalı olabilir.

Zirve nazal inspiratuar akım (peak nasal inspiratory flow-PNIF) ölçümü; basit uygulaması, ucuzluğu ve güvenilirliği nedeniyle popüler olmuş bir yöntemdir. Inspiratuar efordan ve akciğer fonksiyonlarından etkilenir. Alerjik rinit ve nazal cerrahi operasyon sonuçlarının değerlendirilmesinde faydalıdır. Nazal yüklenme testlerinde kullanılır ve rinomanometri ile korele sonuçlar verir. Çocuklarda 6 yaş üstünde uygulanabilir.

### Atopik Dermatit'te Yıllık Makaleleri

Doç. Dr. Fatih Dilek  
Atlas Üniversitesi Tıp Fakültesi

Sunumumuzda 2024 yılı içinde yayınlanmış olan ve yakın dönemde klinik pratiğimizde değişiklik yapma potansiyeline sahip çalışmalar ele alınacaktır.

İlk çalışmamız bu yıl Lancet adlı dergide yayınlanmış olan; *“Orta/ağır atopik dermatiti olan ergenlerde ve yetişkinlerde eş zamanlı topikal tedaviyle birlikte Nemolizumab (ARCADIA 1 ve ARCADIA 2): iki benzer, çift kör, randomize kontrollü faz 3 çalışmanın sonuçları”* adlı çalışmadır. Bu çalışmada halen Prurigo tedavisinde FDA onayı almış olan nemolizumab'ın atopik dermatit'teki (AD) başarılı etkinlik ve güvenilirlik sonuçları sunulacaktır.

İkinci çalışmamız bu yıl içinde *Journal of the American Academy of Dermatology* adlı dergide yayınlanan; *“Günde bir kez %1 Tapinarof krem: Faz 3 ADORING çalışmalarında yetişkinler ve 2 yaşına kadar olan çocuklarda orta/ağır atopik dermatit tedavisinde anlamlı etkinlik”* adlı çalışmadır. Bu çalışmada ise topikal bir tedavinin ağır AD tedavisindeki yüz güldürücü sonuçları sunulacaktır.

El ve ayak dermatitinde Dupilumab tedavisinin etkinliği: *“Dupilumab tedavisi atopik el ve ayak dermatiti olan hastalarda belirtileri, semptomları, yaşam kalitesini ve iş verimliliğini iyileştirir: Faz 3, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmanın sonuçları”* adlı çalışmada sunulacaktır.

Son olarak ise AD tedavisinde Abrocitinib'in etki mekanizmasının anlaşılmasını amaçlayan: *“Abrocitinib'in orta/ağır atopik dermatitli hastalarda cilt biyobelirteçleri üzerine etkisi”* adlı çalışmanın sunulması planlanmaktadır.

## Primer İmmün Yetmezliklerde Doku ve Organ Tutulumları Hematoloji- GİS- Dermatolojik Tutulumlar

Prof. Dr. Ferah Genel

SBÜ İzmir Tıp Fakültesi Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM

### Hematolojik tutulumlar

Primer immün yetmezlik (PİY) tanısında sadece enfeksiyon varlığına odaklanıldığında olguların %25'i gözden kaçabilmektedir. Hematolojik bulgular, bazı olgularda prezantasyon bulgusu olabilmektedir ve sıklıkla kronik veya tekrarlayan seyirli olup tedaviye dirençlidir. PİY'deki sitopeniler multifaktöriyel olup immün ve/veya immün olmayan mekanizmalar ile gerçekleşir; immün disregülasyon, otoimmünite, hemofagositoz, dalak sekestrasyonu (lenfoproliferasyona sekonder), inefektif maturasyon dahil kemik iliği disfonksiyonu, miyelodisplazi, primer kemik iliği yetmezliği, enfeksiyonlara ve malign kemik iliği infiltrasyonuna bağlı miyelosüpresyon. Fransız Ulusal PİY veri tabanında kayıtlı 2183 hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada; otoimmün sitopeni riski genel popülasyona göre 120 kat daha yüksek saptanmıştır. Evans sendromu olan 80 pediatrik hastanın değerlendirildiği bir çalışmada olguların %65'inde patojenik veya potansiyel olarak patojenik varyantlar tespit edilmiştir. Genetik veriler prognostik öneme sahiptir ve hekimin hedefe yönelik tedavi seçimine rehberlik edebilmektedir. Otoimmün sitopeni varlığında; erken yaşta başlangıç, yineleyen veya dirençli seyir, birden fazla serinin tutulumu, multiple otoimmünite varlığı altta yatan PİY yönünden uyarıcı olmalıdır. Altta yatan PİY varlığında hastalar genellikle daha yüksek oranda ikinci ve üçüncü basamak immünomodülatör tedavilere ihtiyaç duymakta ve hedefe yönelik tedavilerden faydalanabilmektedir.

Lenfadenopati ve splenomegali şeklinde benign poliklonal lenfoproliferasyon farklı PİY'lerde görülmektedir. Lenfoproliferasyon, yaygın değişken immün yetmezlik tanılı hastaların %15'inden fazlasında görülür ve NF-kB-1 ile TACI genlerinde mutasyon taşıyan hastalarda daha sıktır. Lenfadenopati ve splenomegali, aktive fosfoinozid 3-kinaz delta sendromu (APDS), otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS), ALPS benzeri bozukluklar, ve tregopatiler için sıklıkla önde gelen bulgulardır. Ayrıca, EBV'ye karşı yatkınlık ile ilişkili monogenik bozukluklar, lenfoproliferatif özelliklerin baskın olduğu bir klinik tabloyla prezante olabilir.

PİY kayıtlarına göre genel nüfusa kıyasla kanser riski 1,4-5 kat daha fazladır. Tüm çocukluk çağı kanser vakalarının %6 -10'unda altta yatan bir kanser yatkınlığı sendromu saptanmaktadır. PİY tanılarında DNA onarım bozuklukları en yüksek malignite riskine sahiptir; Ataksi-telenjiektazili hastalarda 20'li yaşların başında %22,6'luk kümülatif malignite insidansı, Nijmegen Breakage *sendromlu* hastalarda ise 20 yaşına gelindiğinde %40'luk malignite insidansı bildirilmektedir. İmmün disregülasyon grubunda özellikle EBV ile ilişkili lenfoma insidansı yüksektir (ALPS, CTLA4, HLH ve EBV'ye yatkınlık ile seyreden PİY'ler). Antikor eksikliği grubunda yaygın değişken immün yetmezlik olgularında B hücreli lenfoma (mukoza ilişkili lenfoid dokuda ektranodal marjinal zon lenfoma-MALT lenfoma), APDS



olgularında lenfoma sıklığı yüksektir. Fagosit sayı veya işlevindeki defektler (ağır konjenital nötropeni ve GATA2 eksikliği) ile kemik iliği yetmezliklerinde (SAMDM9 mutasyonları) miyelodisplastik sendrom ve akut miyeloid lösemi riski artmıştır. Doğal immün sistem defektlerinde malignite gelişimi daha nadirdir. Ancak bu gruptaki EVER1 ve EVER2 eksikliği olan hastalarda HPV ile ilişkili cilt kanseri riski yüksektir.

### **Gastrointestinal Sistem Tutulumu**

Gastrointestinal sistem (GİS) vücudun en büyük lenfoid organıdır ve bu nedenle immün yetmezlik varlığına karşı özellikle hassastır. İmmün defektin tipine bağlı olarak PİY olgularında gastrointestinal sistem tutulumu %5-50 arasında görülmektedir. Solunum sisteminden sonra komplikasyonların en sık görüldüğü ikinci sistemdir (karaciğer, safra ve pankreas dahil). En sık ishal, malabsorpsiyon, karın ağrısı ve gelişme geriliği görülür. PİY'li ve GİS bulguları olan olguların nutrisyonel açıdan değerlendirilmesi ve izlemi çok önemlidir. PİY'lerde gastrointestinal ve hepatik hastalıklar genellikle inatçıdır ve önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.

GİS bulguları; enfeksiyon, otoimmünite, enflamasyon, malignite ve tedavi ilişkili olabilir. Antikor eksikliklerinde kronik giardiazis, T hücre defektlerinde CMV kolit ve hepatiti, fagositer defektlerde hepatik apse enfeksiyöz kökenli bulgulara örnek olarak verilebilir. Karaciğerde granülom, otoimmün hepatit ve enteropati, primer bilier kolanjit, primer sklerozan kolanjit, çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı, nodüler lenfoid hiperplazi, ekzokrin pankreas yetmezliği, multiple intestinal atrezi ise non-enfeksiyöz bulgulardandır.

PİY tanılı olup GİS kanseri olan 149 hastanın incelendiği bir çalışmada mide ve kolon adenokarsinomları en sık görülen maligniteler olarak, yaygın değişken immün yetmezlik ise gastrointestinal kanserle en yakın ilişkili PİY olarak tanımlanmıştır. Yaygın değişken immün yetmezlik tanılı hastalarda görülen atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve pernisiyöz anemi gastrik adenokarsinom gelişimine zemin hazırlamaktadır.

GİS bulguları olan olgularda PİY varlığı için ipuçları;

- Özellikle inflamatuvar bağırsak hastalığı ve pernisiyöz anemi olmak üzere bulguların erken başlangıcı (6 yaş öncesi)
- Yineleyen, tedaviye dirençli veya fırsatçı mikroorganizmalar ile GİS ve dışı enfeksiyonlar
- İnflamatuvar bağırsak hastalığının geleneksel tedavilere iyi yanıt vermemesi
- Yeterli doz ve sürede standart tedaviye karşın GİS komplikasyonlarının tekrarlaması
- Benzer klinik bulgulara sahip klasik hastalıklarda beklenenden biraz farklı olan histopatolojik bulgular

## **Dermatolojik Tutulum**

Cilt tutulumu, PİY'li hastaların %30-70'inde bildirilen yaygın bir bulgudur. Dermatolojik bulgular enfeksiyöz ve otoimmünite, alerji, malignite şeklinde non-enfeksiyöz karakterde olabilir. Atopik dermatit, eritrodermi, iktiyoz, ürtiker, granümatöz lezyonlar, anjioödem, vitiligo, psöriazis, vaskülit, ve alopesi immün yetmezlikli olgularda görülebilen non-enfeksiyöz lezyonlardandır.

HPV enfeksiyonu, epidermodysplasia verruciformis hastalarında skuamoz hücreli cilt kanserleri için başlıca yatkınlık faktörü olarak kabul edilmektedir. Kutanöz T hücreli lenfoma ile anal, vulvar skuamoz hücreli karsinom DOCK8 eksikliği olgularında, HHV-8 ilişkili kaposi sarkomu ise STIM1 mutasyonlu olgularda bildirilmiştir.

## **Kaynaklar:**

1. Hadjadj J, Aladjidi N, Fernandes H, et al. Pediatric Evans syndrome is associated with a high frequency of potentially damaging variants in immune genes. *Blood*. 2019; 134: 9-21.
2. Cornelissen HM, Musekwa EM, Glashoff RH, et al. Peripheral-blood cytopenia, an early indicator of inborn errors of immunity. *Br J Haematol*. 2022; 198: 875-886.
3. Costagliola G, Peroni DG, Consolini R. Beyond Infections: New Warning Signs for Inborn Errors of Immunity in Children. *Front Pediatr*. 2022;10: 855445.
4. Rivalta B, Zama D, Pancaldi G, et al. Evans Syndrome in Childhood: Long Term Follow-Up and the Evolution in Primary Immunodeficiency or Rheumatological Disease. *Front Pediatr*. 2019; 7: 304.
5. Cortesi M, Soresina A, Dotta L, et al. Pathogenesis of Autoimmune Cytopenias in Inborn Errors of Immunity Revealing Novel Therapeutic Targets. *Front Immunol*. 2022;13: 846660.
6. Bosch JWWT, Hlavackova E, Derpoorter C, et al. How to recognize inborn errors of immunity in a child presenting with a malignancy: guidelines for the pediatric hemato-oncologist. *Pediatr Hematol Oncol*. 2023; 40: 131-146.
7. Sanchez-Ramon S, Bermudez A, Gonzalez-Granado LI, Rodriguez-Gallego C, Sastre A, Soler-Palacin P; ID-Signal Onco-Haematology Group. Primary and Secondary Immunodeficiency Diseases in Oncohaematology: Warning Signs, Diagnosis, and Management. *Front Immunol*. 2019;10:586.
8. Ballow M, Sanchez-Ramon S, Walter JE. Secondary Immune Deficiency and Primary Immune Deficiency Crossovers: Hematological Malignancies and Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2022; 13: 928062.
9. Kim ES, Kim D, Yoon Y, et al. Needs for Increased Awareness of Gastrointestinal Manifestations in Patients With Human Inborn Errors of Immunity. *Front Immunol*. 2021; 12: 698721.

10. Hartono S, Ippoliti MR, Mastroianni M, Torres R, Rider NL. Gastrointestinal Disorders Associated with Primary Immunodeficiency Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019; 57: 145-165.
11. Schwimmer D, Glover S. Primary Immunodeficiency and the Gut. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019;48:199-220.
12. Zinser E, Tan KL, Kim DS, O'Brien R, Winstanley A, Yong PFK. Differential Diagnosis: Hepatic Complications in Inborn Errors of Immunity. *J Clin Med.* 2023;12:7480.
13. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Gastrointestinal Manifestations and Complications of Primary Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019; 39: 81-94.
14. Zheng B, Artin MG, Chung H, et al. Immunogenetics of gastrointestinal cancers: A systematic review and retrospective survey of inborn errors of immunity in humans. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022;37:973-982.
15. Al-Herz W, Zainal M, Nanda A. A Prospective Survey of Skin Manifestations in Children With Inborn Errors of Immunity From a National Registry Over 17 Years. *Front Immunol.* 2021; 12:751469.
16. Sharifinejad N, Azizi G, Rasouli SE, et al. Autoimmune versus Non-autoimmune Cutaneous Features in Monogenic Patients with Inborn Errors of Immunity. *Biology (Basel).* 2023;12:644.
17. Cagdas D, Ayasun R, Gulseren D, Sanal O, Tezcan I. Cutaneous Findings in Inborn Errors of Immunity: An Immunologist's Perspective. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11: 3030-3039.
18. Hoskins S, Skoda-Smith S, Torgerson TR, Boos MD. Eczematous dermatitis in primary immunodeficiencies: A review of cutaneous clues to diagnosis. *Clin Immunol.* 2020; 211: 108330.
19. de Wit J, Brada RJK, van Veldhuizen J, Dalm VASH, Pasmans SGMA. Skin disorders are prominent features in primary immunodeficiency diseases: A systematic overview of current data. *Allergy.* 2019; 74: 464-482.
20. Ollech A, Simon AJ, Lev A, Stauber T, Sherman G, Solomon M, Barzilai A, Somech R, Greenberger S. A horse or a zebra? Unusual manifestations of common cutaneous infections in primary immunodeficiency pediatric patients. *Front Pediatr.* 2023;11:1103726.



## **Sekonder İmmün Yetmezlikler Hastalıklara Sekonder**

Prof. Dr. Ferah Genel

SBÜ İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM

Sekonder immün yetmezlik (SİY), bağışıklık sistemi hücrelerinin veya dokularının işlevlerinde, bağışıklık sistemine özgü olmayan faktörlerin neden olduğu geçici veya kalıcı bir bozulma olarak tanımlanır. Enfeksiyonlar, protein kaybı ile ilişkili hastalıklar, malnutrisyon, prematürite, yaşlılık, diabetes mellitus, üremi, Down sendromu, Turner sendromu gibi sendromlar, cerrahi, timektomi, splenektomi, yanık, travma, kronik lenfositik lösemi, multipl miyelom, lenfoma gibi maligniteler ile ultraviyole radyasyon, yüksek irtifa gibi çevresel faktörler SİY gelişimi ile ilişkilidir.

### **Enfeksiyonlar ile ilişkili sekonder immün yetmezlikler:**

HIV enfeksiyonu, CD4 T hücrelerini hedef alır. Çeşitli mekanizmalar aracılığıyla T hücre lenfopenisine yol açar; HIV kaynaklı apoptoz, nonspesifik immün aktivasyonun neden olduğu apoptoz, viral sitopatik etki, HIV ile enfekte hücrelere karşı T hücre sitotoksitesitesi ve otofaji. Tedavi edilmezse, CD4 T hücre sayıları ve bağışıklık tepkileri giderek azalır ve konakçıyı fırsatçı organizmalarla enfeksiyonlara karşı duyarlı hale getirir.

Kızamık, ilk enfeksiyondan aylarca hatta yıllarca sürebilen immünoşüpresyona neden olur. Kızamığın immünoşüpresif etkisi ilk olarak yüz yıldan fazla bir süre önce, kızamık enfeksiyonunun akut fazı sırasında tüberkülin deri testi pozitif yanıtının kaybı gösterilerek tanımlanmıştır. İmmünoşüpresyon mekanizmaları; T ve B hücre lenfopenisi, lenfosit proliferasyonunun inhibisyonu, TH2 sitokin yanıtlarına eğilim, hafıza B ve T hücrelerde azalma.

Mikobakteri enfeksiyonlarında etkenin replikasyonu nedeniyle antijen sunan hücrelerin apoptozu ve nekrozu artmıştır. Mikobakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda interferon gama üretimi artar ve IL-17+ CD4 T hücrelerinin baskılanması görülür. Hasar verici inflamatuvar reaksiyonlar Treg hücre aktivitesini tetikler ve bu da monosit ve alveoler makrofajların mikobakteriyel büyümeyi engelleme yeteneklerini zayıflatır.

Covid-19 enfeksiyonu olan hastalarda, sekonder enfeksiyonların oluşumunda rol oynayan bağışıklık sistemi değişiklikleri bildirilmiştir; bozulmuş interferon alfa sinyal iletimi, NK hücrelerinin sayı ve işlevinde azalma, periferik CD4 ve CD8 T hücre lenfopenisi. Ağır Covid-19 vakalarında, serum sitokinlerinde artış ile akciğerlerde büyük bir inflamatuvar yanıt, sekonder bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık oluşturan T hücre tükenmesi, akciğer dokusu yıkımı ve hipoksi gelişir.

### **Malnutrisyon ilişkili sekonder immün yetmezlik:**

Yetersiz beslenen farelerde timus atrofsisi, timosit apoptozu, salgısal IgA seviyelerinin azalması ile dalak ve lenf düğümlerinin sellüleritesinde azalma bildirilmiştir. Ciddi akut malnutrisyonu olan çocuklarda da

sağlıklı kontrollere göre ortalama timus boyutu anlamlı düzeyde daha küçük saptanmıştır. Malnutrisyonda T hücre üretimi ve fonksiyonu besin eksikliğinin şiddetiyle orantılı olarak azalır. Memory ve efektör T hücrelerin sayısı düşer, gecikmiş tip aşırı duyarlılık ve T hücre yanıtları bozulmuştur. Yetersiz beslenen bir bireyde uzun bir süre boyunca spesifik antikor titreleri ve aşya karşı immün yanıt tespit edilebilir, ancak yetersiz beslenme devam ederse bu yanıtlar da azalır. Nötrofil kemotaksisi ve fonksiyonu, NK hücre sitotoksitesi ve dendritik hücre olgunlaşması bozulmuştur. Ancak yeterli beslenme ile normal immün yanıtlar geri kazanılır. Yetersiz beslenme embriyonik ve fetal gelişimi de etkiler; annenin hamilelik dönemindeki beslenme durumu, doğumdan yetişkinliğe kadar immün yanıtlar üzerinde uzun vadeli etkilere sahip olabilir. Mikronutrientlerin (örneğin çinko, askorbik asit) eksikliği mukoza bariyerinin zayıflamasına katkıda bulunur ve patojenlerin penetrasyonunu kolaylaştırır.

#### **Protein kaybı ile ilişkili sekonder immün yetmezlik:**

**Protein kaybettiren enteropati:** Hem eroziv (ülseratif) hem de eroziv olmayan gastrointestinal bozukluklara sekonder olarak gastrointestinal sistemden protein kaybı gelişir. İntestinal lenfanjiyektazi, ince bağırsakta lenf kanallarının genişlemesiyle lenfin bağırsak lümenine sızması sonucu görülür. Konjenital intestinal lenfanjiyektazi, DGAT1 veya CD55 mutasyonları sonucu gelişir. Edinsel olarak ise doğuştan kalp hastalığı (hipoplastik sol kalp sendromu) ve cerrahi onarımları sonrası görülür. Protein kaybettiren enteropati Fontan operasyonundan haftalar-yıllar sonra hastaların %3 ila %18'inde gelişir. Karaciğer patolojileri (siroz, portal hipertansiyon, hepatik venöz çıkış tıkanıklığı), enfeksiyöz, neoplastik ve iyatrojenik (kemoterapi ve radyasyon) nedenlerle de intestinal lenfanjiyektazi gelişebilir. Protein kaybettiren enteropati sonucu sekonder hipogamaglobulinemi, lenfopeni gelişir. Gaitada alfa 1 antitripsin klirensinde artış tanısal açıdan önemlidir. Protein kaybına yol açan diğer nedenler ekarte edilmeli ve erken başlangıçlı inflamatuvar bağırsak hastalığının monogenik nedenleri araştırılmalıdır.

Amerikan Alerji, Astım ve İmmünoloji Akademisi sekonder hipogamaglobulinemi rehberinde protein kaybettiren enteropati ilişkili sekonder hipogamaglobulinemide immünglobulin rutin kullanımını önermek için yeterli kanıt olmadığı ifade edilmektedir. Altta yatan patolojik mekanizmanın tedavisi önemlidir. Profilaktik antibiyotiklerin enfeksiyonları önlemede yetersiz kalması durumunda immünglobulin replasman tedavisi düşünülebilir. Serum IgG seviyelerini korumak için subkutan infüzyon yolu, intravenöz yoldan daha avantajlı olabilir.

**Nefrotik Sendrom:** Nefrotik sendrom, en yaygın pediatrik böbrek hastalıklarından biridir. Steroide duyarlı nefrotik sendromlu pediatrik hastalarda IgG1 relapsın başlangıcında azalmakta, takiben IgG1-3'te azalmalar olmaktadır. Remisyonundan sonra 12 ay boyunca düşük IgG2 seviyeleri devam etmektedir. Difteri ve tetanosa karşı antikor yanıtları relaps sırasında önemli ölçüde azalırken polisakkarit aşı yanıtları korunmuştur. Konjenital ve steroide duyarlı nefrotik sendromlu pediatrik hastalarda, düşük IgG

ve yüksek IgM seviyeleriyle disgamaglobulinemi görülmektedir. Nefrotik sendrom tanılı olgularda özellikle rituksimab gibi tedavi alanlarda enfeksiyona eğilim izlenmektedir. Amerikan Alerji, Astım ve İmmünoloji Akademisi sekonder hipogamaglobulinemi rehberinde nefrotik sendromla ilişkili SİY'de immünglobulin rutin kullanımını önermek için yeterli kanıt olmadığı ifade edilmektedir. Uygulanan IgG idrarla hızla kaybedilir. Bir olgu raporunda, intravenöz uygulanan IgG'nin %55'inin 30 saat içinde idrarla kaybolduğu bildirilmiştir. Subkutan immünglobulin yüksek dozları ile dahi konjenital nefrotik sendromlu olguda IgG seviyelerinin düşük kaldığı gösterilmiştir.

### **Timektomi ve splenektomi**

Timus veya dalağın cerrahi olarak çıkarılması, immün sistem organları olmaları nedeniyle önemlidir. Kısmi veya tam timektomi, konjenital kalp hastalığı onarım prosedürleri sırasında gerçekleştirilebilir. Erken timektomi, ister kısmi ister tam olsun, birçok T hücre alt popülasyonunda ve TCR çeşitliliğinde azalmaya yol açmaktadır. Değişiklikler uzun dönem izlemde devam edebilmektedir.

Dalakta yer alan IgM hafıza B hücreleri, IgM sentezleyerek enfeksiyonlara karşı birinci basamak savunmada görev alır. Böylece hem viral hem de bakteriyel patojenlere karşı hızlı yanıtların oluşmasında ve aşılardan sonra T hücresinden bağımsız immün yanıtlarda rol oynar. Anatomik ve fonksiyonel asplenide klinik belirtilerden immün hücrelerin özellikle IgM hafıza B hücrelerinin kaybı sorumlu görünmektedir. IgM hafıza B hücrelerinin sayılması dalak fonksiyonunun değerlendirilmesi için güvenilir bir test olarak düşünülmektedir; IgM hafıza B hücreleri <26/μl veya toplam B hücrelerinin <%9'u olması. Splenektomili hastalar, Streptococcus pneumoniae gibi kapsüllü bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlara eğilimlidir. Elektif splenektomi planlanan hastalara, ameliyattan en az 2 hafta önce pnömokok, Haemophilus influenzae ve meningokok aşılı uygulanmalıdır

### **Hematolojik malignitelere sekonder immün yetmezlik:**

Hematolojik malignitelere özellikle B hücreli kronik lenfositik lösemi (KLL), multipl miyelom ve lenfomada SİY sıklıkla görülür.

KLL'de SİY, hem immünoglobulin üretimini etkileyen hastalık süreci hem de tedavi için kullanılan B hücreleri hedefleyen tedaviler ve immünoşüpresif ajanlar sonucu görülür. KLL'de hastaların %85'inde hipogamaglobulinemi görülür. Ayrıca, normal IgG düzeyine sahip KLL hastalarının %79'unda pnömokoklara karşı spesifik antikor yanıtları azalmıştır. Enfeksiyonlar ile sekonder hipogamaglobulinemi korelasyon gösterir; morbidite ve mortaliteye önemli ölçüde katkıda bulunur. Kılavuzlar, tanı anında serum immünoglobulin düzeylerinin ölçülmesini ve 6 ayda bir kontrolünü önermektedir.

Birçok kılavuz, immünglobulin replasman tedavisinin tekrarlayan veya ciddi enfeksiyonlarla ilişkili sekonder hipogamaglobulinemi için bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. Bazı kılavuzlar,



profilaktik oral antibiyotik tedavisinin başarısızlığı veya difteri, tetanos veya pnömokok aşılara karşı yetersiz spesifik antikor yanıtları şeklinde ek başlama kriterleri önermektedir. B hücreli KLL ile ilişkili sekonder hipogamaglobulinemi, FDA'nın intravenöz immünglobulin uygulamasını onayladığı SİY türüdür.

Paradoksal olarak, başlangıçta sekonder nedenlere atfedilen hipogamaglobulinemilerin bir kısmında altta yatan PİY olabileceği unutulmamalıdır. Örneğin hematolojik malignite nedeniyle sekonder hipogamaglobulinemi geliştiği düşünülen bir olguda altta yatan immün yetmezlik olabilmektedir. Hematolojik malignite riski çoğu PİY'de yüksektir. Malignite PİY hastalarında enfeksiyonlardan sonra ikinci önde gelen ölüm nedenidir ve lenfomalar PİY hastalarında bulunan tüm neoplazilerin üçte ikisini oluşturmaktadır.

Sekonder immün yetmezliklerin prevalansı gün geçtikçe artmaktadır. Enfeksiyonla ilişkili morbidite ve mortaliteyi önlemek için sekonder immün yetmezlik geliştirme riski olan hastaların tarama, tanı, izlem ve yönetim yaklaşımlarını optimize eden kılavuzların oluşturulmasına gereksinim vardır.

#### **Kaynaklar:**

1. Herman KE, Tuttle KL. Overview of secondary immunodeficiency. *Allergy Asthma Proc.* 2024; 45: 347-354.
2. Otani IM, Lehman HK, Jongco AM, et al. Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: A Work Group Report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Committees. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:1525-1560.
3. Tuano KS, Seth N, Chinen J. Secondary immunodeficiencies: An overview. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021; 127: 617-626.
4. Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S195-203.
5. Patel SY, Carbone J, Jolles S. The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management. *Front Immunol.* 2019; 10: 33.
6. Doitsh G, Greene WC. Dissecting How CD4 T Cells Are Lost During HIV Infection. *Cell Host Microbe.* 2016; 19: 280-91.
7. Ahmed A, Vyakarnam A. Emerging patterns of regulatory T cell function in tuberculosis. *Clin Exp Immunol.* 2020; 202: 273-287.
8. Abadeh A, Shehadeh S, Betschel S, Wasserman S, Cameron DW, Cowan J. Clinical outcomes of immunoglobulin treatment for patients with secondary antibody deficiency: Data from the Ontario immunoglobulin treatment case registry. *PLoS One.* 2023; 18: e0294408.

9. Steiger S, Rossaint J, Zarbock A, Anders HJ. Secondary Immunodeficiency Related to Kidney Disease (SIDKD)-Definition, Unmet Need, and Mechanisms. *J Am Soc Nephrol.* 2022; 33: 259-278.
10. Nabukeera-Barungi N, Lanyero B, Grenov B, et al. Thymus size and its correlates among children admitted with severe acute malnutrition: a cross-sectional study in Uganda. *BMC Pediatr.* 2021; 21: 1.
11. Langley D, Zimmermann K, Krenske E, et al. Unremitting pro-inflammatory T-cell phenotypes, and macrophage activity, following paediatric burn injury. *Clin Transl Immunology.* 2024; 13: e1496.
12. Palacios-Ortega M, Guerra-Galan T, Jimenez-Huete A, et al. Dissecting Secondary Immunodeficiency: Identification of Primary Immunodeficiency within B-Cell Lymphoproliferative Disorders. *J Clin Immunol.* 2024; 45: 32.
13. Allegra A, Tonacci A, Musolino C, Pioggia G, Gangemi S. Secondary Immunodeficiency in Hematological Malignancies: Focus on Multiple Myeloma and Chronic Lymphocytic Leukemia. *Front Immunol.* 2021; 12: 738915.
14. Shah N, Mustafa SS, Vinh DC. Management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies in the era of modern oncology. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2023;181:103896.

## Astımda Kullanılan İlaçlar ve Cihazlar

Doç. Dr. Ferda BİLGİR  
Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, İZMİR

Astım, kronik havayolu inflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalıktır. Astım tedavisinin amacı, klinik kontrolün sağlanması ve bunun sürdürülmesidir. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar kontrol edici ve rahatlatıcı (semptom giderici) ilaçlar olarak ikiye ayrılır.

**Kontrol edici ilaçlar :** Antiinflamatuvar etkileri sayesinde astımın kontrol altında tutulmasını sağlayan her gün kullanılan ilaçlardır. İnhaler ve sistemik steroidler, lökotrien antagonistleri, inhaler steroidler ile birlikte kullanılan uzun etkili inhaler beta2-agonistler, yavaş salınan teofilin, kromonlar, allerjen immünoterapisi, biyolojik ajanlar.

**Rahatlatıcı ilaçlar :** Hızlı etki ederek bronkokonstriksiyonu geri döndüren, semptomları gideren ve gerektiğinde kullanılan ilaçlardır. Hızlı etkili inhaler beta2- agonistler, inhaler kısa etkili antikolinerjik ilaçlar, kısa etkili teofilin ve kısa etkili oral beta2-agonistler,sistemik steroidler.

### Astım ilaçlarının uygulama Yolu

Astım ilaçları **inhalasyon** yoluyla, **oral** veya **parenteral** (subkutan, intravenöz ya da intramüsküler enjeksiyon) olarak uygulanabilmektedir.

İnhaler tedavinin avantajı, düşük sistemik yan etki riskiyle ilaçların doğrudan hava yollarına verilmesi ve bu bölgelerde daha yüksek lokal konsantrasyonlara ulaşabilmesidir. İnhaler yoldan ilaç kullanımı için birçok cihaz geliştirilmiştir. Cihaz kullanımı ne kadar iyi yapılırsa, tedavi etkinliği o kadar iyi olmaktadır. Bu cihazların nasıl kullanıldığı sağlık personeli tarafından hastaya öğretilmelidir. Hastaların cihazı nasıl kullandığı gözlenmeli ve eksiklikler giderilmelidir. Hangi cihazın hangi hastaya verilebileceği, hastanın ihtiyacı ve tercihinine göre belirlenmelidir. Hastanın kendi tercihi, uygunluk ve kullanım kolaylığı gibi etkenler sadece ilaç uygulamasının başarısını değil, aynı zamanda hastanın tedaviye uyumunu ve uzun süreli kontrolü de etkiler.

### ASTIMDA KULLANILAN İNHALER CİHAZLAR

Basınçlı ölçülü doz inhaler (**ÖDİ**), nefesle harekete geçen ÖDİ, kuru toz inhaleri (**KTİ**), ve **nebülizasyon** şeklinde bulunmaktadır.

İnhalasyon cihazları, ilaçları alt solunum yollarına ulaştırabilme konusundaki etkinlikleri ile birbirinden ayrılmaktadır ve bu özellik aygıtın şekline, ilaç formülasyonuna, partikül büyüklüğüne, aerosolün hızına (aygıtı bağlı olarak) ve hastalara sağladığı kullanım kolaylığına bağlıdır.

İnhaler formda ilaç reçete edilen hastalara sağlık personeli tarafından (doktor, hemşire, eczacı ) ilacın nasıl alınacağı gösterilmeli ve pratik yaptırılmalıdır. Bazı hastalar bu cihazların nasıl kullanıldığını tam olarak bilemedikleri için yanlış kullanmakta ve sonuçta verilen ilacın faydalı olmadığını, işe yaramadığını düşünmektedirler. İnhaler cihazlarla alınan ilaçların önemli bir kısmı orofarinkste birikmektedir. Bu durum ses kısıklığı, kandidiyazis gibi bazı istenmeyen durumlara neden olmaktadır. Yan etkileri önlemek amacıyla ilacın alınmasından sonra mutlaka ağzın su ile çalkalanması veya ilacın yemekten hemen önce alınması önerilmektedir.

Nebülizer cihazlar, ağ şeklinde veya çoklu açıklığı bulunan bir zardan sıvı haldeki ilacın geçirilerek nebül formuna dönüştürülmesi esası ile çalışır. Nebülizerlerin ÖDİ ve KTİ cihazlara göre nispeten daha basit kullanım tekniği vardır. ÖDİ için el-nefes koordinasyonu ve KTİ için yeterli akım hızı gerekir. Bu iki cihazı etkili bir şekilde kullanamayan hastalar için nebülizer cihazlar seçilebilir. Nebül şeklinde üretilen ilacı, hastalar ağızlık veya maske yoluyla akciğerlere iletebilir. Nebülizer cihazlar, hastane



servislerinde, yoğun bakımda ve acilde kullanılmaktadır. Ev tipi nebulizer cihazları ile ilaçlar nefes alma yoluyla nebül formunda verilebilmektedir.

İnhalasyon tedavisinde kullanılan cihazların avantaj ve dezavantajları vardır ve hiçbir cihaz tek başına ideal özelliklere sahip değildir. Astımlı hastaların inhaler yoldan ilaç almaları için kullanılacak cihazların seçimi hasta-hekim görüşmesi, hastalığın ağırlığı, hastanın cihaza uyumu ve cihazla verilen ilacın göstereceği faydaya bağlıdır. Astım nedeniyle nefes yoluyla akciğerlere ilaç alımı durumunda; kullanılan cihazların doğru kullanılması ilacın etki göstermesi açısından çok önemlidir. Bu cihazların nasıl kullanılacağı astımlı hastalar tarafından öğrenilmelidir. Bu amaçla hastalar en başta sağlık personelinden yardım almalıdır.

### **Hemşire Eğitimi:**

Hemşire eğitimi ile hastaların inhalasyon cihaz kullanımlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir. Eğitimli bir astım hemşiresi tarafından hastalara eğitim verildiğinde acil başvuruları azalmaktadır.

## İntravenöz ve Subcutan İmmünglobulin Tedavisi

Doç. Dr. Feridun Gürlek

S.B.Ü. Bursa Tıp Fakültesi Alerji ve Klinik İmmünoloji Kliniği

### Giriş:

İmmünglobulinler birincil ve ikincil immün yetmezlik durumları ve çeşitli otoimmün ve inflamatuvar bozukluklar da dahil bir dizi hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlardır.

### Klinik Kullanımlar:

İmmünglobulinlerin kullanım alanları; immün yetmezliğin tedavisi, bulaşıcı hastalıkların profilaksisi, çeşitli inflamatuvar ve otoimmün bozuklukların tedavisidir. İki ana uygulama yöntemi vardır; intravenöz(iv), subcutan (sc) ve nadir olarak rabies immün globulin gibi hiperimmün globulinlerin uygulandığı 3. bir yol intramüsküler (im) vardır. IVIG, intravenöz uygulanan immünglobulinler için, SCIG, subcutan olarak uygulanan ürünler için, IMIG ise, intramüsküler olarak uygulanan ürünler için kullanılmaktadır.

**İmmün yetmezlik durumları (birincil ve ikincil):** Bu grupta antikor üretimini veya işlevini etkileyen doğuştan gelen bağışıklık hataları, kronik lenfositik lösemi (KLL) nedeniyle ikincil bağışıklık yetersizliği durumları, multipl miyelom, hematopoietik kök hücre nakli sonrası azalmış bağışıklık fonksiyonu, B hücresi tüketen ajanlar ve diğer biyolojikler sonrası ve ciddi protein kaybı durumları yer alır.

**Nöroimmünolojik bozukluklar:** Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP), multifokal motonöropati, Guillain-Barré sendromu, dermatomyozit ve myastenia gravis bu gruba girer.

**Otoimmün/inflamatuvar durumlar:** İmmün trombositopeni (ITP), otoimmün hemolitik anemi (AIHA), otoimmün nötropeni, Von Willebrand faktörüne karşı otoantikörlerin neden olduğu edinilmiş Von Willebrand sendromu (AVWS), aşı kaynaklı immün trombotik trombositopeni (VİTT) ve ilgili adenovirüs aracılı sendromlar, Kawasaki hastalığı ve çocuklarda COVID-19 ile ilişkili multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C) bu gruptadır.

**Enfeksiyonlar ve enfeksiyonla ilişkili bozukluklar:** Anemi, toksik şok sendromu ve kızamığa maruziyet sonrası profilaksi (hastanın bağışıklık sistemi zayıf veya bağışık değilse) ile komplike kronik parvovirüs enfeksiyonu.

**Alloimmün süreçler:** Fetüs ve yenidoğanın hemolitik hastalığı (HDFN), fetal ve neonatal alloimmün trombositopeni (FNAIT), transfüzyon sonrası purpura, antikor aracılı organ nakli reddi ve transfüzyon almış orak hücreli anemili bireylerde hiperhemolitik kriz.

Ülkemizde	lisanslı	olan	IVIG	ürünlerinin	genel	özellikleri
Ürünün adı	Üretici firma Üretim yeri	Derişim	Formül	Ülkemizdeki formlar	Yarılanma ömrü	Saklama koşulları ve raf ömrü
Flebogamma-DIF	Grifols İspanya	%5	sıvı	5 gr, 10 gr	30-32 gün	<25°C, 24 ay dondurulmaz
Gamunex-C	Grifols İspanya	%10	sıvı	5 gr, 10 gr, 20 gr	35 gün	2-8°C, 36 ay <25°C, 6 ay dondurulmaz
Genivig	Sichuan Yuanda Shuyang, Çin	%5	sıvı	5 gr	28-29 gün	2-8°C, 36 ay dondurulmaz
Ig Vena	Kedrion İtalya	%5	sıvı	5 gr, 10 gr	21 gün	2-8°C, 36 ay dondurulmaz
İntratect	Biotest Almanya	%5	sıvı	5 gr, 10 gr	27 gün	<25 °C, 36 ay dondurulmaz
Kiovig	Takeda Belçika	%10	sıvı	2.5 gr, 5 gr, 10 gr, 20 gr, 30 gr	32.5 gün	<25°C, 24 ay dondurulmaz
Nanogam	Sanquin Hollanda	%5	sıvı	2.5 gr, 5 gr, 10 gr	30 gün	2-8°C, 36 ay <25°C, 6 ay dondurulmaz
Octagam	Octapharma İsviçre	%5	sıvı	5 gr, 10 gr	40 gün	<25°C, 24 ay dondurulmaz
Privigen	CSL Behring İsviçre	%10	sıvı	5 gr, 10 gr	31-36 gün	<25 °C, 36 ay dondurulmaz
Ronsenglob	Chengdu Rongsheng, Çin	%5	sıvı	5 gr	29-36 gün	2-8°C, 36 ay dondurulmaz
Tegeline	LFB Fransa	%5	kuru toz	5 gr	36.4±16.5 gün	<25 °C, 36 ay dondurulmaz

**IVIG ürünleri arasında seçim:** IVIG ürünleri çeşitli immün yetmezlik ve otoimmün/inflamatuvar durumların tedavisinde eşit derecede etkilidir. Ancak ürünler belirli bir hastada önemli olabilecek şekillerde birbirlerinden farklılık gösterebilir. Belirli ürünlerin belirli hasta gruplarına göre uyarlanabileceği yollara ilişkin örnekler şunlardır: Bazı stabilizatörler bazı hastalarda yan etkilere neden olabilir:

•**Maltoz veya glikoz:** Diyabetli hastalar maltoz içeren ürünler konusunda dikkatli olmalıdır, çünkü bazı glikoz ölçüm cihazları maltoz ve glikoz arasında ayırım yapamaz.

•**Sorbitol:** Sorbitol içeren ürünler kalıtsal fruktoz intoleransı (HFI) olan kişilere verilmemelidir. HFI'nin görülme sıklığı 1/20.000 doğum olarak tahmin edilmektedir ve genellikle süttten kesme sırasında diyete fruktoz veya sakkaroz eklendiğinde teşhis edilir. Klinik semptomlar arasında tekrarlayan kusma, karın ağrısı ve hipoglisemi bulunur.

•**Sakkaroz:** Sakkaroz içeren ürünlerin daha önce ozmotik böbrek hasarı riskini artırdığı gözlemlenmiştir. Sakkaroz içeren ürünler artık ABD'de mevcut değildir.

Artan intravasküler hacmi tolere etmekte zorluk çeken hastalarda, sodyum ve albümin oranı düşük preparatlarla daha iyi sonuç alınabilir. Bazı ürünler, IgG'nin kendisine ek olarak 30 mg/ml'ye (%3) kadar albümin içerebilir, ancak çoğu yeni ürün daha düşük sodyum konsantrasyonları içerir.

Bazı ürünler, diğer ürünlere kıyasla, özellikle ABO tipi "A" antijeni olmak üzere, insan kan grubu antijenlerine karşı daha yüksek titrelerde antikor içerir. Bu, pozitif bir direkt coombs testine neden olabilir, ancak düşük doz immünglobulin alan hastalarda klinik olarak önemli hemoliz nadirdir. Yüksek doz IVIG alan hastalarda %5,8 kadar yüksek bir insidansla hemolitik anemi görülebilir.

Ürünlerin IgA seviyelerindeki değişkenlik, IgA eksikliği olan ve IVIG içeren kan ürünlerine karşı anafilaksiye neden olduğu gösterilen IgE-anti-IgA antikorları geliştiren bireylerde önemli olabilir. IgA



eksikliği olan hastaların çoğu, IgA içeren ürünleri tolere ettiğinden, IgA içeriği düşük bir ürüne olan gereksinim tahmin edilemez ve nadirdir. Çoğu klinisyen, tespit edilemeyen IgA seviyelerine (<7 mg/dl) sahip bir hastada otoimmün bir süreci tedavi ederken çok düşük IgA içeriğine sahip bir immünoglobulin ürünü seçer. PİY hastalığı tedavisinde, bir hastada anti-IgA antikorları varlığı endişe vericiyse SCIG, IVIG'e bir alternatiftir.

Ürünler, enterovirüs suşları gibi daha az yaygın enfeksiyöz ajanlara karşı değişken titrelere sahip olabilir ve bu durumda enterovirüs ensefalitini kontrol etmek için kullanılırlarsa önemli olabilir.

Prolin veya diğer amino asit stabilizatörlerine bağlı yan etkiler bildirilmemiştir. Ancak hiperprolinemisi olan hastalara, durumlarını kötüleştirme teorik riski nedeniyle prolin içeren ürünler verilmemelidir.

Trombotik komplikasyon riski taşıyan hastaların (örneğin, yatağa bağımlı olan veya kriyoglobulinemi, monoklonal gammopati veya yüksek lipoprotein konsantrasyonları olan hastalar) daha düşük ozmolaliteye sahip preparatlar ve yeterli hidrasyonla bu sorunları çözülebilir.

### Ülkemizde lisanslı olan İVİG ürünlerinin İgG, İgG alt grupları, IgA, pH osmolalite, sodyum ve stabilizatör içerikleri

Ürünün adı	İgG saflığı	İgG1 oranı	İgG2 oranı	İgG3 oranı	İgG4 oranı	IgA (µg/mL)	pH	Osmolalite (mOsm/kg)	Sodyum içeriği	Stabilizatör*
Flebogamma DIF	≥%97	%66.6	%28.5	%2.7	%2.2	< 50	5.0-6.0	240-370	eser	sorbitol
Gamunex-C	≥%98	%62.8	%29.7	%4.8	%2.7	<46	4.0-4.5	258	eser	glisin
Genivig	**	**	**	**	**	**	4.0	**	içermez	maltoz
Ig Vena	≥%95	%62.1	%34.8	%2.5	%0.6	<50	**	**	<3 mmol/l	maltoz
İntratect	≥ %96	%57	%37	%3	%3	<900	**	300	<10 mmol/l	glisin
Kiovig	≥%98	≥%56.9	≥%26.6	≥%3.4	≥%1.7	<140	4.6-5.1	240-300	içermez	glisin
Nanogam	≥%95	%54-70	%29-45	%1-4	%0-0.5	<12	4.4	290-370	içermez	glukoz (50 mg/ml)
Octagam	≥%95	%60	%32	%7	%1	<200	4.5-5.0	310-380	<30 mmol/l	maltoz
Privigen	≥%98	%67.8	%28.7	%2.3	%1.2	≤20	4.6-5.0	240-440	eser	L-prolin
Ronsenglob	≥%95	**	**	**	**	230	3.8-4.4	**	içermez	maltoz
Tegeline	≥ %97.6	%58.8	%34.1	%5.4	%1.7	<850	4.0-7.4	340-480	2 mg/mL	sükroz

\* Sükroz, maltoz ve aminoasitler kan glukoz düzeyini arttırmaz, \*\* Belirtilmemiş

### Doz ve Uygulama:

Sıvı ürünler ve buzdolaplarında saklanan liyofilize ürünlerin yeniden oluşturulmuş çözeltileri, olumsuz olayları en aza indirmek için uygulanmadan önce oda sıcaklığına getirilmelidir. Ancak, IVIG çözeltileri mikrodalgada veya başka şekilde ısıtılmamalıdır çünkü immünoglobulin proteini denatüre olabilir ve protein agregatları üretebilir.

Aşırı köpürmeye neden olan kuvvetli karıştırma da protein agregasyonunu teşvik ettiği için kaçınılmalıdır. Yeniden oluşturulmuş liyofilize ürünler, ürünün tamamen çözüldüğünden ve çözeltinin homojen olduğundan emin olmak için uygulanmadan önce incelenmelidir.

**Evde ve sağlık bakım tesisinde uygulama:** IVIG genellikle ülkeye bağlı olarak bir infüzyon merkezinde veya sağlık bakım tesisinde uygulanır. Ancak, IVIG deneyimli bir infüzyon hemşiresi tarafından ev ortamında da uygulanabilir. Bazı durumlarda, bu uygulamanın daha uygun maliyetli olduğu ve bir hastane merkezine kıyasla yaşam kalitesi ölçümlerinde iyileşme sağladığı bulunmuştur.

**Premedikasyon:** Replasman tedavisi için IVIG alan birçok hasta premedikasyona ihtiyaç duymaz. Ancak bazı hastalar inflamatuvar ve anafilaktoid semptomları hafifletmek ve/veya önlemek için parasetamol veya steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç (NSAID) alabilir. Bu advers olayların oluşumu vakaların çoğunda ön görülebilir değildir ve muhtemelen ürüne, uygulama yoluna (intravenöz veya subkutan), infüzyon hızına (daha yavaş infüzyon oranları daha az semptomla sonuçlanır) ve aktif bir enfeksiyon olup olmadığı gibi hasta ile ilişkili durumlara bağlıdır.

IVIG'e karşı ters bir reaksiyon öyküde varsa ve özellikle glukokortikoidler başta olmak üzere premedikasyon gerektiyse SCIG veya başka bir IVIG ürününe geçmenin bir göstergesi olarak kabul edilir. SCIG uygulamasından önce premedikasyon genellikle gerekli değildir.

Premedikasyon IVIG infüzyonundan 30 dakika önce verilebilir. Genellikle aşağıdaki dozlar kullanılır: Pediatrik dozlar 11 yaşına veya 35 kg'a kadar olan çocuklar için, yetişkin dozları ise 11 yaş üstü ve 35 kg'dan fazla vücut ağırlığına sahip çocuklar için geçerlidir.

Çocuklar için oral yoldan 10 ila 15 mg/kg (maksimum 500 mg) veya yetişkinler için oral yoldan 650 ila 1000 mg parasetamol veya

Çocuklar için oral yoldan 10 mg/kg (maksimum 400 mg) veya yetişkinler için oral yoldan 400 ila 800 mg ibuprofen

H1 antihistaminikler infüzyondan önce veya infüzyonun başlangıcında verilebilir. Difenhidramin çocuklarda oral, intravenöz (IV) veya intramusküler (IM) olarak 1 mg/kg (maks. 50 mg) olarak; yetişkinlerde ise oral/IV/IM olarak 25 ila 50 mg olarak verilebilir.

Glukokortikoidler, özellikle ilk infüzyonda şiddetli bir reaksiyon veya baş ağrısı gibi şiddetli yan etkiler yaşayan seçilmiş hastalarda verilebilir, ancak glukokortikoidlerden genellikle bağışıklık yetersizliği olan bireylerde kaçınılmalıdır.

IVIG ürünlerinin değiştirilmesi de ayrıca sık ve şiddetli yan etkilerle ve özellikle baş ağrılarıyla ilişkilidir.

Glukokortikoidlerin infüzyon başlatılmadan 1-2 saat önce verildiğinde en etkili olabileceklerini görülmektedir. Bu, önceki öğünden sonra veya hasta infüzyon bölgesine gelmek için evden ayrıldığında dozlanarak rahatlıkla yapılabilir. Yaygın olarak kullanılan oral rejimler şunları içerir:

Çocuklarda prednizon veya prednizolon, 0,5 ila 1 mg/kg (maksimum 40 mg) veya

Yetişkinlerde prednizon veya metilprednizolon, 40 ila 60 mg

Genellikle, klinisyenler IV erişim sağlanır sağlanmaz glukokortikoidleri oral yerine iv uygular ve ardından IVIG infüzyonuna başlamadan önce 30 dakika bekler. Aşağıdaki ajanlar ve dozlar bu şekilde kullanılabilir:

Metilprednizolon, çocuklarda 0,5 ila 1 mg/kg (maksimum 40 mg) IV veya yetişkinlerde 40 ila 60 mg IV veya

Çocuklarda 2 mg/kg IV veya yetişkinlerde 100 mg IV hidrokortizon sodyum süksinat

**Prehidrasyon:** IVIG alan hastalar infüzyondan önce iyi hidrate edilmelidir. Bu özellikle tromboz ve/veya böbreği etkileyen komplikasyonlar için risk faktörleri olan hastalarda önemlidir. Örneğin önceden var olan kronik böbrek hastalığı, diabetes mellitus, yaştan 65'in üzerinde olması, paraproteinemi, kalp hastalığı ve nefrotoksik ajanların eş zamanlı kullanımı. Hidrasyon, sakkaroz içeren IVIG preparatlarından önce de yapılmalıdır.

**Bağışıklık yetersizlikleri:** Bağışıklık yetersizliği olan hastalarda genellikle replasman tedavisi için ayda 400 ila 800 mg/kg aralığında IVIG dozları kullanılır. Dozlar her 3-4 haftada bir verilebilir. Tipik başlangıç dozları 400-600 mg/kg aralığındadır. Daha düşük haftalık dozlar SCIG replasman tedavisi için kullanılır.

IVIG dozu hastanın ilerlemesine (örneğin, enfeksiyon sıklığı) bağlı olarak ayarlanabilir. Bazı hastaların akut enfeksiyonlardan uzak kalmak; kronik enfeksiyonları, özellikle sinopulmoner yolu kontrol etmek; ve/veya hedef serum IgG seviyelerini korumak için daha yüksek veya daha sık dozlara ihtiyacı olabilir. Bazı durumlarda IVIG dozlarının artırılması ihtiyacını önlemek için profilaktik antibiyotikler endike olabilir.



**İnflamatuar/otoimmün bozukluklar:** IVIG'nin antiinflamatuvar veya immünomodülatör özelliklerine ihtiyaç duyan hastalarda genellikle yüksek dozlarda iv uygulama gerekir. Örneğin, Kawasaki hastalığı olan hastalara genellikle tek doz olarak 2 gr/kg verilir. Yaşlı hastalarda ve tromboza ve diğer komplikasyonlara yatkınlık oluşturabilecek altta yatan hastalıkları olanlarda, 24 saatlik bir süre içinde 500 mg/kg'dan fazla verilmeyecek şekilde, birkaç ardışık güne bölünmüş çoklu artışlarla 1 gram/kg'dan daha büyük terapötik IVIG dozları verilebilir.

**İnfüzyon oranları:** İnfüzyonla ilişkili birçok yan etki uygulama oranıyla ilişkilidir. Bu nedenle, her IVIG infüzyonuna dakikada 0,01ml/kg gibi yavaş bir oranda başlanması gelenekseldir; bu, sırasıyla %5 veya %10'luk bir solüsyonun infüze edilmesine bağlı olarak dakikada 0,5 veya 1 mg/kg immünglobulin sağlar. Daha sonra infüzyon oranı, vital belirtilerdeki veya öznel semptomlardaki değişiklikler açısından hastayı yakından izlerken 20-30 dakikalık aralıklarla artırılabilir.

Hasta başlangıç infüzyon hızını semptomlar olmadan tolere ederse, infüzyon hızı artırılabilir. Belirli artışlar ve infüzyon hızları, uygulanan ürünün ürün bilgilerine uygun olmalıdır. Genellikle hızı dakikada 0,02 ml/kg'a, sonra dakikada 0,04 ml/kg'a ve maksimum hız dakikada 0,08 ml/kg'a ulaşana kadar bir veya iki ek artışla artırılır. Dakikada 0,08 ml/kg'lık hız, %5'lik bir çözelti (5 gram/dl [500 mg/ml]'lik bir çözelti) için dakikada 4 mg/kg'a veya %10'luk bir çözelti (10 gram/dl [1000 mg/ml]'lik bir çözelti) için dakikada 8 mg/kg'a karşılık gelir.

Daha yüksek oranlar, seçilmiş hastalarda, sodyum oranı düşük ve/veya stabilizatör olarak yüksek şeker konsantrasyonlarından arındırılmış preparatlar verilerek tolere edilebilir.

**Yüksek BMI'li bireylerde dozlama:** Yüksek vücut kitle indeksi (BMI) olan bireylerde dozlama önerilerini temellendirecek yeterli kanıt ve açıkça tanımlanmış standart bir yaklaşım yoktur. Mantıklı bir yaklaşım, ideal vücut ağırlığına (IBW) veya ayarlanmış vücut ağırlığına dayalı bir dozla başlamak ve ardından dozu hastanın klinik yanıtına göre daha da değiştirmek olacaktır.

### İzleme:

Rutin bir izleme aşağıdakileri içerebilir:

- Hematolojik parametreleri, böbrek fonksiyonunu, metabolik durumu, glikozu ve hepatit gibi olası enfeksiyonları (örneğin, hepatik transaminazları test ederek) değerlendirmek için tedavi öncesi test yapılır. Testler altı aylık veya yıllık aralıklarla tekrarlanabilir.
- Birkaç IVIG ürünü pozitif direkt antiglobulin testi (DAT)/Coombs testi ve/veya açık hemoliz ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, otoimmün bozuklukları tedavi etmek için iki veya daha fazla gün boyunca yüksek doz IVIG verilecekse, ikinci veya sonraki dozlara geçmeden önce hemoglobulin konsantrasyonunda bir azalma ve/veya DAT pozitifliği olup olmadığını kontrol etmek yararlıdır. İmmünoglobulin replasman tedavisinde antikor eksikliği olan hastalarda hemoliz meydana gelebilir, ancak bu yaygın değildir.
- Daha önce negatif çıkan bir Coombs testi pozitif hale gelirse, aşağıdakilerden bir veya daha fazlası yapılabilir:
  - Hastayı izohemaglutininlerin azaltıldığı farklı bir IVIG preparatına geçirin .
  - Kalan dozu erteleyin veya bölün.
  - Özellikle bazı hematolojik maligniteleri veya yaygın değişken immün yetmezliği olan bireylerde olası yeni otoimmün hemolitik anemi gelişiminin değerlendirilmesi için hematolojiye yönlendirin. Hastanın iyi hidrate edilmesi ve hemoliz açısından yakından izlenmesi gerekir.

### Subcutan İmmünglobulin Uygulama

İmmün globulini subcutan olarak uygulamanın üç yolu vardır. Bunlar hem uygulama sıklığı hem de SCIG'nin nasıl verildiği açısından farklılık gösterir. İlki, haftada birkaç ila iki haftada bir arasında değişen kişiselleştirilmiş aralıklarla infüzyon vermek için infüzyon pompaları kullanır ve haftalık infüzyonlar en yaygın olanıdır. Bu "geleneksel" olarak adlandırılır.

"Hızlı itmeli SC" olarak adlandırılan ikincisi, yalnızca bir şırınga ve iğne (veya bir kelebek infüzyon seti) kullanılarak verilir. Hızlı itmeli SC için şırıngalar üretici tarafından önceden doldurulabilir veya bir immünoglobulin şişesinden çekilebilir. Üçüncüsü, genellikle her üç ila dört haftada bir verilen **hiyalüronidaz ile kolaylaştırılmış fSCIG**'dir.



**Geleneksel subcutan:** ABD'de SC kullanım için mevcut geleneksel ürünler şunlardır:

- %10 Gammagard
- %10 Gamunex-C
- %10 Gammaked
- %16,5 Kesilmiş
- %20 Hizentra
- %20 Küvitür
- %20 Xembify

Avrupa'da %16 ve %16,5 konsantrasyonlu diğer SC ürünleri de mevcuttur ve fSCIG dışındaki %10 SC'nin kullanımı alışılmadık olacaktır:

- %16 Altgam
- %16,5 Gamanorm
- %20 Hizentra
- %20 Küvitür

**Hyaluronidaz destekli subcutan:** HyQvia 2013 yılında Avrupa'da ve 2014 yılında ABD'de kullanıma sunuldu ve çocuklar, ergenler ve yetişkinler için lisanslıdır. İki aşamalı bir uygulama sistemi kullanılarak verilir. Hyaluronidaz ve immünglobulin, 10 g (100 ml) %10 IVIG başına 5 ml rekombinant insan hiyaluronidazı (rHuPH20) içeren ayrı şişelerde birlikte sağlanır. HyQvia'nın IgG bileşeni %10 Gammagard'dır (Avrupa'da Kiovig). Hyaluronidaz ayrı bir tek şırıngaya çekilir ve SCIG verilmeden önce şırıngadan elle itilerek tek başına infüze edilir (birden fazla hiyaluronidaz/immün globulin seti tek bir bölgeye enjeksiyon için reçete edilirse rHuPH20 şişelerinin birleştirilmesi yapılır). Bu, immün globulinin emilimi için dağılım alanını önemli ölçüde artırır. Hyaluronidaz infüzyonundan sonra 10 dakika içinde immünglobulin uygulamasına başlanmalıdır.

Geleneksel SCIG'e göre infüzyon başına çok daha büyük dozların uygulanmasına olanak tanır. Sonuç olarak, bu ürün haftalık yerine 2-4 haftada bir dozlanabilir. Bu nedenle fSCIG, hem SCIG hem de IVIG uygulamasının bazı özelliklerine sahiptir. Hyaluronidaz veya rHuPH20'ye karşı bilinen sistemik aşırı duyarlılık, HyQvia kullanımına karşı bir kontrendikasyondur.

SCIG ve IVIG enfeksiyonları önlemede benzer şekilde etkilidir. İmmün globulinin SC uygulaması, IV uygulamasına göre bazı önemli avantajlar sunar.

**Etkililik:** Hem çocuklarda hem de yetişkinlerde yapılan çok sayıda prospektif çalışma, SCIG'nin doğuştan bağışıklık sistemi sorunları olan hastaları enfeksiyondan korumada IVIG kadar etkili olduğunu göstermektedir.

**Farklı hastalık tiplerinde kullanımı:** Akut durumlarda yüksek dozlar istendiğinde (örneğin, 2g/kg), Kawasaki hastalığı, Guillain-Barré sendromu ve immün trombositopeni gibi durumlarda yalnızca IVIG kullanılır. IVIG genellikle multifokal motor nöropati (MMN) ve diğer nörolojik veya kronik otoimmün hastalıklar için kullanılır. Ancak, SCIG kronik demiyelinizan polinöropati gibi immünomodülatör endikasyonlar için de giderek daha fazla kullanılmaktadır ve miyastenia gravis ve MMN'de incelenmektedir.

Teoride, hiyaluronidazla kolaylaştırılmış SCIG (fSCIG), evde kendi kendine infüzyon yapmak isteyen veya zayıf venöz erişimi olan veya IVIG'i tolere etmede diğer sorunları olan yüksek doz immünglobulin gerektiren hastalar için bir seçenek olabilir.

**SCIG'nin Avantajları:** SCIG'nin (hızlı enjeksiyonlu SCIG ve fSCIG dahil) IVIG'e kıyasla avantajları arasında daha az sistemik reaksiyon, daha tutarlı serum IgG düzeyleri ve venöz erişime gerek kalmadan evde infüzyon kolaylığı yer alır.

SCIG uygulaması birkaç ciddi sistemik yan etkiye neden olur. SCIG ile ilişkili sistemik reaksiyonlar hastaların %0-3'ünde bildirilmiştir ve çoğu çalışmada %1'den az oranlar bildirilmiştir. Karşılaştırılacak olursak, IVIG preparatlarında sistemik reaksiyon oranları %2-6 arasında değişmektedir.

SCIG, daha önce IVIG veya IMIG'e karşı ciddi sistemik reaksiyonlar gösteren hastaların çoğu tarafından da tolere edilir. Sistemik yan etkilerin olmaması muhtemelen SCIG'nin dolaşıma karışım hızının daha yavaş olmasıyla ilişkilidir.

- Haftada bir (veya daha sık) verilen SCIG, daha dengeli, fizyolojik serum IgG seviyeleri sağlar. Ek olarak, yorgunluk, miyaljiler ve artraljiler (bazen "aşınma" etkileri olarak adlandırılır) genellikle geleneksel SCIG ile bildirilmez.
- SCIG'i evde kendi kendine uygulayabilme yeteneği, hastanın özerklik duygusunu geliştirir ve onları hastane enfeksiyonlarına maruz kalmanın eşlik ettiği bir tıbbi tesise gitmekten kurtarır. Evde/kendi kendine infüzyonun sağlık ile ilgili yaşam kalitesi üzerindeki olumlu etkileri iyi belgelenmiştir.
- SCIG infüzyonları, venöz erişimin sorunlu olduğu ve implante edilebilir venöz erişim cihazlarına olan ihtiyacı ortadan kaldıran hastalarda özellikle yararlı olabilir.

SCIG, anti-IgA antikoru olanlar ve daha önce IVIG'e karşı sistemik reaksiyonlar yaşamış hastaların çoğunluğu dahil olmak üzere, yaygın değişken immün yetmezliği olan hastaların çoğuna güvenle uygulanabilir.

**SCIG'nin Dezavantajları:** Bazı ebeveynler/bakıcılar küçük çocuklarına infüzyon yapmaktan rahatsızlık duyar ve bazı yetişkinler uyumlu olmayabilir veya kendi kendine infüzyon yapmada zorluk çekebilir. SCIG tedavisiyle ilgili önde gelen şikayetler infüzyon sıklığı, iğne sayısı ve ağrı, kızarıklık ve şişlik gibi lokal reaksiyonların yaygın olarak görülmesidir. Her iki haftada bir SCIG programı ve her üç ila dört haftada bir fSCIG kullanımı birçok hasta için ilk sorunu ortadan kaldırabilir ve çoğu vakada lokal reaksiyonlar zamanla iyileşir.

**Maliyet sorunları:** Düzenli immün globulin tedavisinin birincil maliyeti, immün globulin ürününün kendisidir, çünkü tüm immünglobulin formları pahalıdır. Ancak maliyet tahminleri karmaşıktır ve hem ürünün maliyeti hem de evde bakım düzenlemeleri açısından sağlık sistemleri arasında önemli farklılıklar vardır.

• Avrupa, Avustralya ve Kanada'da, kendi kendine uygulanan SCIG tedavisi, tıbbi tesis ve hemşirelik maliyetlerinden kaçınıldığı ve bazı durumlarda ürünün kendisi daha az maliyetli olduğu için önemli ölçüde daha az maliyetlidir. Ancak, pompaların, yardımcı ürünlerin ve eve teslimatın maliyeti de hesaba katılmalıdır.

• İlaçların nispeten daha pahalı olduğu ABD'de, IVIG ve SCIG uygulaması arasındaki maliyet farkı daha küçüktür ve bazı durumlarda IVIG, özellikle evde uygulandığında daha az maliyetlidir.

SCIG'nin hızlı bir şekilde uygulanması maliyetleri daha da azaltabilir.

### SCIG'in yönetimi ve dozu:

**Hasta seçimi:** Birçok hasta evde SCIG'i kendileri infüze etmek için kolayca eğitilebilir veya ebeveynler/bakıcılar infüzyonları çocuklara uygulayabilir. Bu, antikoagülan ve/veya trombosit inhibitörü tedavisi görenler de dahil olmak üzere birçok yaşlı yetişkin (>75yaş) için de geçerlidir.

Hastanın güvenilirliği, evde kendi kendine uygulama teklif edilecek kişileri seçerken önemli bir husustur. Hastalar, uygulanan tüm ürünlerin parti numaralarının kayıtlarını tutmaya ve klinisyenleriyle düzenli takipleri sürdürmeye hazır olmalıdır. Bazı üreticiler, elektronik kayıt tutmayı, klinisyenle iletişimi ve SCIG rejimine uyumun onaylanmasını kolaylaştırmak için mobil uygulamalar sunmaktadır.

**IVIG'den Dönüşüm:** Bir hastayı IVIG'den SCIG'ye dönüştürmek için (pompa veya hızlı itme ile) verilen toplam aylık IV dozu dörde bölünür ve haftalık olarak verilir. Bu yaklaşım, birkaç ay sonra, benzer bir IVIG dozuyla elde edilen düzeylere eşit veya daha yüksek sabit durum IgG düzeyleriyle sonuçlanacaktır. Haftada 100-150 mg/kg'lık bir doz, çoğu hasta (yetişkinler ve çocuklar) için iyi bir başlangıç dozu olabilir.

Hiyalüronidaz kolaylaştırılmış SCIG (fSCIG) için dozaj, esasen IVIG ile aynıdır.

**Cilt hazırlığı, premedikasyon ve iğneler:** İnfüzyon bölgeleri alt karın, üst/dış uyluklar veya kolların arkalarıdır. İnfüzyon bölgeleri alkol veya klorheksidin ile silinerek hazırlanır. Kapsamlı ovma veya povidon iyot gerekmez. Çocuklar, iğne bölgesine lidokain-prilokain veya soğuk sprey gibi lokal



anestezi bir krem uygulanmasını tercih edebilir. Enfekte veya iltihaplı cilde infüzyondan kaçınılmalıdır. SCIG'de genellikle premedikasyona gerek yoktur.

Kelebek iğneler kullanılırsa, üç çeyrek inç (1,9 cm) uzunluğundaki 23 ila 25 gauge iğneler çoğu yetişkin için iyi sonuç verir. Daha dar iğneler direnci artırır ve infüzyon sürelerini uzatabilir. Bebekler için, 4 ila 6 mm uzunluğunda 24 ila 27 gauge kelebek iğneler uygundur.

İnfüzyon iğnesinin ucu SC dokusuna 1 ila 1,5 cm, genellikle düğme tipi iğneler için cilt yüzeyine dik ve kanatlı iğneler için 45 derece açıyla sokulmalıdır. İğne yerleşimi çok sıkıysa, intradermal infüzyon ağrıya ve lokal reaksiyonlara neden olabilir. Ek olarak, hastalar infüzyon iğnesinin bir kan damarında olmadığından emin olmak üzere eğitilmelidir, çünkü SCIG preparatlarının yanlışlıkla IV uygulanması sistemik reaksiyon riskini artırabilir. İnfüzyon hattında kan dönüşü için iki aşamalı bir kontrol önerilir. İlk olarak, hasta şırıngayı geri çeker ve kan dönüşünü kontrol eder. Daha sonra, hasta şırıngayı infüzyon setinden çıkarır ve tüpte kan görünmediğinden emin olmak için SCIG'i başlatmadan önce 15 saniye bekler. İnfüzyondan sonra, infüzyon bölgesinin üzerine basit bir elastik bandaj yerleştirilebilir. İğnelerin ve diğer tıbbi atıkların güvenli bir şekilde atılması için öneriler verilmelidir.

**Yükleme dozları ve sabit duruma ulaşma süresi:** İnfüzyondan sonra, SCIG birkaç gün boyunca SC boşluğundan emilir. Zirve serum seviyeleri iki ila üç gün sonra ortaya çıkar.

Terapötik plazma seviyelerine SCIG ile IVIG karşılaştırıldığında o kadar hızlı ulaşılmaz. Bu nedenle, SCIG'e yeni başlayan hastalara tek bir yüklem dozu IVIG verilebilir ve ardından yedi gün içinde bir SC ürününe geçilebilir. Alternatif bir yöntem, tedavinin ilk haftasında ardışık günlerde, her biri planlanan haftalık doza eşdeğer beş SC dozu vermek veya iki hafta boyunca haftada iki infüzyonla yüklemektir. Bu uygulama genellikle hastanın/bakıcının evde tedavi için SC infüzyonu için doğru teknik konusunda eğitimini kolaylaştırır. Bu yöntemlerle yüklem ile sabit durum bir ila iki hafta içinde elde edilir. Yüklem olmadan, haftalık infüzyonlarla sabit duruma yaklaşık 12 ila 24 haftalık tedaviden sonra ulaşılır. Doz ayarlamaları yapılırsa, yeni bir sabit duruma ulaşma süresinin benzer şekilde kademeli olduğunu belirtmek gerekir.

**Obez hastalar:** Obezite hastalarının (vücut kitle indeksi [VKİ] >30) dozlarının ideal mi yoksa gerçek vücut ağırlığına göre mi belirlenmesi gerektiği belirsizdir. İmmün globulinin vücut ağırlığından ziyade klinik sonuca göre dozlanması gerektiği sonucuna varılmıştır.

**Doz ve doz sıklığı:** Tüm immün globulin ürünlerinde, başlangıç dozları ağırlığa göre belirlenir ancak israfı önlemek için en yakın tam şişeye veya önceden doldurulmuş şırıngaya (PFS) yuvarlanmalıdır. İlacın israfını önlemek için bir diğer yaklaşım, dozu dönüşümlü haftalarda hafifçe yukarı veya aşağı ayarlamak (geleneksel SCIG için). Örneğin, ilaç 10 ml'lik şişelerde sağlanıyorsa, haftada 45 ml'ye ihtiyaç duyan bir hasta bir hafta 40 ml ile sonraki hafta 50 ml arasında dönüşümlü olarak kullanabilir. Geleneksel SCIG ve fSCIG'nin dozajları farklıdır.

**Geleneksel SCIG:** IVIG ile karşılaştırıldığında, geleneksel SCIG daha küçük dozlarda ve daha sık uygulanır. SCIG için ampirik başlangıç dozu hem yetişkinler hem de çocuklar için haftada 100 mg/kg'dır. SCIG ayrıca her iki haftada bir 200 mg/kg dozunda (bazen iki haftada bir olarak adlandırılır) veya haftada bir kereden fazla verilen 100 mg/kg'dan daha düşük dozlarda da uygulanabilir. Ancak, Avrupa ve ABD'de sıklıkla kullanılsa da, bu alternatif programlar mevcut ürünler için ABD'de FDA onaylı etiketlerinde yer almamaktadır (%20'lik ürün olan Hizentra'nın iki haftada bir uygulanması hariç).

**Pompalar:** Çoğu hasta, haftalık SCIG dozlarını yaklaşık bir ila iki saat içinde vermek için pil veya yaylı pompalar kullanır. İnfüzyon sırasında hastalar yürüyebilir ve her zamanki, yorucu olmayan aktivitelerde bulunabilir.

Freedom60 gibi 40 ila 60 ml şırıngalara sahip şırınga sürücü pompaları kullanışlıdır. Daha küçük pille çalışan bir pompa örneği, yetişkinlere ve çocuklara mevcut SCIG ürünlerinin 10 ila 100 ml infüzyonlarını uygulamak için kullanılan Crono serisidir (Crono PID 20, 50 ve 100).

Geleneksel SCIG'nin (hiyaluronidaz olmadan) 5 ila 60 ml'si, hastanın vücut yapısına, yaşına ve kullanılan ürünle ilgili önceki deneyimlerine bağlı olarak belirli bir bölgeye infüze edilebilir. Daha büyük hacimlere ihtiyaç duyan hastalar genellikle aynı anda birden fazla bölgeye infüze etmelidir. Çoğu yetişkin için, 40 ila 60 ml'lik infüzyonlar, aynı anda iki bölge kullanılarak yaklaşık iki saat boyunca



rahatlıkla verilir. 20 ml/saat infüzyon hızını tolere eden hastalar, infüzyon süresini azaltmak için 40 ml/saate çıkarmayı deneyebilirler.

**Hızlı itmeli SCIG:** SCIG, yalnızca bir şırınga ve iğne kullanılarak haftada bir kereden daha sık uygulanabilir. Bazı ürünler önceden doldurulmuş şırıngalarda da mevcuttur. "Hızlı itme" adı verilen bu teknik, infüzyon süresini basitleştirir ve kısaltır. Genellikle 3 ila 20 dakikalık bir süre boyunca, hasta için rahat olan şekilde tek bir bölgeye 20 ml'ye kadar verilebilir; hastanın infüzyon sırasında tolere edebilirliğine göre hızı değiştirebileceği unutulmamalıdır.

**Ekipman:** Hızlı uygulama, varsa önceden doldurulmuş şırıngalar veya standart, tek kullanımlık 10 veya 20 ml şırıngalar ve infüzyon iğneleri veya özel SCIG düğme tipi iğneler gerektirir.

**Hyaluronidaz destekli SCIG:** fSCIG'nin dozajı esasen IVIG dozajıyla aynıdır. Ampirik başlangıç dozu 400 mg/kg'dır ve her üç ila dört haftada bir 300 ila 600 mg/kg (2 ila 6 ml/kg gerektirir) aralığındadır. Bu, tek bir iğne aracılığıyla tek bir SC bölgesinden verilebilir veya iki bölgeye bölünebilir.

### İzleme:

**Hedef serum düzeyleri:** Enfeksiyonlardan arınmışlık, gerekli IgG düzeyinin ana belirleyicisi olmalıdır ve çok sayıda çalışma, farklı hastaların enfeksiyondan arınmış kalmak için çok farklı IgG düzeylerine ihtiyaç duyduğunu göstermektedir. Birkaç çalışma, daha yüksek serum IgG düzeylerinin enfeksiyondan arınmışlığın artmasıyla ilişkili olduğu klinik izlenimini doğrulamıştır.

Hyaluronidazla kolaylaştırılmış SCIG (fSCIG) için, bir sonraki infüzyondan hemen önce dip seviyeleri elde edilmelidir. Uygulamadan yaklaşık altı gün sonra, IgG seviyeleri IVIG seviyelerine benzerdir. İstenilen serum IgG seviyesine ulaşmak ve bunu sürdürmek için gereken immünglobulin miktarı hastanın başlangıç IgG konsantrasyonuna, uygulama sıklığına ve o belirli hastadaki yarı ömre bağlıdır.

**Tedavi öncesi normal IgG seviyelerine sahip hastalar:** Normal veya yüksek IgG seviyelerine sahip spesifik antikör eksikliği olan hastalar sadece serum IgG seviyelerini kontrol ederek izlenemez. Bunun yerine, hasta SCIG dozunun ve herhangi bir enfeksiyonun dikkatli kayıtlarını tutmalı ve bu, o birey için enfeksiyonların insidansını ve şiddetini başarılı bir şekilde azaltan dozu belirlemek için klinisyenle düzenli olarak gözden geçirilmelidir.

**Kan yoluyla bulaşan hastalıkların izlenmesi:** Tüm lisanslı ürünlerin bilinen kan yoluyla bulaşan enfeksiyonların bulaşmasına karşı güvenli olduğuna inanılsa da, kontamine IVIG nedeniyle hepatit C bulaşmasıyla ilgili geçmiş deneyimler ve donörlerde Creutzfeldt-Jacob hastalığının retrospektif tanısı nedeniyle kan ürünlerinin ara sıra geri çağırılması, her zaman bir miktar riskin mevcut olduğunu açıkça göstermektedir. Herhangi bir hastaya infüze edilen herhangi bir kan ürününün lot veya seri numarası, son kullanma tarihi ve üreticisi kaydedilmelidir(bu bilgileri içeren etiketler şişelerden çıkarılabilir ve hasta kayıtlarına eklenebilir).

### Özel popülasyonlarda güvenlik:

**Gebelik:** SCIG gebelikte güvenle kullanılabilir ancak hem gebelik ilerledikçe dozun yukarı doğru ayarlanması hem de infüzyon yerinin karından uyluklara doğru ayarlanması gerekebilir. Gebelik sırasında doz, serum IgG düzeylerinin yeterli olduğundan ve plasentadan transfer için yeterli IgG bulunduğundan emin olmak için anne kilo aldıkça artırılmalıdır. Doz ayarlamalarının zamanında yapılabilmesini sağlamak için IgG ihtiyaçlarının aylık izlenmesi öneriliyor.

**Çocuklar:** SCIG ürünleri, IV erişiminin zorluğu nedeniyle sıklıkla bebeklerde ve çocuklarda kullanılır.

**IgA eksikliği olan hastalar:** SCIG, IgA eksikliği olan ve yaygın değişken immün yetmezlik ve tespit edilemeyen IgA seviyeleri gibi doğuştan bağışıklık kusurları olan hastalarda güvenle uygulanabilir. İmmünglobulin replasmanının, selektif IgA eksikliği olan çoğu hastada endike olmadığını ve spesifik IgG antikorlarında eksiklik olduğu gösterilen ve tekrarlayan enfeksiyonlardan muzdarip olan hastalar

için saklanması gerektiğini unutmayın. Anti-IgA antikorları geliştirme riski altında olabilecek veya anti-IgA antikorlarının yüksek titreleri olduğu bilinen hastalarda her zaman dikkatli olunmalıdır. Ancak, reaksiyonlar nedeniyle IVIG'i tolere edemeyen hastalar genellikle SCIG'i tolere edebilir ve IVIG'e karşı daha önce bir reaksiyon olması SCIG için bir kontrendikasyon değildir.

IgA eksikliği olan veya bilinen yüksek titreli anti-IgA antikorları olan hastalarda ilk infüzyonlar yavaşça, gözlem altında ve resüsitasyon olanakları olan uygun bir ortamda verilmelidir.

#### **SCIG'in olumsuz etkileri:**

SCIG'nin IVIG'den çok daha az sistemik yan etkisi vardır. SCIG ile ilgili en yaygın küçük yan etkiler infüzyon bölgelerinde oluşan lokal şişliklerdir. Diğer küçük yan etkiler arasında baş ağrısı, diyare, ateş, yorgunluk, sırt ağrısı ve mide bulantısı bulunur. İmmün yetmezlik nedeniyle immünglobulin alan hastalara yönelik bir anket çalışmasında, uygulama yolunun genel yaşam kalitesini etkilememesine rağmen, immünoglobulin tedavisiyle ilişkili bir miktar yük vardır ve hastaların çoğunluğu tedaviden rahatsız olmamıştır veya çok az rahatsız olmuştur.

SCIG'nin IVIG'e göre belirgin avantajları olmasına rağmen, tromboembolik komplikasyonlar, hemolitik anemi, aseptik menenjit, transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı ve aşırı duyarlılık reaksiyonları dahil olmak üzere immünglobulinle ilişkili potansiyel olarak ciddi yan etkilerin çoğuna neden olabilir, ancak IVIG ile karşılaştırıldığında daha az sıklıkta görülür.

**Lokal reaksiyonlar:** Hastaların çoğunluğu infüzyon bölgelerinde bir miktar lokal şişlik ve rahatsızlık yaşar. Bunun, şiddetinde veya sıklığında ilk birkaç infüzyon sonrası azalma olabilir. Kızarıklık, yanma ve/veya kaşıntı da yaygındır. Bu reaksiyonlar genellikle 12 ila 24 saat içinde geçer. Hasta, SC sıvı deposu nedeniyle oluşan bu lokal yan etkiler ve şişlik hakkında bilgilendirilmelidir. Tedavi genellikle gerekli olmasa da, yardımcı olabilecek kısa vadeli önlemler arasında soğuk kompresler, topikal kortikosteroid krem ve pruritus için oral antihistaminikler bulunur.

**Sistemik reaksiyonlar :** SCIG ile ilişkili sistemik advers reaksiyonların bildirilen oranları  $\leq$  %3'tür. SCIG ile yaşamı tehdit eden anafilaktik reaksiyonlar bildirilmemiştir.

#### **Özet ve öneriler:**

Subkutanöz immün globulin (SCIG), intravenöz immün globuline (IVIG) göre çeşitli avantajlar sunar. İmmün yetmezliği olan hastalarda enfeksiyonları önlemede IVIG kadar etkilidir ve daha az sistemik reaksiyona neden olur. Daha tutarlı serum IgG seviyeleri sağlar ve hastalar tarafından evde (pompayla veya pompasız) infüze edilebilir, bu da yaşam kalitesinin artmasını sağlar.

İmmün globulini deri altına uygulamanın üç yolu vardır. Bunlar hem uygulama sıklığı hem de SCIG'nin nasıl verildiği açısından farklılık gösterir. İlki (geleneksel) haftada bir infüzyon vermek için infüzyon pompaları kullanır (en yaygın olanı). İkincisi (hızlı enjeksiyon) sadece bir şırınga ve iğne veya önceden doldurulmuş şırıngalar kullanılarak günden haftada birkaç keze kadar değişen sıklıkta verilir. Üçüncüsü, genellikle her üç ila dört haftada bir verilen hyaluronidaz kolaylaştırılmış SCIG'dir (fSCIG). **SCIG ve IMIG genellikle IVIG'den daha konsantredir.** Özellikle SC ve IM uygulama için tasarlanmış immünglobulin ürünleri genellikle IV kullanımı için tasarlanmış olanlardan daha konsantredir ve daha düşük hacimlerde daha fazla immün globulin uygulanmasına olanak tanır. Yaklaşık %10 IVIG preparatları intravenöz veya subkutan olarak verilebilir.

**Temsili dozlama:** SCIG genellikle haftalık aralıklarla daha küçük dozlarda (örneğin 100 mg/kg) verilir.

**Hyaluronidazla kolaylaştırma aylık SC dozlamasına izin verir:** Hyaluronidaz kolaylaştırılmış SCIG (fSCIG), tek bir SC infüzyonunda tam bir aylık doza kadar verilmesine izin vermek için immünglobulininden hemen önce verilen rekombinant insan hyaluronidazı (rHuPH20) kullanan %10'luk bir immünglobulin preparatıdır. fSCIG her üç ila dört haftada bir daha büyük dozlarda (örneğin, 400mg/kg) verilir.

**İzleme:** SCIG tedavisini izlemek için, serum IgG seviyeleri, genellikle SCIG tedavisinin 12 ila 24. haftasından sonra, sabit duruma ulaşıldığında infüzyonlara göre herhangi bir zamanda ölçülebilir. Hastanın klinik durumu, gerekli IgG düzeyinin ana belirleyicisi olmalıdır ve farklı hastaların enfeksiyonsuz kalmak için çok farklı IgG düzeylerine ihtiyacı olabilir.

**Olumsuz reaksiyonlar:** Genellikle 12 ila 24 saatten az süren infüzyon bölgesinde lokal şişlik en yaygın olumsuz etkidir ve hastaların çoğunda en azından başlangıçta görülür. Lokal reaksiyonlar genellikle zamanla düzelir. Sistemik reaksiyonlar nadirdir ve SCIG ile yaşamı tehdit eden anafilaktik reaksiyonlar bildirilmemiştir.

#### **Kaynaklar:**

1. Jolles S., Section Ed. Orange JS, Deputy Ed. Feldweg AM. Subcutaneous and intramuscular immune globulin therapy. <https://www.uptodate.com>
2. Ballou M., Shehata N., Section Ed. Orange JS., Deputy Ed. Tirnauer JS., Feldweg AM. Overview of intravenous immune globulin (IVIG) therapy. <https://www.uptodate.com>.
3. Acar M., Somer A. Çocuklarda Subkutan İmmünglobülin Kullanımı. Çocuk Dergisi 2017; 17(4):146-150
4. Primer İmmün Yetmezliklerde İmmünoglobulin Replasman Tedavisi: Güncel Durum Raporu 2019. Ed. Özen A., Karakoç-Aydiner E., Ed. Yard. Barş S., Kıyıkım A., Özek-Yücel E. Ankara, 2019. [www.aid.org.tr](http://www.aid.org.tr)



## İlaç Alerjileri Kursu: Olgu Sunumu ile Geç Tip İlaç Alerjilerine Tanısal Yaklaşım

Dr. Gözde Köycü Buhari  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM,  
İmmünoloji ve Alerjik Hastalıklar Kliniği

### Olgu:

33 yaş erkek hasta prodüktif öksürük, hemoptizi, ateş ve kilo kaybı ile göğüs hastalıklarına başvurusunda yapılan tetkiklerinde yayma pozitif yeni tanı akciğer tüberkülozu tanısı almış ve birinci basamak antitüberküloz ajanlar olan izoniazid (H), rifampisin (R), pirazinamid (Z) ve etambutol (E) ile tedavi başlanmıştı.

HRZE tedavisinin 21. gününde sabah ilaçların hepsini aynı anda almış yaklaşık 10 saat sonra tüm vücutta kaşıntı ve beraberinde yaygın döküntüsü olmuş. Acil serviste müdahale edilen hasta sonrasında ilaç alerjisi açısından kliniğimize konsulte edilmişti. Ek hastalığı, ek ilaç kullanımı veya bilinen ilaç alerjisi yoktu.

Fizik muayenesinde gövdede ve ekstremitelerde yaygın eritemli zeminde makulopapüller döküntüsü vardı. Mukozal tutulum, ateş, periferik lenfadenopati saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde tam kan tetkiki, eozinofil sayısı normaldi, sitopenisi yoktu. Biyokimyasal tetkikleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. CRP normal düzeyde saptandı.

Geç tip ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu, tip 4, makulopapüller ekzantem (MPE) düşünülerek hastanın tüm ilaçları kesildi. Takipte hastanın lezyonları 7 gün içinde düzeldi fakat hastanın aktif tüberküloz enfeksiyonuna yönelik acil tedavi ihtiyacı devam ediyordu.

Antitüberküloz ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında tanı ve tedavide bazı zorluklar bulunmaktadır. Hastaların bulaştırıcılık riski ve tedavisiz olgularda tüberküloz enfeksiyonunun mortal seyredebilmesi nedeniyle bu hastaların hızla tedavi edilmesi önemlidir.

İlaç direnci olmayan olgularda standart tüberküloz tedavisi 2 ay HRZE ile başlangıç tedavisi, 4 ay HR ile idame tedavisi olmak üzere toplam 6 aydır (1). Olgularda ilaç direnci gelişiminin önlenmesi için çoklu ve düzenli ilaç kullanımı gerekmektedir. Hastaların çoklu ilaç kullanımları nedeniyle ilaç alerjisi gelişen olgularda suçlu ilacın öyküden saptanması çok zordur. Ayrıca antitüberküloz ilaçlarla çoklu ilaç alerjileri de sık görülmektedir (2-4). Daha önce yapılan çalışmamızda geç tip antitüberküloz ilaç alerjilerinde çoklu ilaç alerjisi %39.1 olarak saptanmıştır (5).

Tüberkülozda alternatif tedavi seçenekleri de kısıtlıdır. Ayrıca ikinci basamak antitüberküloz ajanlarla tedavi daha az etkilidir, daha pahalıdır, yan etkileri daha fazladır, tedavi süresi daha uzun ve hastaların tedavi uyumları da daha azdır (6-8). Tüm bu nedenlerle suçlu ilacın bulunup tedaviden çıkarılması önemlidir.

Rehberlerde ilaç alerjilerinde tanısal testlerin indeks reaksiyon bulguları tamamen düzeldikten en az 4-6 hafta sonra, tercihen 6 ay içerisinde yapılması önerilmekte. Daha erken yapılan tanısal testlerin yanlış negatif olarak sonuçlanma riski bulunmaktadır. Acil tedavi gerektiren durumlarda ise bu testlerin daha kısa sürede yapılması gündeme gelebilir (9-12). Aktif tüberküloz enfeksiyonunda da tedavi gecikmesi ağır, dissemine hastalık veya ilaç direncine neden olabilir, bu nedenle genel olarak tanısal testlerin daha erken dönemde yapılması söz konusudur.

Genel olarak hafif-orta MPE de intradermal test geç okumaları yama teste göre daha değerli olmakla birlikte, intradermal testlerin uygulanması antitüberküloz ilaçlar için ülkemizde kısıtlı bir seçenektir çünkü ülkemizde sadece rifampisin için steril parenteral solüsyon bulunmaktadır (10).

Rehberlerde antitüberküloz ilaçlar için yama testlerde kullanılacak optimal taşıyıcı madde ve maksimum noniritan konsantrasyonlar henüz standardize edilmemiştir. Kendi hazırladığımız test materyallerini kullanacak en az 10 (ideali  $\geq 20$ ) kişilik kontrol grubu kullanılması ve sağlıklı kişilerde maksimum noniritan konsantrasyonların belirlenmesi önerilmektedir (9, 12). Daha önce yaptığımız çalışmamızda birinci basamak antitüberküloz ilaçlar ile 1/10 konsantrasyonda vazelinle dilue edilmesi, 1/1 konsantrasyonda ise ilacın kendisinin SF ile yumuşatılması sonucunda hazırlanan yama testler 16 kişilik kontrol grubunda uygulanmış ve bu konsantrasyonların noniritan olduğu gösterilmişti (13). Benzer şekilde literatürde 10 sağlıklı kontrolde antitüberküloz ilaçların ticari formlarının sulandırılmadan sadece su ile yumuşatılması ile yapılan yama testlerin negatif sonuçlandığı bildirilmiştir (14).

Olguda reaksiyon tamamen düzeldikten yaklaşık 1 hafta sonra HRZE ile 1/10 ve 1/1 konsantrasyonlarda yama test uygulandı. 48. ve 72. saat değerlendirmeleri H ile 1/10 ve 1/1 konsantrasyonlarda 2+ pozitif olarak saptanması üzerine H tedaviden çıkarıldı. Yama test sonucu negatif olan ilaçlarla provokasyon testi uygulandı.

EAACI/ENDA'nın antitüberküloz ilaçlarla geç tip reaksiyonlarda ilaç provokasyon testi önerisi cilt testi negatif olan tüm gerekli antitüberküloz ilaçlarla hedef terapötik dozlarda 3-4 günlük intervallerle yeniden uygulamadır. Yeniden uygulamanın rechallenge veya kademeli doz artımı şeklinde yapılabilir. Bu yöntemin ilaç direnç riskini en aza indirerek, şiddetli bir geç reaksiyonun tespit edilmesi için zaman sağlayacağı belirtilmektedir (10).

Olguda daha önce tanımlamış olduğumuz protokollerle her bir ilaçla farklı zamanlarda olmak üzere birinci gün tam terapötik doza çıkıldı, ikinci ve üçüncü günlerde tam terapötik dozda devam ederek ilaç provokasyon testleri yapıldı (15, 16). RZE ile yapılan ilaç provokasyon testleri negatif sonuçlandı. Takip eden primer ekibi tarafından H yerine moksifloksasin başlanması planlandı. Moksifloksasin ile yapılan oral provokasyon testi negatif sonuçlandı. Hasta RZE+moksifloksasin rejimi ile tüberküloz tedavisini başarı ile tamamladı.

## Kaynaklar:

1. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis. Module 4: Treatment- Drug Susceptible Tuberculosis Treatment. World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2022.
2. Jin HJ, Kang DY, Nam YH, Ye YM, Koh YI, Hur GY, et al. Severe Cutaneous Adverse Reactions to Anti-tuberculosis Drugs in Korean Patients. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2021;13(2):245-55.
3. Shin HJ, Chang JS, Kim MS, Koh BG, Park HY, Kim TO, et al. Hypersensitivity reactions to multiple anti-tuberculosis drugs. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246291.
4. Sim DW, You HS, Yu JE, Koh YI. High occurrence of simultaneous multiple-drug hypersensitivity syndrome induced by first-line anti-tuberculosis drugs. *World Allergy Organ J.* 2021;14(7):100562.
5. Koycu Buhari G NBS, Gultuna S et al. Non-Immediate Type Hypersensitivity Reactions with First-Line Antituberculosis Drugs and Diagnostic Patch Testing *Asthma Allergy Immunology.* 2024;22(2):181-8.
6. Lehloenya RJ, Dheda K. Cutaneous adverse drug reactions to anti-tuberculosis drugs: state of the art and into the future. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(4):475-86.
7. Nagarajan S, Whitaker P. Management of adverse reactions to first-line tuberculosis antibiotics. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018;18(4):333-41.
8. Varshney K, Anaele B, Molaei M, Frasso R, Maio V. Risk Factors for Poor Outcomes Among Patients with Extensively Drug-Resistant Tuberculosis (XDR-TB): A Scoping Review. *Infect Drug Resist.* 2021;14:5429-48.
9. Barbaud A, Castagna J, Soria A. Skin tests in the work-up of cutaneous adverse drug reactions: A review and update. *Contact Dermatitis.* 2022;86(5):344-56.
10. Barbaud A, Garvey LH, Torres M, Laguna JJ, Arcolaci A, Bonadonna P, et al. EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing. *Allergy.* 2024;79(3):565-79.
11. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy.* 2014;69(4):420-37.
12. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis.* 2015;73(4):195-221.
13. Özdedeoğlu Ö, Köycü Buhari G, Koca Kalkan İ et al. Antitüberküloz ilaçlar ile görülen erken olmayan tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yaklaşım ve yama testi kullanımının değerlendirilmesi. *Asthma Allergy Immunology* 2017; 15(supp 2): 15.
14. Bakkum RS, Waard-Van Der Spek FB, Thio HB. Delayed-type hypersensitivity reaction to ethambutol and isoniazid. *Contact Dermatitis.* 2002;46(6):359.
15. Koycu Buhari G, Oner Erkeköl F, Koca Kalkan I, Ates H, Vural Solak GT, Akkale O, et al. Hypersensitivity reactions with first-line antituberculosis drugs and outcomes of rapid desensitizations. *World Allergy Organ J.* 2024;17(1):100862.
16. Buhari GK, Keren M, Dursun AB, Guler M, Dulkar G, Kalac N, et al. Immediate-type hypersensitivity reactions due to antituberculosis drugs: a successful readministration protocol. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(1):39-44.



## Biyolojik Tedavilerin Astım Dışı Solunum Yolu Hastalıklarında Kullanımı Eozinofilik Granülo-matosiz Polianjitis (EGPA) ve Hipereozinofilik Sendrom (HES)

Dr. Gülden Paçacı Çetin  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

EGPA geç başlangıçlı astım, doku ve kan eozinofilisi ve küçük-orta damar vaskülitisi ile karakterize nadir görülen, multi sistemik, immün aracılı inflamatuvar bir hastalıktır <sup>(1,2)</sup>. Astım, alerjik rinit ve sinüzitin görüldüğü prodromal faz; pulmoner infiltratlar, eozinofilik kardiyomyopati ve gastrointestinal tutulum ile sonuçlanabilecek eozinofilik faz ve palpabl purpura, glomerulonefrit ya da mononöritis multipleksin ortaya çıktığı vaskülitik faz olmak üzere üç faz şeklinde seyredebilir <sup>(1,3)</sup>. ANCA ilişkili vaskülitlerin alt kırımı olarak tanımlanmakla birlikte ANCA pozitifliği hastaların yaklaşık üçte birinde görülmektedir <sup>(4)</sup>. EGPA için herhangi bir tanı kriteri bulunmamakta birlikte vaskülit tanısı olan hastalar için klasifikasyon kriterleri tanımlanmıştır <sup>(5, 6)</sup>. Bazı kriterler tanı için geliştirilmiş olup (MIRRA çalışmasında kullanılanlar gibi) bu kriterler uzman görüşüne dayanmaktadır ve validasyonları gerekmektedir <sup>(7)</sup>.

EGPA tedavisinde kortikosteroidler başlıca tedavi olup hastalar FFS (Five Factor Score) ile hastalık ağırlığı açısından değerlendirilir. 2011 yılında revize edilen kriterler şunlardır: *a) >65 yaş, b) kalp yetmezliği, c) böbrek yetmezliği, d) Gastrointestinal sistem tutulumu, e) kulak-burun-boğaz ilişkili bulguların olmaması*. Bu kriterlerden en az birisinin varlığı kötü prognozu gösterir <sup>(8)</sup>. Kortikosteroidler temel tedavi olup, kötü prognostik kriterler varlığında immünsupresif tedavi kullanımı gündeme gelmektedir (rituximab, siklofosfamid) <sup>(1,9,10)</sup>. Hastalığın patogenezinde eozinofillerin rolünün daha iyi anlaşılması ile birlikte hedefe yönelik biyolojik tedaviler de son yıllarda EGPA tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır <sup>(11)</sup>. 2017 yılında yapılan 138 EGPA lı hastanın katıldığı 300 mg sc mepolizumab/4 hafta ve plasebonun karşılaştırıldığı, çok merkezli çift kör çalışma sonucunda mepolizumab ile hem daha uzun süre remisyon sağlanmış, hem de kortikosteroid dozu azaltılabilmektedir <sup>(7)</sup>. Bunun üzerine 2017 yılında mepolizumab EGPA tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır <sup>(12)</sup>. Gerçek yaşam çalışmaları ile de etkinliği ve güvenirliliği gösterilen mepolizumab tedavisi hem Avrupa hem de Amerika kılavuzlarında yerini almıştır <sup>(9,10)</sup>. 2024 yılında yayınlanan MANDARA çalışması ile benralizumabın, nökseden veya refrakter EGPA'lı hastalarda remisyon indüksiyonu için mepolizumaba göre noninferior olduğu gösterilmiş <sup>(13)</sup>, bu çalışmanın sonucu ile de 2024 yılında benralizumab tedavisi EGPA da FDA tarafından onaylanmıştır <sup>(14)</sup>. EGPA tedavisinde uzun süredir kullanılan diğer bir biyolojik ajan ise bir anti CD20 antikoru olan rituximab dır. Rituximab hem yeni tanı hem de nöks EGPA da remisyon indüksiyonunda kullanılmaktadır <sup>(1)</sup>. Tezepelumab, dupilumab ve reslizumab ın EGPA tedavisinde onayı olmayıp vaka bazlı ya da küçük hasta grupları üzerinde etkinlikleri ile ilgili veriler mevcuttur <sup>(15-17)</sup>. Depemokimab da mepolizumab ile aynı epitopa daha iyi afinite ve daha uzun yarılanma ömrü ile bağlanan bir anti IL-5 moAb olup EGPA hastalarında etkinliği halen devam eden Faz 3 bir çalışma ile değerlendirilmektedir <sup>(18)</sup>.

Astım tanısıyla takipteyken eklem ağrısı, bacakta ağrısız morluklar, nöropatik ağrı nedeniyle danışıldığı romatolog tarafından 2009 yılında EGPA tanısı ile Imuran ve prednol tedavisi başlanan ilk olgumuzun kliniğimize başvurusunda eozinofil sayısı 2500 hücre /mm<sup>3</sup> idi, paranazal BT de sinüzit ve nazal polipozis ve Toraks BT de EGPA tutulumunu düşündürür tarzda bronş duvar kalınlaşmaları ve yaygın mukus impaksiyonları vardı. Hastanın son 4 yılda 5-6/yıl atak geçirme öyküsü ve 2010, 2016 ve 2023 yıllarında olmak üzere toplam 3 kere MI geçirme öyküsü vardı. Yapılan EKO' larda tüm kalp boşlukları büyük, EF%15-20 ve pacemakerı olan hasta EGPA' nın kalp tutulumu olarak değerlendirildi. Başlangıçta negatif olan ANCA değerinin 2021 yılından itibaren pozitifleştiği izlendi. Başlangıçta 32mg prednol ve Imuran tedavisi verilen ancak bu tedavi altında sık atak geçirdiği için 2015 yılında 150 mg/ay Omalizumab tedavisi başlanan hastanın Omalizumab altında prednol dozu 8-16mg'a kadar inilebildi ve atak sayısı 2-3/yıl 'a geriledi. Atakları tam kontrol edilemeyen ve prednol kesilemeyen hastanın tedavisi 2020 yılında 100 mg/ay Mepolizumab olarak değiştirildi. Bu tedavi ile atak sayısı 1-2/yıla kadar

geriledi, prednol dozu azaltıldı ama kesilemedi ve hasta Imuran tedavisini kendi kararıyla bıraktı. Hastada tam kontrol sağlanamadığı için 2023 yılında Mepolizumab dozu 300 mg/ay olacak şekilde artırıldı. 2024 yılı itibarıyla eozinofilleri sıfırlanan, prednol 4mg gün aşırıya kadar azaltılan hastanın son 1 yılda atağı yok, AKT:23-25 arasında değişmekte ancak kalp yetmezliği bulguları belirgin ve son 6 aydır yeni nesil bir kalp yetmezliği ilacı olan Oneptus (sakubitinil/valsartan) kullanıyor. Hasta immunsupresif tedavi gereksinimi açısından değerlendirilmek üzere romatoloji bölümüne konsulte edildi, değerlendiriliyor.

İkinci olgumuz Nisan 2023 de hematolojide periferik kanda eozinofil düzeyleri %42.7, 6770 hc/mL saptanan 23 yaşındaki erkek hastadır. Hematolojik değerlendirmede primer/neoplastik hipereozinofilik sendrom (HES) düşündürecek bir bulgu saptanmamıştır. Hasta Mayıs 2023 de tarafımıza yönlendirilmiştir. Başvuru esnasında alınan öyküde nefes darlığı ve öksürük dışında başka bir semptomu yoktur. Fizik muayenede akciğerde bilateral belirgin raller ve ronküsler, sat: 92 idi. Yapılan tetkiklerde sekonder/reaktif eozinofiliye sebep olabilecek etyolojik bir bulgu saptanmamıştır. SFT de FEV1/FVC: 72, FEV1: 2320 %54, Toraks BT: Her iki akciğer üst loblarda belirgin buzlu cam alanları mevcuttur. Kardiyoloji tarafından yapılan değerlendirmede eozinofiliye bağlı kardiyak tutulum düşünülmüdü. Bu yapılan tetkik sonuçları ile hastada akciğer tutulumunun olduğu idiyomatik HES düşünülerek prednol 1 mg/kg (80 mg), 2 haftada bir 8 mg doz redüksiyonu olacak şekilde başlandı. Takipte prednol 16 mg a kadar düşürüldü, bu esnada eozinofilleri de %5.4- 480 e kadar geriledi. Prednol 8 mg a düşürüldükten sonra hastanın belirgin nefes darlığı, hırıltısı başlamıştı. Eozinofillerinde %15.4 – 1850 e yükselme ve PAAG de bilateral üst zonlarda infiltrasyonlar saptandı. Prednol yeniden 80 mg/gün e yükseltildi, 2 haftada bir 8 mg doz redüksiyonu olacak şekilde 16 mg a kadar düşürüldü, sonrasında ayda bir 4 mg redüksiyon planlandı. Prednol 12 mg altında hastanın nefes darlığı nüks etti, eos: %25.6 – 3480, hastanın steroid aknesi ve kas güçsüzlüğü gelişti. Steroid dozu azaltılamayan hastaya mepolizumab 100 mg/4 haftada bir şeklinde başlandı. Tedavi ile 16. Hafta sonunda prednol 4 mg a kadar azaltıldı, adrenal aks intakt olan hastanın prednol tedavisi kesildi. 2 aydır yalnızca mepolizumab/4 haftada bir şeklinde kullanan hastanın aktif bir yakınması olmayıp, takip edilmektedir.

En az iki hafta ara ile yapılan incelemede periferik kanda eozinofil sayısının  $\geq 1500$  hc/mL olması hipereozinofili olarak isimlendirilir. Kemik iliğinde mevcut çekirdekli hücrelerin %20 sinden fazlasının eozinofil olduğu  $\pm$  patoloğ tarafında dokunun eozinofiller ile infiltre olduğunun ifade edilmesi  $\pm$  eozinofil granül proteinlerinin varlığının gösterilmesine doku hipereozinofilisi denir. Doku hipereozinofilisine bağlı organ hasarı ya da disfonksiyonu, periferik kanda  $\geq 1500$  hc/mL eozinofil ve organ hasarına sebep olabilecek başlıca sebeplerin ekartasyonu sonrasında ise hipereozinofilik sendromdan bahsedilir <sup>(19, 20)</sup>. HES ailesel, idiyomatik, primer (neoplastik) ve sekonder (reaktif) olmak üzere 4 ana alt tipe ayrılır. Hastalığın klinik prezentasyonu oldukça değişken olup dermatolojik, pulmoner, gastrointestinal ve kardiyovasküler semptomlar sıklıkla bildirilmektedir <sup>(19)</sup>. HES tedavisinde amaç, end-organ hasarını tersine çevirmek ve önlemek için kan ve doku eozinofil seviyelerinin uzun vadede azaltılmasıdır. Primer HES gibi imatinibin etkili olduğu alt tipler dışında tedavide kortikosteroidler ve sitotoksik/immünsupresif tedavi kullanılır <sup>(20)</sup>. IL-5, eozinofiller için ana düzenleyici sitokin olup, Anti IL-5 tedaviler bir seçenek olarak HES tedavisinde de gündeme gelmiştir <sup>(20, 21)</sup>. Mepolizumabın etkinliğini değerlendiren 2020 tarihli 108 FIP1L1::PDGFRA negatif hastanın yer aldığı randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada mepolizumab plaseboya göre alevlenmelerde anlamlı azalma sağlamış <sup>(22)</sup>, ve bu çalışma sonucunda FDA tarafından HES tedavisinde onay almıştır <sup>(23)</sup>. IL-5 yolağına etkili başka bir biyolojik ajan olan benralizumab ile de HES tedavisinde etkinlik çalışması devam etmektedir <sup>(24)</sup>.



## Kaynaklar:

1. Emmi G, Bettiol A, Gelain E, Bajema IM, Berti A, Burns S, et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2023;19(6):378-93.
2. White J, Dubey S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a review. *Autoimmunity Reviews*. 2023;22(1):103219.
3. Carrón-Herrero A, Pelaia C, Paoletti G. New therapeutic approaches with biological drugs for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Exploration of Asthma & Allergy*. 2023;1(2):31-48.
4. Furuta S, Iwamoto T, Nakajima H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergology International*. 2019;68(4):430-6.
5. Fijolek J, Radzikowska E. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis—advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Frontiers in Medicine*. 2023;10:1145257.
6. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis & Rheumatology*. 2022;74(3):386-92.
7. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(20):1921-32.
8. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P, et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine*. 2011;90(1):19-27.
9. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2024;83(1):30-47.
10. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis. *Arthritis & Rheumatology*. 2021;73(8):1366-83.
11. Khoury P, Grayson PC, Klion AD. Eosinophils in vasculitis: characteristics and roles in pathogenesis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2014;10(8):474-83.
12. [Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-eosinophilic-granulomatosis-polyangiitis-rare-disease-formerly-known-churg>.
13. Wechsler ME, Nair P, Terrier B, Walz B, Bourdin A, Jayne DR, et al. Benralizumab versus mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(10):911-21.
14. Fasentra approved in the US for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. News release. [Available from: <https://www.astrazeneca-us.com/media/press-releases/2024/fasentra-approved-in-the-us-for-eosinophilic-granulomatosis-with-polyangiitis.html>.
15. Kent BD, d'Ancona G, Fernandes M, Green L, Roxas C, Thomson L, et al. Oral corticosteroid-sparing effects of reslizumab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *ERJ Open Research*. 2020;6(1).
16. Vincent-Galtié N, Marquant Q, Catherinot E, Ackermann F, Magnan A, Tcherakian C, et al. Tezepelumab for refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis-related asthma. *Respiratory Research*. 2024;25(1):272.
17. Molina B, Padoan R, Urban ML, Novikov P, Caminati M, Taillé C, et al. Dupilumab for relapsing or refractory sinonasal and/or asthma manifestations in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a European retrospective study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2023;82(12):1587-93.



18. OCEAN (depemOkimab effiCacy Eosinophilic grAnulomatosis with polyaNgiitis) [Available from: <https://www.mayo.edu/research/clinical-trials/cls-20535901>].
19. Valent P, Klion AD, Roufosse F, Simon D, Metzgeroth G, Leiferman KM, et al. Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes. *Allergy*. 2023;78(1):47-59.
20. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization and International Consensus Classification of eosinophilic disorders: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2024;99(5):946-68.
21. Ezekwe E, Weskamp AL, Pittman LM, Klion AD. Biologics in Hypereosinophilic Syndrome and Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Immunology and Allergy Clinics*. 2024.
22. Roufosse F, Kahn J-E, Rothenberg ME, Wardlaw AJ, Klion AD, Kirby SY, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(6):1397-405.
23. FDA approves Nucala as the first and only biologic treatment for Hypereosinophilic Syndrome (HES) [Available from: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/fda-approves-nucala-as-the-first-and-only-biologic-treatment-for-hypereosinophilic-syndrome-hes/>].
24. Ogbogu P, Klion A, Roufosse F, Akuthota P, Khoury P, Shih V, et al. PB2229: A Phase 3 Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Benralizumab In Patients With Hypereosinophilic Syndrome. *HemaSphere*. 2023;7(S3):e5623859.

## Acil Serviste İlaç Alerjisi Yönetimi

Dr. Hale ATEŞ

Ankara Etlik Şehir Hastanesi İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları (ADR) ilk olarak 1960'lı yıllarda Gell ve Coombs tarafından tanımlanmıştır. IgE aracılı reaksiyonlar Tip I, antikör aracılı sitotoksikite reaksiyonları Tip II, immün kompleks aracılı reaksiyonlar Tip III ve gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları Tip IV olmak üzere dört tip ADR olduğu gösterilmiştir. Sonrasında 2001 yılında EAACI tarafından ilaç ADR eğer immün mekanizmalar ile geliyorsa ilaç alerjisi, diğer mekanizmalar ile geliyorsa non-alerjik ilaç aşırı duyarlılığı olarak tanımlanmış, ilaç alerjilerinin de IgE aracılı ve non-Ige aracılı mekanizmalar ile geliştiği kabul edilmiştir. 2003 yılında ise Pichler ve arkadaşları tarafından tip IV reaksiyonlar Tip IVa, Tip IVb, Tip IVc ve Tip IVd olarak sınıflandırılmıştır.

İlaç ADR altta yatan alerjik mekanizmadan bağımsız olarak, kronolojik olarak erken (ani) tip ve erken olmayan (geç) tip reaksiyonlar olmak üzere iki grupta incelenir. Erken tip reaksiyonlar, ilaç alımından sonraki 1 saat içinde izlenen reaksiyonlardır. Erken olmayan (geç) tip reaksiyonlar ise ilaç son dozundan sonraki 1 saatten birkaç güne kadar farklı sürelerde ortaya çıkabilen reaksiyonlardır. Ancak bu kronolojik sınıflamada gruplar arasında zamansal örtüşmeler olabileceği ve IgE-aracılı bazı reaksiyonların 1. saatten sonra 6. saate kadar başlayabileceği gibi, çok duyarlı bazı kişilerde IgE dışı reaksiyonlar ilk saatler içinde ortaya çıkabilir.

Son zamanlarda ilaç ADR için fenotip ve endotip kavramları kullanılmaktadır. Reaksiyon fenotipi, semptomlara ve reaksiyonların zamanlamasına göre klinik özellikleri ifade etmektedir. Endotip ise fenotiplerin altında yatan farklı immünolojik mekanizmalara göre yapılan sınıflamadır.

İlaç alerjisi şüphesi ile başvuran bir hastada öncelikle ayrıntılı bir anamnez ile gelişen klinik tablonun ilaç ADR ile ilişkili olup olmadığının belirlenmesi, sonrasında bunun bir immünolojik reaksiyon mu yoksa non-immünolojik bir reaksiyon mu olduğunun belirlenmesi gelir.

İlaç ADR'na en sık neden olan ilaçlar arasında beta laktam antibiyotikler ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar yer alırlar. Ayrıca genel anestezi, antiepileptik ilaçlar ve radyokontrast maddeler de sık olarak alerjiye neden olan ilaçlar arasındadır. Kemoterapötik ilaçlar ve biyolojik ajanlar ile bildirilen ADR'da son 10 yılda artış gözlenmektedir.

İlaç ADR'nın tedavisinde ilk yapılması gereken sorumlu ilacın kesilmesidir. IgE aracılı hafif reaksiyonlarda antihistaminik ilaçlar uygulanır. Anafilaksi için uyarıcı bulgular varsa adrenalin hemen uygulanmalıdır. Kortikosteroidlerin etkilerinin başlama süresi geç olmasına rağmen, geç yanıtın önlenmesi için uygulanması önerilmektedir. IgE aracılı olmayan reaksiyonlarda hastanın kliniğine göre antihistaminikler ve kortikosteroidler kullanılır, sıvı-elektrolit replasmanı, yara bakımı, ağrı kontrolü,

enfeksiyon kontrolü, ateş düşürücü tedavi, mukozal bölgelerin tutulumuna yönelik tedavi, beslenme desteği gibi destek tedaviler sağlanır.

Uzun dönem yaklaşımda, sorumlu ilaç ve sorumlu ilaca yapısal olarak benzeyen çapraz reaksiyona neden olabilecek ilaçların kullanılmaması gerekir. Ancak kontrendikasyon olmadığı müddetçe, ilaç alerjisi varlığını netleştirmek ve gereksiz yere alternatif ilaç kullanımını önlemek amacıyla tanısal testlerin yapılması önerilir. Risk sınıflaması yapılarak bulunulan ilaç test önerilerine göre; hastada ilaç alerjisi düşündürmeyen semptomlar ya da sadece ailede alerji öyküsü varsa ya da indeks reaksiyondan sonra ilgili ilaç sorunsuz kullanılmış ise bu hastalarda direk ilaç ADR etiketinin kaldırılması önerilir, tanısal testler önerilmemektedir. Hafif makülopapüler egzantem (MPE) düşük riskli kabul ediliyor ve cilt testleri opsiyonel olarak sunulurken, ilaç provokasyon testi öneriliyor. Eğer reaksiyonun ayrıntıları çok bilinmiyor ancak tedavi ya da acil müdahale gerektirmemiş ise bu hastalar düşük-orta riskli kabul ediliyor ve cilt testleri opsiyonel olarak sunulurken hasta bazında değerlendirme ve en az 2 basamaklı ilaç provokasyon testi (İPT) öneriliyor. Hastanın ağır olmayan ani tip reaksiyon öyküsü varsa, orta düzeyde MPE ya da gecikmiş ürtikeri varsa ya da hafif MPE var ama ağır komorbiditesi varsa, bu hastalar orta riskli kabul ediliyor ve cilt testleri zorunlu ve en az 2 basamaklı ilaç provokasyon testi öneriliyor. Anafilaksi ya da ilk 1 saat içinde ortaya çıkan ürtiker ya da pozitif cilt testi veya tekrarlayan ilaç reaksiyonu varsa bu hastalar yüksek riskli kabul ediliyor, bu hastalarda in vitro testler (IgE, BAT) düşünülmeli, cilt testleri zorunludur ve İPT en az 3 basamaklı öneriliyor. Ağır MPE veya SCAR gibi ağır ilaç reaksiyonu varsa bu hastalar da yüksek riskli kabul ediliyor, özel merkezlerde takibi öneriliyor, bu hastalarda yama testi yapılabilir ancak sorumlu ilaç grubundan kaçınma öneriliyor.



## Besin Alerjen İmmünoterapi ve Biyolojik Ajanlar

Doç. Dr. Handan Duman Şenol  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Besinlerle uygulanan immünoterapi, IgE aracılı besin alerjilerinde, 4-5 yaşına kadar doğal tolerans geliştirmemiş veya tolerans geliştirmesi beklenmeyen hastalarda uygulanan bir tedavi yöntemidir. Oral, sublingual ve epikutanöz şekilde uygulanabilmektedir. Temel amaç hastanın tolere edebildiği dozu artırarak anafilaksi gelişimini engellemek ve tolerans gelişimini sağlayabilmektir. Oral immünoterapi (OİT) en sık kullanılan ve en etkili form olarak bildirilmektedir. Yapılan meta-analizlerde farklı gıdalarla (inek sütü, yer fıstığı ve yumurta) %70-80 'lerde desensitizasyon, %40-45 oranında da kalıcı yanıtızlık (Sustained Unresponsiveness) sağladığı bildirilmektedir. Alerjen immünoterapilerde tedavi süresini kısaltmak ve yan etkileri azaltmak amacı ile adjuvan tedaviler son yıllarda sıkça araştırılmaktadır. Bunlardan bir tanesi olan biyolojik ajanlar immünojenik yollarla görev alan sitokin veya reseptör gibi spesifik bir determinanta bağlanmakta ve o yolağı inhibe ederek etkilerini göstermektedirler. Besin alerjilerinde Th2 yanıt ön planda olduğu için burada görev alan IgE, IL4, IL13 gibi alerjik inflamasyonu tetikleyen moleküller hedef alınmaktadır. Gıda alerjilerinin tedavisinde biyolojik tedavilerin OİT ile kombinasyonu, bu tedavilerin etkinliğini artırmayı ve yan etki profilini iyileştirmeyi amaçlamaktadır.

Oral immünoterapi ile birlikte ilk kullanılan biyolojik ajan bir anti-IgE olan Omalizumab'dır. Omalizumab, serbest IgE'yi bağlayan, dolaşımdaki seviyesini düşüren, bazofil ve mast hücre yüzeyine bağlanmasını engelleyen, dolayısıyla alerjen maruziyetinde bu hücrelerin degranülasyonu önleyen bir monoklonal antikordur.

Nadeau ve arkadaşları tarafından 2011'de İnek sütü Rush OİT uygulana 11 hastaya immünoterapiden 9 hafta önce omalizumab başlanmış ve hastaların %82'sinin ilk eskalasyon gününde 1000 mg protein alabilecek kadar hızlı bir şekilde ilerledikleri görülmüştür. Bu çalışmadan sonra yer fıstığı, yumurta ve çoklu besin alerjilerinde de omalizumab kullanılmış ve omalizumabın immünoterapi etkinliğini arttırdığı, güvenli ve hızlı bir desensitizasyonu sağladığı bildirilmiştir.

Bir diğer OİT ile birlikte etkinliği araştırılan ajan Dupilumab'dır. Dupilumab, IL-4Ra'nın alfa alt birimine bağlanan, IL-4 ve IL-13 sinyalizasyonunu bloke eden bir insan monoklonal IgG4 antikordur.

Ağır atopik dermatit için dupilumab kullanılan 30 yaşındaki kadın hastanın tedavinin 3. Ayında daha önceden kanıtlanmış antep fıstığı ve mısır alerjilerinin gerilediği ve hastanın bu gıdaları sorunsuz tüketebildiği gösterilmiştir. Bu vaka bildirimden sonra yapılan çalışmada besin alerjisi eşlik eden AD'li hastalar 3 yıl dupilumab tedavisi sonrasında besin sIgE düzeylerinde %80.5-86.9 düşme olduğu gösterilmiştir. Dupilumabın AR101(Yer fıstığı) ile kombinasyon tedavisinin değerlendirildiği sonuçları yayınlanmayan ancak clinical.gov.tr de ilk sonuçları verilen çalışmada (NCT03682770) plaseboya göre Dupilumab kullanan hastaların 2 gr besin yükleme testini daha fazla sayıda geçebildikleri ve tüketebildikleri kümülatif yer fıstığının daha fazla miktarda olduğu bildirilmiştir.

Ayrıca literatürde omalizumab ve dupilumabın birlikte kullanıldığı Faz 2 çalışma(NCT03679676), bir füzyon proteini olan abatacept (NCT04872218(ATARI) Faz-2 çalışması gibi klinik araştırmalar halen devam etmektedir.

.Biyolojik tedavilerin, **oral immünoterapilerle** kombinasyonu, gıda alerjilerinin tedavisinde önemli bir ilerleme kaydetmiştir. Bu tedavi yaklaşımları, özellikle **yüksek riskli alerjik hastalar** için daha güvenli ve etkili tedavi imkânları sunmaktadır. Kalıcı toleransın indüklenmesi için çeşitli biyolojik ajanların araştırılması devam etmektedir.

### Kaynaklar:

1. Brar KK, lanser Bj, Schneider A, Nowak-Wegrzyn A. Biologics for the treatment of food allergies. Immunol Allergy Clin North Am. 2020;40(4):575-91.
2. Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(6):1622-4.
3. Andorf S, Purington N, Block WM, Long AJ, Tupa D, Brittain E, et al. Anti-IgE treatment with oral immunotherapy in multifeed allergic participants: a double-blind, randomised, controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3(2):85-94
4. Rial Mj, Barroso B, Sastre j. Dupilumab for treatment of food allergy. j Allergy Clin Immunol pract. 2019;7(2):673-4.
5. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03682770?cond=food%20allergy%20and%20dupilumab&rank=5&tab=results>

## Gerçekten Çoklu İlaç Alerjisi Mi?

Doç. Dr. İlkay Koca

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, İmmünoloji ve Alerjik Hastalıklar Kliniği

Günlük klinik uygulamada, hastalar sıklıkla bir dizi ilaca ve çoklu ilaç gruplarına karşı “alerjileri” olduğunu bildirirler. Alerji uzmanlarından sıklıkla bu çoklu ilaç alerjisi öyküsü olan hastaları değerlendirmeleri istenir. Amerika’da yapılan bir çalışmada bir hastane sisteminin bir yıllık verileri sorgulandığında ilaç alerjisi olduğunu bildiren 92.195 hastanın %21,7’si (19997 hasta) iki ilaçla, %8,7’si (7994 hasta) üç ilaçla, %3,8’i (3467 hasta) dört ilaçla, %1,7’si (1552 hasta) beş ilaçla ve %2,1’i (1875 hasta) altı veya daha fazla ilaçla alerjik reaksiyon yaşadığını bildirdiği saptanmıştır. Bildirilen bu reaksiyonların birçoğu muhtemelen immün aracılı alerjik reaksiyon olmasa da hastalar ve doktorları gereksiz yere tüm bu ilaçlardan kaçınıyor olabilirler.

İstenmeyen ilaç reaksiyonlarını (İİR), ilaçların kullanımıyla ortaya çıkan amaçlanmamış ve zararlı etkileri olarak tanımlamıştır. Bu reaksiyonlar, tarihsel olarak yaygın ve öngörülebilir olan "A tipi" reaksiyonlar ve nadir ve genellikle öngörülemeyen "B tipi" reaksiyonlar olarak sınıflandırılmıştır. A tipi reaksiyonlar, doza bağımlı olarak ortaya çıkan asetaminofen ile karaciğer yetmezliği gibi aşırı doz etkileri; glukokortikoidlerin kullanımıyla görülen ağızda pamukçuk gibi ilaçlara bağlı yan etkileri; antibiyotiklerden kaynaklanan ishalde görülen ilaçların sekonder/indirekt etkileri ve son olarak ilaç-ilaç etkileşimlerini içerir. B tipi reaksiyonlar ise dozdan bağımsız gelişir. Tarihsel olarak aşırı duyarlılık reaksiyonları adı verilmiştir ve temel olarak inflamatuvar ve immün mekanizmalar aracılık etmektedir. B tipi reaksiyonlar arasında tek bir doz aspirin kullanımı sonrası kulakta gelişen çınlama gibi intoleranslar, G6PD eksikliği olan bir hastada ilaç kullanımı sonrası hemolitik anemi gibi idiosinkrazik reaksiyonlar ve immünolojik ilaç reaksiyonları veya ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları (İADR) yer alır. Nedenen bağımsız olarak, ortaya çıkan tüm İİRLarı ve hastalıklarla ilişkili diğer semptomlar, hastalar tarafından sıklıkla yanlış bir şekilde ilaç kullanımına atfedilerek bildirilmekte ve mekanizmanın doğrulanması veya açıklığa kavuşturulması olmaksızın sağlık kaydında "ilaç alerjisi" olarak belgelenmektedir. Bunları yanlış bir şekilde "alerji" olarak etiketlemek kafa karışıklığına ve olası tedavi dezavantajlarına yol açmaktadır. Bu nedenle çoklu ilaç reaksiyonu öyküsü olan bir hastanın değerlendirilmesi gerektiğinde, alerji uzmanının gelecekte güvenli kullanılabilecek ilaçları belirleyebilmek için her bir reaksiyonu sistematik olarak değerlendirmesi gerekir.

Ne yazık ki çoklu istenmeyen ilaç reaksiyonlarını tanımlamaya yönelik terminoloji zayıf ve kafa karıştırıcıdır, ayırıcı tanı yelpazesi ise geniştir. Çoklu ilaç aşırı duyarlılık sendromu (MDHS); literatürde daha önce çoklu ilaç alerjisi sendromu (MDAS) olarak da adlandırılmıştır; immün aracılı mekanizmalar yoluyla çapraz reaksiyon ihtimali olmayan kimyasal olarak farklı gruplardan 2 veya daha fazla ilaca karşı alerjik reaksiyon olarak tanımlanır. İlaç intoleransları, bir ilacın istenmeyen ve immün aracılı olmayan etkisini içeren B tipi İİR’dur. Çoklu ilaç intoleransı sendromu (MDIS) ise kimyasal olarak farklı gruplardan 3 veya daha fazla ilaca karşı intoleranstır. MDIS immün aracılı değildir ve İİR’dan



veya ilaca karşı iddia edilen intoleranstan sorumlu tanımlanmış bir mekanizmaya sahip değildir. Yakın zamanda yayınlanan bir yayında, MDHS'nun prevalansının %1 olduğunu, MDIS'in ise %6 olduğunu belirtmiştir.

Hem MDHS hem de MDIS'nin birden fazla ilaç sınıfında izlendiği rapor edilmiştir. Yapılan büyük bir çalışmada tanımlanan yaygın sorumlular arasında beta-laktamlar ve sülfonamid antibiyotikler, antiepileptikler, hipnotikler, antidepresanlar, lokal anestezikler, glukokortikoidler, opioidler ve nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) yer almaktadır. MDHS için en sık bildirilen risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, ileri yaş, kronik ürtiker/ anjiyoödem, sık hastane yatışı ya da acil servis başvurusu veya çoklu antibiyotik intoleransı öyküsü, çoklu NSAİİ intoleransı için ve bunun tersi saptanmıştır.

MDHS ve MDIS şüphesi olan hastalar, tanının doğrulanması için sistematik klinik geçmişi, önceki klinik kayıtların incelenmesini, cilt testlerini ve laboratuvar testlerini içeren araştırmaları ve plasebo kontrollü ilaç test prosedürlerini de içeren alerji uzmanı değerlendirmesinden geçmelidir. Ardından doğrulanmış "alerji" tanıları hakkında hem hasta hem de sağlık sistemi açık ve net şekilde yazılı olarak bilgilendirilmelidir.

#### Kaynaklar:

1. Macy E, and Poon K-Y T. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: Age and sex effects. *Am J Med* 122:778.e1-7, 2009.
2. Guyer A, Iammatteo M, Karagic M, Macy E, Jerschow E. Tackling the Patient with Multiple Drug "Allergies": Multiple Drug Intolerance Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Oct;8(9):2870-2876.
3. Blumenthal KG, Li Y, Acker WW, Chang Y, Banerji A, Ghaznavi S, et al. Multiple drug intolerance syndrome and multiple drug allergy syndrome: epidemiology and associations with anxiety and depression. *Allergy* 2018;73: 2012-23.
4. Jagpal PK, Alshareef S, Marriott JF, Krishna MT. Characterization, epidemiology and risk factors of multiple drug allergy syndrome and multiple drug intolerance syndrome: A systematic review. *Clin Transl Allergy.* 2022 Aug 22;12(8):e12190.
5. Pichler WJ, Srinoulprasert Y, Yun J, Hausmann O. Multiple Drug Hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017;172(3):129-138.

## Komponentlerin Klinik Pratikteki Yeri Ait Öncesi Çalışılması Gereksiz Mi?

Doç. Dr. İlknur Külhaş Çelik

Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

Alerjen immünoterapi (AİT), alerjik hastalıkların seyrini değiştirebilen tek tedavi yöntemidir. Alerjen immünoterapide kilit nokta hasta seçimi olup, doğru hasta seçimi AİT başarısını arttırmaktadır. Alerjen immünoterapiye başlamadan önce semptomlara neden olan alerjen/alerjenlerin tespit edilmesi gerekir. İlk ve en önemli basamak olan ayrıntılı klinik değerlendirmeden sonra deri prik testleri (DPT) ve spesifik IgE ölçümleri yapılmalıdır. Nazal/bronşiyal/ konjonktival provokasyon testlerinin kullanılması tavsiye edilmekle birlikte, pratik olmamaları ve alerjenlerin çoğunun ticari olarak bulunamaması nedeniyle araştırma amacı dışında yaygın olarak kullanılmamaktadır. Deri prik testleri ve spesifik IgE ölçümleri çoğu hastada tanı ve yönetim için yeterli olmakla birlikte bazı durumlarda bu testler yetersiz kalmakta ve moleküler testler (bileşene dayalı tanı) ile daha ayrıntılı değerlendirme gerekli olmaktadır.

**Bileşene Dayalı Tanı (BDT);** alerjen ekstrelerindeki alerjen kaynağının moleküler olarak ayırımını sağlayan tek veya çoklu IgE analizi olup, saflaştırılmış veya doğal alerjen ekstraktlarından elde edilmiş moleküler veya rekombinan alerjenler kullanılmaktadır. Günümüzde kullanılmakta olan BDT yöntemlerindeki spesifik IgE ölçümü 1- Singleplex (tek reaktif ile) 2- Multiplex (çok sayıda molekül ile) analizler şeklinde yapılmaktadır. Singleplex ve multiplex analizler arasında; hastadan alınması gereken kan miktarı, maliyet ve sonuçların kantitatif /semikantitatif oluşu gibi bazı farklar mevcuttur. Multiplex testlerin Singleplex testlere göre bazı kısıtlılıkları mevcut olup, bunlar arasında:

- Kantitasyon sınırının daha yüksek olması
- Her bir ilgili IgE özgüllüğü için kantitatif antikor seviyeleri sağlama yeteneğinin az olması
- Birçok immobilize alerjenin aynı anda kalite kontrolünü içeren analizi optimize etmede zorluk
- Tek bir alerjosorbent üzerinde farklı noktalarda birden fazla reaktifi dengeleme ihtiyacının bir sonucu olarak daha fazla parti içi değişkenlik potansiyeli
- Yeni ekipman satın alma ihtiyacıyla ilişkili ek masraflar
- Düşük seviyeli IgE'yi tespit etmek için daha az hassas olmaları
- İstenmeyen veya ihtiyaç duyulmayan IgE antikorunun ölçümüne neden olmaları yer almaktadır.

Bileşene dayalı tanı, polisensitize hastalarda AİT öncesi gerçek ve çapraz polisensitizasyon arasında ayırım yapılmasını sağlamasına rağmen monosensitize hastalarda yapılmasına gerek yoktur. Hastaların moleküler IgE duyarlılık profilleri ile AİT bileşimi arasındaki eşleşme ve uyumsuzluğu da gösterdiği için BDT'nin AİT'in etkinliği hakkında da yardımcı olabileceği ve major alerjenlere duyarlı olguların minor alerjenlere duyarlı olanlara göre immünoterapiye daha iyi klinik yanıt verdikleri bildirilmektedir. Ancak literatürde alerjen duyarlılık profilinin AİT başarısı üzerinde etkili olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.

Bileşene dayalı tanı yöntemlerinin ayrıntılı klinik değerlendirme sonucunda, seçilmiş hastalarda yapılması, sonuçların da klinik veriler göz önüne alınarak yorumlanması gerekmektedir.

### Kaynaklar:

1. Dramburg S, Hilger C, Santos AF, de Las Vecillas L, Aalberse RC et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide 2.0. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023 Mar;34 Suppl 28:e13854.
2. Keshavarz B, Platts-Mills TAE, Wilson JM. The use of microarray and other multiplex technologies in the diagnosis of allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021 Jul;127(1):10-18.
3. Arroabarren E, Echechipía S, Galbete A, Lizaso MT, Olaguibel JM, Tabar AI. Association Between Component-Resolved Diagnosis of House Dust Mite Allergy and Efficacy and Safety of Specific Immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019 Apr;29(2):164-167.
4. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020 May;31 Suppl 25(Suppl 25):1-101.



## İlaç Alerjilerinde Risk Değerlendirmesi ve Alternatif İlaç Seçimi

Uzm. Dr. İlyas Emre Tekdemir

### Vaka Sunumu

- İE, 9 yaş 9 ay, kız hasta
- **Şikayeti:** Aktif yakınması yok, seftriakson anafilaksisi nedeni ile yönlendirilmiş

### Hastanın Hikayesi

- Eylül 2023'te febril İYE nedeniyle hastanede yatarken seftriakson tedavisi başlanmış. Seftriakson tedavisinin ilk dozunda ve infüzyon başladıktan saniyeler sonra **tüm vücutta şişme ve kızarıklık olmuş**. Sonrasında **solunum sıkıntısı, arrest** → 1dk CPR
- Yoğunbakımda 4 gün, serviste 7 gün takip edilmiş.
- Trimetoprim sülfometoksazol (Bactrim), nitrofrontain (Pyeloseptil), parasetamol, klaritromisin ve ibuprofen kullanmış, reaksiyon -
- 9 aylıkken ve 7 yaşındayken 2 kez nebül tedavisi almış
- Sık hastalık öyküsü -, Astım-, AR öyküsü -Spontan ürtiker -, anjioödem -
- İYE nedeniyle trimetoprim sülfometoksazol (Bactrim) proflaksisi +

### Özgeçmiş

- Miad, C/S, 2800 gr, Postnatal özellik yok
- Aşıları tam
- 2 kez ASYE öyküsü +, 1 kez İYE nedeniyle yatış +

### Soygeçmiş

- Akrabalık+ (hala-dayı çocukları)
- Annede astım sebebiyle aralıklı SABA kullanımı +
- Babada atopi -, Abide atopi -

### Fizik Muayene

- OF doğal, Tonsiller doğal, Uvula ödemi -, PNA -
- Nazal mukoza ve konkalar doğal, nazal pasaj açık,SS doğal, ral -, ronküs -
- HSM -, Yanaklarda hafif hiperemi

### Plan

- Ampisilin ve PenG spesifik IgE, total IgE
- Seftriakson sonrası IV AB kullanmış, Dış merkez epikriz istendi

#### 06.02.24 Tarihli Değerlendirme

##### Dış merkez epikriz:

- 2 hafta içinde 3 defa ağır ÜSYE geçirmiş, 5 gün önce kanda dirençli enfeksiyon görülmüş, bugün seftriakson uygulanması sonucu 30 sn sonra kolda yanma ve morarma görülmesi üzerine infüzyon durdurulmuş. Kan tepe atımı 0 görülmüş. Resisüte edilmiş, 1 dk CPR yapılmış, adrenalin 0,5 mg IM yapılmış, hasta dönmüş.
- Pyeloseptil süspansiyon 1 hafta önce kullanmış, 3. dozu aldıktan 5-10 dk sonra yüzde kızarıklık ve boğazda şişlik olmuş.Acile ulaştıklarında kızarıklık ve şişme geçmiş. Acile gitmiş, O<sub>2</sub> verilmemiş, enjeksiyon yapılmamış. Sonrasında ilacı tablet şeklinde kullanmış, şikayeti olmamış.

##### Tetkikler:

- Total IgE: 112 kU/L, Pen G: < 0.10, Ampisilin: < 0.10
- DPT: - (5 yaş üstü)

FM: normal

##### Plan:

- Önce pyeloseptil süsp. ile provokasyon yapılması
- Ardından PenG/Amoklavın, DPT/İDT yapılabilir, **DPT/İDT öncesi riskler konusunda bilgilendirilecek**
- DPT/İDT – ise betalaktamlar ile ilgili BAT istenecek, BAT sonucu ile tekrar değerlendirilecek

#### 28.02.24 tarihli Değerlendirme

##### Plan:

- Pyeloseptil ile provokasyon yapılması planlandı.
- Ardından PEN-G/Amoklavın, DPT/İDT yapılabilir, DPT/İDT öncesi riskler konusunda bilgilendirilecek
- DPT/İDT – ise betalaktamlar ile ilgili BAT istenecek, BAT sonucu ile tekrar değerlendirilecek

#### 03.04.24 tarihli Değerlendirme

İYE nedeniyle 1 ay önce siprofloksasin tb kullanırken 3. gün 3.dozdan sonraki 5 dk içinde boyunda ve kolda kızarıklık, morarma olmuş, kaşınma olmamış. Acile gitmişler. Avil-prednol yapılmış. 1-2 saate geçmiş.Nefes darlığı olmuş, Adrenalin yapılmış. Senkop? olmuş. Acilde 6-7 saat takip edilmiş.Sonrasında şikayetleri geçince taburcu edilmiş.

FM: doğal

**Plan:** Piyeloseptil provakasyonu yapıldı. Provakasyonda reaksiyon gözlenmedi. Pen G ve Amoklavın DPT/İDT yapılması için randevu verildi.

#### 29.05.24 tarihli Değerlendirme

- Pen G DPT: - (1000 ü/ml ve 10000 ü/ml), Pen G İDT: - (1000 ü/ml ve 10000 ü/ml)
- Amoklavın DPT: - (2 mg/ml ve 20 mg/ml), Amoklavın İDT:- (2 mg/ml ve 20 mg/ml)

**Plan:** Seftriakson, sefiksım ve amoksisilin-klavulonik asit ile bazofil aktivasyon testi (BAT) istendi.

#### 13.09.24 tarihli Değerlendirme

**Şikayet:** 1 ay önce iye nedeniyle gentamisin başlanmış. Gentamisinin ilk dozunun 4. dakikasında hasta kaşıntı ve nefes darlığı olmuş. Hastanın şikayetleri Gentamisin infüzyonu durdurulduğunda kendiliğinden gerilemiş. Hastaya 1 gün sonra premedikasyonla (steroid ve ah ile) piperasilin tazobaktam başlanmış. 2. gün ilaç premedikasyon yapılmadan verilmiş herhangi bir reaksiyon gözlenmemiş.

##### BAT sonucu:

- Amoksisilin klavulonat: < 50 pg/ml (<200 pg/ml)
- Seftriakson: < 50 pg/ml (<200 pg/ml)
- Sefiksım:539\*\*\* pg/ml (<200 pg/ml)

### **Ağır Kutanöz İlaç Alerjilerinde Güncel Tedavi Yaklaşımları**

Dr. İrem Turgay Yağmur<sup>1</sup>, Prof.Dr. Emine Dibek Mısırlıoğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bölümü, Ankara

<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,

Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Kliniği, Ankara

#### **DRESS Sendromu Tedavisi:**

DRESS sendromunun yönetiminde ilk yapılması gereken sorumlu ilacın kesilmesidir. Ancak çoklu ilaç kullanımı durumunda sorumlu ilacı belirlemek kolay değildir. Bu nedenle zaman çizelgesi oluşturularak DRESS ile ilişkili tüm belirtiler, semptomlar ve son 8 hafta içinde kullanılmış olan ilaçlar ayrıntılı şekilde değerlendirilmelidir. Hastalığın daha sonraki yönetimi için DRESS şiddetinin değerlendirilmesi önemlidir.

DRESS'te semptomatik tedavi ve hedefe yönelik tedaviler mevcuttur. Ciddi olmayan olgularda yüksek ve çok yüksek potensli topikal kortikosteroidler tercih edilebilir. DRESS tedavisinde sistemik kortikosteroidler, özellikle ciddi vakalarda, altın standart tedavi olarak kabul edilir. Tedaviye genellikle prednizolon eşdeğeri 1-2 mg/kg/gün dozunda başlanır. DRESS'te steroid tedavisi başlandığında, immün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromu (IRIS) ve otoimmün sekellerin gelişme riskini azaltmak için kortikosteroid dozunun 6-8 hafta içinde kademeli azaltılması, toplam 2-3 ay boyunca uygulanması önemlidir.

Kortikosteroidlerle kontrolün sağlanamadığı veya kortikosteroidlerin kontrendike olduğu durumlarda IVIG, siklosporin, siklofosfamid, mikofenolat mofetil (MMF) gibi diğer immünsupresif tedaviler, N-asetil sistein, IL-5 yolağını inhibe eden (mepolizumab, reslizumab, benralizumab vb) ilaçlar ve mekanistik tedaviler (plazmaferez) tercih edilebilir.

IVIG immün modülatör, anti-enflamatuvar etki ve viral nötralizasyon yolu ile etki eder. Steroidlere dirençli durumlarda IVIG, steroid ile birlikte kullanılır. Kortikosteroidlerle kombinasyon halinde kullanıldığında, semptomların hızla iyileşmesine ve steroid dozunun azaltılmasına yardımcı olur. Genellikle 0.4-1 g/kg/gün dozunda, 3-5 gün boyunca uygulanır.

Siklosporin T hücrelerini hedefleyen bir kalsinörin inhibitörüdür.IL-2 üretimini baskılayarak T hücre aktivasyonunu engeller, IL-5 üretimini azaltarak eozinofil aktivasyonunu kontrol altına alır. DRESS'te genellikle 2-5 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Siklosporin, DRESS tedavisinde etkili bir alternatif veya destekleyici tedavi seçeneği olarak umut vaat etmekte ancak tedavi protokollerinin netleştirilmesi ve etkinliğinin doğrulanması için daha fazla prospektif, randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

MMF özellikle kortikosteroidlerden bağımsız tedavi gerektiren DRESS vakalarında etkili bir ajan olarak kullanılabilir.

IL-5 yolağını inhibe eden ilaçlar steroidle bağımlı ve/veya steroidle dirençli vakalar için potansiyel bir tedavi sunabilir.

Çoklu organ tutulumu veya yaşamı tehdit eden durumlarda kortikosteroidlere yanıt alınamayan hastalarda plazmaferez tedavisi sitokin fırtınasını kontrol altına alabilir, organ fonksiyonlarını iyileştirebilir ancak etkinlik ve güvenliği için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



### **Stevens Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz Tedavisi:**

Hastalar yanık yoğun bakım ünitelerinde takip edilmeli, multidisipliner yaklaşım ile değerlendirilmelidir. SJS/TEN tedavisinde ilk olarak tetikleyici ajan ortadan kaldırılmalı, şüpheli ilaç kesilmeli ve gereksiz ilaç kullanımından kaçınılmalıdır. Hasarlanmış cilt ve mukoza için destek bakım, termoregülasyon ve hidrasyon sağlanmalıdır. Başta göz olmak üzere mukoza ve cilt bakımları yapılmalıdır. SJS/TEN tedavisinde kanıta dayalı spesifik tedavi önerisi ve süresi içeren çok merkezli, kontrollü, randomize çalışma ya da rehber önerisi bulunmamaktadır, etkinlik açısından sonuçlar çelişkilidir. Tedavide sistemik kortikosteroidler, IVIG, siklosporin, etanercept ve plazmaferez kullanılmaktadır.

Sistemik kortikosteroidlerin etkinlikleri tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda enfeksiyon riskini artırabileceği gösterilmiştir. Kortikosteroid dozu ve süresi ile ilgili randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. 3250 hastalık 96 vaka serisinin meta-analizinde glukokortikoidlerin tek başına destekleyici tedaviye kıyasla yararlı etkileri olsa da sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak, hastalığın başlangıcında ilk 24-48 saat içinde 1-2 mg/kg'dan 7-10 gün boyunca verilen oral glukokortikoid yarar sağladığı bildirilmiştir.

IVIG, FasL/Fas etkileşimini bloke ederek keratinosit hasarını azaltabilir. Toplam doz 2 gr/kg olacak şekilde verilir. Döküntünün başlangıcından itibaren ilk 4 günde etkilidir. Çalışmalarda kortikosteroid ve IVIG birlikte uygulanan hastalarda mortalite tek başına IVIG veya KS alanlara göre daha düşük bulunmuştur.

Sikloporin, CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin aktivasyonunu engeller, sitotoksik proteinlerin (granzyme B, perforin ve granulizin) salınımını inhibe ederek keratinosit ölümünü durdurur ve re-epitelizasyonu artırır. 3-5 mg/kg/gün 7-10 gün süre ile kullanılır. Toplamda, 4761 hastayı içeren 17 çalışma analiz edilmiş ve çalışmaların çoğunda, SJS/TEN hastalarında siklosporin kullanımı hayatta kalma oranlarının iyileşmesi, hastalığın ilerlemesinin erken durdurulması, daha hızlı re-epitelizasyon, hastanede yatış süresinin azalması ve çoklu organ yetmezliği oranlarının düşmesi ile ilişkilendirilmiştir.

TNF- $\alpha$ , SJS/TEN'de keratinositler üzerindeki HLA Class I ekspresyonunu artırarak onları T hücresi aracılı sitotoksositeye karşı daha duyarlı hale getirir ve FasL'yi düzenler. TNF- $\alpha$  inhibitörleri (etanercept ve infliksimab gibi), bu mekanizmaları hedefleyerek inflamasyonu ve keratinosit ölümünü azaltmayı amaçlar. Çalışmalarda etanercept ile tedavi edilen hastalarda SCORTEN'e göre daha düşük mortalite oranı bildirilmiş, cilt iyileşme süresinin daha kısa, gastrointestinal kanama sıklığının ise kortikosteroid grubuna göre az olduğu bildirilmiş. Kortikosteroid ve IVIG tedavisi ile karşılaştırıldığında, etanercept ilavesi ile hastanede kalış süresi, yüksek doz steroid maruziyet süresi ve toplam sistemik steroid miktarı azalmış. Tedavi sonrası 6 aylık takipte belirgin bir yan etki gözlenmemiş.

Standart tedaviye (kortikosteroid veya IVIG) yanıtız hastalar, ensefalopati, hepatik komplikasyonlar gelişen veya VYA>%70 etkileyen TEN hastalarında plazmaferez ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir.

### **Akut Jeneralize Ekzantematöz Püstülozis Tedavisi:**

Tedavide esas nokta etkenin ortadan kaldırılmasıdır. Genellikle kendi kendini sınırlar. Bu nedenle destek tedavi yeterlidir. Döküntünün çok yaygın olduğu durumlarda kısa süreli sistemik steroidler düşünülebilir.

### Kaynaklar:

1. Dibek Misirlioğlu E, editor. Ağır İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları: Türkiye Ulusal Rehberi 2020 Ankara Buluş Tasarım ve Matbaacılık 2020.
2. Gelincik A, Cavkaytar O, Kuyucu S. An Update on the Management of Severe Cutaneous Drug Hypersensitivity Reactions. *Curr Pharm Des.* 2019;25(36):3881-901.
3. Cabanas R, Ramirez E, Sendagorta E, Alamar R, Barranco R, Blanca-Lopez N, et al. Spanish Guidelines for Diagnosis, Management, Treatment, and Prevention of DRESS Syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30(4):229-53.
4. Calle AM, Aguirre N, Ardila JC, Cardona Villa R. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organ J.* 2023 Apr 8;16(3):100673.
5. Wang S, Kang Y, He C, Jin H. The systemic treatments for drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) beyond corticosteroids. *World Allergy Organ J.* 2024 Jul 20;17(8):100935.
6. Rubin L, Talmon A, Ribak Y, Kessler A, Martin Y, Haran TK, Shamriz O, Adini I, Tal Y. Novel targeted inhibition of the IL-5 axis for drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. *Front Immunol.* 2023 Apr 28;14:1134178.
7. Wedel CL. Demystifying drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a review of the literature and guidelines for management. *Arch Dermatol Res.* 2024 Sep 26;316(9):644.
8. Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, Motschall E, Knaus J, Schumacher M, Mockenhaupt M. Systemic Immunomodulating Therapies for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2017 Jun 1;153(6):514-522.
9. Chang HC, Wang TJ, Lin MH, Chen TJ. A Review of the Systemic Treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Biomedicines.* 2022 Aug 28;10(9):2105.
10. Micheletti RG, Chiesa-Fuxench Z, Noe MH, Stephen S, Aleshin M, Agarwal A, et al. Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: A Multicenter Retrospective Study of 377 Adult Patients from the United States. *J Invest Dermatol.* 2018 Nov;138(11):2315-2321.
11. Ng QX, De Deyn MLZQ, Venkatanarayanan N, Ho CYX, Yeo WS. A meta-analysis of cyclosporine treatment for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *J Inflamm Res.* 2018 Mar 28;11:135-142.
12. Wang CW, Yang LY, Chen CB, Ho HC, Hung SI, Yang CH, et al. Randomized, controlled trial of TNF- $\alpha$  antagonist in CTL-mediated severe cutaneous adverse reactions. *J Clin Invest.* 2018 Mar 1;128(3):985-996.
13. Tian CC, Ai XC, Ma JC, Hu FQ, Liu XT, Luo YJ et al. Etanercept treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022 Sep;129(3):360-365.e1.
14. Nazerian A, Jafarzadeh A, Salehi S, Ghasemi M, Goodarzi A. Cyclosporin for the treatment of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN): a systematic review of observational studies and clinical trials focusing on single therapy, combination therapy, and comparative assessments. *Inflammopharmacology.* 2024 Oct 29.

## YAYGIN DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİK

Prof. Dr. İsmail Reisli

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı

Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY) terimi, hipogammaglobulinemi ve yetersiz özgül antikor yapımıyla karakterize, sık ve tekrarlayan enfeksiyonlarla seyreden heterojen bir primer immün yetmezlik (PİY) hastalığını/doğuştan bağışıklık kusurunu (DBK) tanımlamak için kullanılır. Bu hastalık yetişkin çağda en sık tanı alan semptomatik PİY'dir ve antikor eksikliği olarak sınıflandırılır. YDİY hastalarının % 10-15 kadarında altta yatan neden aydınlatılabilmektedir (Tablo 1) ve bu hastalık ile ilişkili ve henüz tanımlanmamış çok sayıda gen bozukluğu olduğu tahmin edilmektedir.

**Tablo 1:** Tanımlanan gen mutasyonlarına göre YDİY tiplerine örnekler

Tip	Bozuk Gen	Kromozom Bölgesi
YDİY 1	ICOS	2q33.2
YDİY 2	TACI (TNFRSF13b)	17p11.2
YDİY 3	CD19	16p11.2
YDİY 4	BAFFR (TNFRSF13c)	22q13.2
YDİY 5	CD20 (MS4A)	11q12.2
YDİY 6	CD81 (TAPA-1)	11p15.5
YDİY 7	CD21 (CR2)	1q32

YDİY çok değişken klinik ve laboratuvar bulgularına sahip bir hastalık grubudur. Bu hastalıkta serum IgG seviyesinde belirgin düşüklük (300 mg/dl nin altı) ile birlikte genellikle serum IgA düşüklüğü (5 mg/dl nin altı) söz konusudur ve bu duruma hastaların yaklaşık yarısında serum IgM düşüklüğü de eşlik eder. Periferik kan lenfositlerinin incelemesinde CD21 molekülünü düşük seviyede ifade eden B lenfositlerinin yükseldiği, immünglobulin sınıf dönüşümünü gerçekleştiren B lenfositlerinin azaldığı, özgül antikor sentezinin bozulduğu gösterilmiştir. Sık solunum yolu enfeksiyonları geçiren hastalar, alerjik hastalıklara, malignitelere, enflamatuvar ve otoimmün hastalıklara da yatkındırlar. Görülme sıklığı 10-25 binde birdir ve genellikle diğer aile bireyleri sağlıklıdır. Ancak hastaların % 10-20 kadarında ailevi bir öykü olduğu bildirilmiş ve bazı ailelerde otozomal dominant geçiş de gösterilmiştir. Aynı ailenin bireyleri arasında selektif IgA eksikliği ve YDİY tanımlanmış, hatta selektif IgA eksikliğinden YDİY hastalığına ilerleyen olgular bildirilmiştir.

YDİY hastalığında antikor eksikliğine değişken bir T hücre, monosit ve dendritik hücre bozukluğunun da eşlik edebileceği bildirilmektedir. Bu ise YDİY hastalarının, en azından bir kısmında kombine immün yetmezlik olabileceği varsayımını gündeme getirmektedir. Gerçekten yapılan klinik ve laboratuvar incelemeleri ile YDİY tanısı ile izlenen hastaların genetik analizleri, B hücre bozukluğuna sebep olan gen mutasyonları ile birlikte kombine immün yetmezliğe sebep olan gen mutasyonlarının tanımlanmasını sağlamıştır (Tablo 2).



**Tablo 2:** YDİY kliniği başvuran hastalarda tanımlanan kombine İY gen mutasyonlarına örnekler

RAG1/RAG2	ADA
ARTEMIS	JAK3
CTLA-4	STIM1
LRBA	STXBP2
STAT1	PRF1(Perforin1)
NFKB1	RAB27A
NFKB2	LIG4
CD3G	ZAP70
NLRP12	

YDİY tanısında halen kullanılmakta olan klinik ve laboratuvar tabanlı tanı yaklaşımı, artık genetik tabanlı tanı yaklaşımına doğru kayma göstermektedir. Böylece hastanın ilk incelemesinde ayırıcı tanı açısından öngörülmeyen genetik bozukluklara da tanı konulabilmektedir.

YDİY tedavisinin temelini immünglobulin destek tedavisi ve antibiyotik profilaksisi oluşturur. Bu hastalara canlı aşılardan kaçınılmalı, otoimmün hastalıkların tedavisi ve takibi dikkatli bir şekilde planlanmalıdır. Hastaların kliniğinin kombine İY ile seyretmesi, malignite gelişimi ve kemik iliği yetmezliğinde kök hücre nakli açısından değerlendirilmelidir.

## **Karşıt görüş: Tekrarlayan nazal polipte öncelikli tedavi: Biyolojikler öncelikli**

Prof. Dr. Kurtuluş Aksu

Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

CRSwNP, tüm CRS vakalarının yaklaşık üçte birini temsil eder. CRSwNP ile ilişkili semptomlar arasında koku alma duyusunun kaybı (anosmi), burun tıkanıklığı, ön veya arka burun akıntısı ve yüz basıncı bulunur. Hastalık, özellikle akut alevlenmeler sırasında önemli tıbbi kaynak tüketimi ve yaşam kalitesinde bozulmalarla ilişkilidir.

Biyolojiklerin ortaya çıkışı, aspirin duyarsızlaştırma tedavisinin NERD tedavisindeki yerleşik yerini bozmuştur. Bu da, klinisyenleri şu soruyu sormaya yöneltmiştir: "Bu iki tedavi seçeneğini birbirine karşı nasıl konumlandırabiliriz?" NERD'ü ayırt etmenin bir nedeni, tedavinin aspirin desensitizasyonu ve yalnızca NSAID intoleransı olan hastalarda yararlı olan günlük aspirin tedavisini içerebilmesidir. Sinüs cerrahisi genellikle koordineli bir şekilde aspirin desensitizasyonundan önce yapılır. Önleyici cerrahi, inflamatuvar doku yükünü azaltır, böylece aspirin desensitizasyonu daha güvenli hale gelir. Ayrıca, hasta desensitize edildikten ve günlük aspirine başladıktan sonra ameliyat gerekirse aspirin tedavisini kesme ihtiyacını da önler. Çoğu durumda, biyolojik tedaviye başlamadan önce fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESS) için daha önce cerrahi tedavi olmayan hastaları bir kulak burun boğaz uzmanına yönlendiriyoruz. Çünkü çok merkezli kohort çalışması, ilk tıbbi tedavinin yetersiz olduğu kanıtlandıktan sonra FESS'e giren 111 CRSwNP hastasında 24 ve 52. haftalardaki sonuçları değerlendirmiştir. 24. haftada FESS, dupilumab'a ve omalizumab'a göre SNOT-22 puanlarında daha fazla iyileşme sağlamıştır. 52. haftada dupilumab ve FESS, Sino-Nazal Sonuç Testi (SNOT-22) puanlarında benzer iyileşmeler sağlamıştır. Gerek 24. haftada gerekse de 52. haftada FESS beklendiği gibi, polip yükünü biyolojiklerden daha fazla azaltmıştır. Ayrıca, FESS'in biyolojik tedaviden daha uygun maliyetli olduğu görüldü. Cerrahi ile biyolojik tedavi arasında doğrudan, birebir çalışmalar yapılmamıştır ve muhtemelen onay ve körleme sorunları nedeniyle yapılmayacaktır. Bu çalışmadaki olası bir bias kaynağı, takip sırasında FESS hastalarının önemli ölçüde azalmasıydı. CRSwNP'li hastaların çoğu için biyolojik tedaviye başlamadan önce FESS'i tercih etsek de, birkaç önemli istisna vardır: Ameliyata kontrendikasyonu olanlar, sinüzit semptomlarından bağımsız olarak astımın yönetimi için biyolojik tedavinin endike olduğu kadar zayıf bir şekilde kontrol edilen astımı olanlar, ortak karar verme sonrasında ameliyatı reddedenler. FESS altta yatan inflamatuvar bozukluğu doğrudan tedavi etmediğinden, sinüs cerrahisini inflamatuvar süreçleri kontrol etmek için tıbbi tedavi izlemelidir, aksi takdirde semptomlar kaçınılmaz olarak geri döner. Bu genellikle intranazal kortikosteroid (INCS) spreyleri veya irrigasyonlarından oluşur. Poliplerin yeniden büyümesini önlemede tıbbi tedavinin etkinliğine ilişkin veriler karışıktır, bazıları fayda gösterirken diğerleri göstermez. CRSwNP'li hastalarda, polipler genellikle devam eden tıbbi tedavi olmaksızın birkaç yıl içinde yeniden birikir ve buna rağmen tekrarlayabilirler. Özellikle aspirinle alevlenen solunum yolu hastalığı (AERD) olan hastalarda, dikkatli INCS kullanımıyla bile FESS'ten sonra nazal polipoz tekrarlayabilir. Semptom kontrolünün kötüleşmeye başladığı ve polip tekrarı bulguları olan CRSwNP hastalarında seçenekler arasında biyolojik ajanlar, daha yoğun INCS veya poliplerin çıkarılması için revizyon cerrahisi yer alır. Hedeflenen biyolojik tedaviler, CRSwNP hastaları için daha yeni bir tedavi seçeneğidir. Üç biyolojik ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından CRSwNP için onaylanmıştır: dupilumab, omalizumab ve mepolizumab. Biyolojiklerin CRSwNP'de gerçek dünya ve uzun vadeli kullanımı aktif bir araştırma alanıdır. Peki hangi hastalara önereceğiz?

1. Tip 2 inflamasyon kanıtı (sinüs dokusu eozinofil sayısı  $\geq 10$  eozinofil veya periferik kan eozinofilleri  $\geq 150$  hücre/uL veya toplam IgE  $\geq 100$  uluslararası birim/mL)
2. Yılda  $\geq 2$  kür oral glukokortikoid veya  $\geq 3$  ay düşük doz oral glukokortikoid veya sistemik glukokortikoidler için kontrendikasyon ihtiyacı
3. Yaşam kalitesinde önemli bozulma (Sino-Nazal Sonuç Testi [SNOT-22] skoru  $\geq 40$ )
4. Önemli koku kaybı (objektif koku testinde anosmi)
5. Eşlik eden astım tanısı (en azından düzenli bir kontrol edici inhale glukokortikoid gerektirir)

Kılavuzlar, CRSwNP için biyolojik tedavi gören hastaların tedaviye başladıktan 4 ay sonra yeniden değerlendirilmesini ve sonrasında düzenli aralıklarla izlenmesini önermektedir. İzlenmesi gereken parametreler arasında; yaşam kalitesinde ve koku alma duyusunda iyileşme, oral glukokortikoid kullanımına geçici ihtiyaç, nazal polip boyutunda azalma (endoskopi yapılabiliriyorsa) ve astım gibi eşlik eden hastalıklar üzerindeki etki yer almaktadır.

Sonuç olarak, CRSwNP'li hastaların tedavisindeki birincil amaç, sinonazal semptomları azaltmak ve ilaçların yan etkilerini en aza indirirken yaşam kalitesini iyileştirmektir. CRSwNP'nin tıbbi tedavisi, polip dokusunun büyümesini ve semptomların gelişimini yönlendiren altta yatan iltihabı kontrol etmeye çalışır. CRSwNP'li birçok hasta, semptomlarını yeterli şekilde yönetmek için birden fazla terapötik müdahaleye ihtiyaç duyar ve uzun vadeli ve potansiyel olarak süresiz tedaviye ihtiyaç duyar.





de aynı şekilde geçerli olmalıdır. FFAS'ın yönetimi büyük ölçüde alerjiden kaçınmaya ve alerjik reaksiyonlara karşı acil tedaviye dayanır. Alerjiden kaçınma, mantar alerjenlerine maruziyetin azaltılması ve diyetten kaçınmayı içeren şu andaki en güvenli stratejidir. Diyetten kaçınma, yalnızca çapraz reaktiviteye bağlı gıda alerjisi açık bir geçmişe veya oral provokasyon testlerinden sonra klinik bir gözleme dayanıyorsa bireysel olarak önerilmelidir.

#### Kaynaklar:

1. M. A. Faber, A. L. Van Gasse, I. I. Decuyper et al., "Cross reactive aeroallergens: which need to cross our mind in food allergy diagnosis?," The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, vol. 6, no. 6, pp. 1813–1823, 2018.
2. T. Lipp, A. Acar Şahin, X. Aggelidis et al., "Heterogeneity of pollen food allergy syndrome in seven Southern European countries: the @IT 2020 multicenter study," Allergy, vol. 76, no. 10, pp. 3041–3052, 2021.
3. Xing H, Wang J, Sun Y, Wang H. Recent Advances in the Allergic Cross-Reactivity between Fungi and Foods. J Immunol Res. 2022 Oct 7;2022:7583400.

## Astımda Yılın Makaleleri

Dr. Mehmet Erdem Çakmak

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları

### 1. Safety and Efficacy of Dexpramipexole in Eosinophilic Asthma (EXHALE): A randomized controlled trial

**Giriş ve amaç:** Astım tedavisinde yeni oral ilaçlara ihtiyaç vardır. Oral eozinofil düşürücü bir ilaç olan deksamipexsol; dopaminerjik etkili bir ilaç olup kan eozinofil sayısını düşürdüğü saptanmıştır. Bu çalışmanın amacı, eozinofilik astımlı olgularda deksamipexsolün kan ve hava yolu eozinofilisini düşürmedeki etkinliği ve güvenliğini araştırmaktır.

**Gereç ve yöntem:** Kontrolsüz ağır astımı olan ve kan mutlak eozinofil sayısı 300/ $\mu$ L veya üzeri olan yetişkinler çalışmaya dahil edildi. Hastalar randomize olarak (1:1:1) deksamipexsol 37,5, 75 veya 150 mg BID (günde iki kez) veya plaseboya atandı. Primer end point, kan eozinofil sayısındaki 12. haftada bazal değere göre değişimdi.

**Bulgular:** Toplam 103 hasta randomize edildi: deksamipexsol 37,5 mg BID (N = 22), 75 mg BID (N = 26), 150 mg BID (N = 28) veya plasebo (N = 27). Dekstramipexsol, hem 150 mg BID (oran, 0,23; %95 GA, 0,12-0,43; P < ,0001) hem de 75 mg BID (oran, 0,34; %95 GA, 0,18-0,65; P = ,0014) doz gruplarında, plaseboya göre kan eozinofil sayısını 12. haftada başlangıç değerine göre önemli ölçüde azalttı (sırasıyla %77 ve %66).

**Sonuç:** Dekstramipexsol eozinofil düşürücü etki gösterdi ve iyi tolere edildi. Dekstramipexsolün astımdaki klinik etkinliğini anlamak için daha büyük ek klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

### 2. Twice-Yearly Depemokimab in Severe Asthma with an Eosinophilic Phenotype

**Giriş:** Depemokimab, interlökin (IL)-5'e karşı geliştirilmiş ve IL-5'e bağlanma afinitesi ultra uzun etkili olan, 6 aylık doz aralıklarına uygulanabilen bir biyolojik tedavidir.

**Gereç ve yöntem:** Bu faz 3A, randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda, ağır astım ve yüksek eozinofil sayısı (önceki 12 ayda mikrolitre başına  $\geq$ 300 hücre veya tarama sırasında mikrolitre başına  $\geq$ 150 hücre) ve orta veya yüksek doz inhale glukokortikoid tedavisine rağmen alevlenme öyküsü olan eozinofilik fenotipe sahip hastalarda depemokimab'ın etkinliğini ve güvenliğini değerlendirilmiştir. Hastalar, 0. ve 26. haftalarda depemokimab (100 mg subkütan dozunda) veya plasebo olmak üzere 2:1 oranında randomize edildi. Primer end point, 52. haftadaki yıllık alevlenme oranıydı. Çok sayıda hasta için ayarlama yapmak amacıyla hiyerarşik bir şekilde analiz edilen sekonder son noktalar arasında, St. George Solunum Anketi (SGRQ) puanındaki başlangıç seviyesine göre değişim, 1 saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV1) ve 52. haftadaki astım semptom skorlarındaki değişimlerdi.

**Bulgular:** Her iki çalışmada (SWIFT-1 ve SWIFT-2) 792 hasta randomize edildi ve 762'si tam analize dahil edildi; 502'sine depemokimab, 260'ına ise plasebo verildi. Yıllık alevlenme oranı hem SWIFT-1'de hem de SWIFT-2'de depemokimab alan hastalarda plaseboya göre anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla p<0,001 ve p<0,001). Her iki çalışmada da SGRQ puanında başlangıç seviyesinden değişimde gruplar arası anlamlı bir fark gözlenmedi, bu nedenle sonraki ikincil son noktalarda istatistiksel bir çıkarım yapılmadı. Herhangi bir yan etki yaşayan hastaların oranı her iki çalışmada da iki grupta benzerdi.

**Sonuç:** Depemokimab, eozinofilik fenotipe sahip şiddetli astımlı hastalarda alevlenmelerin yıllık oranını azaltmıştır.

### 3. Lebrikizumab in Uncontrolled Asthma: Reanalysis in a Well-Defined Type 2 Population



**Giriş ve amaç:** LAVOLTA (L)I, LII ve ACOUSTICS, kontrolsüz astımı olan hastalarda IL-13'ü hedef alan bir monoklonal antikor olan lebrikizumab'ın randomize, plasebo kontrollü, Faz 3 çalışmalarıydı. Etkinliğin gösterilememesi, bu çalışmalarda hasta seçimiyle ilişkili olabilir. Yüksek kan eozinofil sayıları ve son bir yıl içinde astım alevlenmesi olan iyi tanımlanmış bir hasta popülasyonunda ek bir analiz gerçekleştirildi.

**Gereç ve yöntem:** Kontrolsüz astımı olan yetişkin (LI ve LII) ve ergen hastalara (12-17 yaş arası,  $\geq 40$  kg ağırlığında, ACOUSTICS) her 4 haftada bir deri altı yolla lebrikizumab (125 mg, n = 832; veya 37,5 mg, n = 829) veya plasebo (n = 833) verildi. Yıllık düzeltilmiş alevlenme oranının (AER) post-hoc analizi, bazal kan eozinofilleri 300 hücre/ $\mu$ L veya daha fazla olan ve bir veya daha fazla alevlenme öyküsü olan hastalardan oluşan bir alt popülasyonda gerçekleştirildi.

**Bulgular:** Lebrikizumab, yetişkinlerde (AER azalması: 125 mg [38%]; ve 37,5 mg [41%]) ve ergenlerde (AER azalması: 125 mg [59%]; 37,5 mg [64%]) 300 hücre/ $\mu$ L veya yılda bir veya daha fazla alevlenme öyküsü olan astımlı hastalarda AER'yi plaseboya kıyasla önemli ölçüde azalttı. Çoğu istenmeyen olay hafif veya orta şiddetteydi ve tedavinin kesilmesine yol açmadı.

**Sonuç:** Lebrikizumab, yüksek kan eozinofilleri ve son bir yıl içerisinde astım alevlenmesi öyküsü olan hastalarda astım alevlenmelerini önemli ölçüde azalttı.

#### **4. Efficacy and safety of a proposed omalizumab biosimilar compared to the reference product in the management of uncontrolled moderate-to-severe allergic asthma: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, equivalency clinical trial**

**Giriş ve amaç:** Alerjik astım yaşam kalitesini etkilemektedir. Orta ve şiddetli alerjik astım hastalarının önemli bir kısmı, ek tedavi olarak anti-immünooglobulin-E monoklonal antikor olan omalizumaba ihtiyaç duyar. Bu faz III klinik çalışmasında P043 (Zerafil®) etkinlik, güvenlik ve immünogenite Xolair® (orijinal omalizumab) ile karşılaştırılmıştır. Primer amaç, protokol tarafından tanımlanan astım alevlenmelerinin oranıydı.

**Gereç ve yöntem:** Alevlenme oranları, Astım Kontrol Testi (ACT) sonuçları, spirometri ölçümleri, immünogenite ve güvenlik değerlendirildi. Her bir denek, tedavi öncesi serum toplam IgE düzeyine (IU/mL) ve vücut ağırlığına (kg) göre 150 ila 375 mg arasında değişen bir dozda her iki veya dört haftada bir 28 hafta boyunca bir ilaç aldı.

**Bulgular:** Alevlenme oranları P043 grubunda 0,150 (CI: 0,079-0,220) ve omalizumab grubunda 0,190 (CI: 0,110-0,270) idi (protokol başına). Birinci saniyedeki tahmini Zorunlu Ekspirasyon Hacminin (FEV<sub>1</sub>) en küçük kareler ortalama farkları bronkodilatör kullanımından önce ve sonra -2,51% (CI: -7,17-2,15, P=0,29) ve -3,87% (CI: -8,79-1,04, P=0,12) idi. Tarama ve son ziyaretteki ACT puanları P043'te  $10.62 \pm 2.93$  ve  $20.93 \pm 4.26$ , omalizumab grubunda ise  $11.09 \pm 2.75$  ve  $20.46 \pm 5.11$  idi. 256 kayıtlı katılımcı için toplam 288 advers olay bildirildi. En çok bildirilen advers olaylar "dispne" ve "baş ağrısı" idi. Advers olayların (P=0.62) ve ciddi advers olayların (P=0.07) genel insidansı iki grup arasında anlamlı bir fark göstermedi. Örneklerin hiçbiri anti-ilaç antikorları açısından pozitif değildi.

**Sonuç:** P043, alevlenmelerin azaltılmasında astımın yönetiminde omalizumaba eşdeğerti. Diğer etkililik ve güvenlik parametrelerinde anlamlı bir fark yoktu.

#### **5. Characteristics of Adults With Severe Asthma in Childhood: A 60-Year Follow-Up Study**

**Giriş ve amaç:** Çocukluk çağı astımı, yetişkin yaşamı etkileme potansiyeli olan yaygın bir rahatsızlıktır. Çocukluk çağında ağır astım öyküsü olan yetişkinlerde yapılan 60 yıllık takip çalışmasında, kalıcı astımı olan ve yetişkinlikte astım remisyonu olan bireyler arasındaki özelliklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Çocukluk astımı öyküsü olan ve çocuklukta Kongsberg, Norveç'teki bir astım bakım tesisinde 4 ay kalan (1950-1979) Danimarkalı yetişkinler çalışmaya dahil edildi. Katılım sosyal medya ve kişisel davet mektupları aracılığıyla gerçekleştirildi. Katılımcılar anketleri tamamladı ve spirometri, bronşiyal provokasyon ve bronkodilatör geri dönüşümlülüğü ve kan testlerinden geçti. Astım remisyonu, son 12 ay içinde astım ilacı kullanılmaması ve astım semptomu olmaması olarak tanımlandı ve kalan katılımcılar şu anda astım hastası olarak sınıflandırıldı.

**Bulgular:** Uygun 1.394 hasta arasında 232 hasta takibi tamamladı. Hastaların %90'ının şu anda astımı vardı ve bunların %26'sı geçen yıl alevlenmeler bildirdi. Tüm hastaların sadece %16'sı ikincil bakımda tedavi edildi. Yaygın eşlik eden hastalıklar alerjik rinit (%60), hipertansiyon (%21), egzama (%16) ve katarakt (%8). Remisyondaki hastalarla karşılaştırıldığında, kalıcı astımı olan hastalar daha yüksek toplam IgE (P = 0.03) ve hem daha düşük FEV<sub>1</sub> % tahmin edilen (P = 0.03) hem de FEV<sub>1</sub> /FVC oranı (P < .001) ve ayrıca sayısal olarak daha yüksek fraksiyone ekshale nitrik oksit ve kan eozinofil sayısı gösterdi.

**Sonuç:** Çocukluk çağında ağır astım öyküsü olan yetişkinler üzerinde yapılan 60 yıllık takip çalışmasında, 10 hastadan dokuzunun hala astım hastası olduğunu saptandı. Kalıcı astım, astım remisyonuna kıyasla daha düşük akciğer fonksiyonu ve daha yüksek tip 2 inflamatuvar biyobelirteç seviyeleriyle ilişkilendirilmiştir.

## 6. Picturing asthma in Turkey: results from the Turkish adult asthma registry

**Giriş ve amaç:** Astım özellikleri ve kontrolsüz astımla ilişkili faktörler hakkında ulusal veriler her ülke için gerekli görünmektedir. Bu amaçla, astımlı hastalar için Türk Yetişkin Astım Kaydı'nı geliştirdik.

**Gereç ve yöntemler:** Vaka girişleri Mart 2018 ile Mart 2022 arasında yapıldı. Verileri kaydetmek için web tabanlı bir uygulama kullanıldı. Çalışma çıktıları demografik özellikler, hastalık özellikleri, astım kontrol düzeyleri ve fenotiplerdi.

**Bulgular:** Kayıt Türkiye'deki 36 merkezden 2053 hastayı içeriyordu. Kadın olgular grupta baskındı (n = 1535, %74,8). Hastaların çoğunda alerjik (n = 1158, %65,3) ve eozinofilik (n = 1174, %57,2) astım vardı. Hastaların altı yüz on dokuzunda (%32,2) obez astım vardı. 670 (%32,6) hastada şiddetli astım vardı. Vakaların çoğu 3-5. basamak tedavideydi (n: 1525; %88,1). Kontrolsüz astım, düşük eğitim düzeyi, son bir yılda şiddetli astım atakları, düşük FEV<sub>1</sub>, kronik rinosinüzit varlığı ve belirli bölgelerde yaşama ile ilişkiliydi.

**Sonuç:** Bu kayıt defterinin resmi, orta ila şiddetli astımlı orta yaşlı obez kadınların baskınlığını gösterdi. Ayrıca, ülkemizde kontrolsüz astımı azaltmak için düşük eğitim düzeyi, şiddetli astım atakları, düşük FEV<sub>1</sub> ve kronik rinosinüzit gibi belirli stratejik hedefler belirledik. Ayrıca, kontrolsüz astım belirli bölgelerde daha yüksek olduğundan bazı bölgesel stratejilere de ihtiyaç duyulabilir. Bu verilerin, yetkilileri astım hizmet sunumunu iyileştirmek için ulusal astım programlarını yeniden kurmaya yönlendireceğine inanıyoruz.

## 7. Characteristics of asthma in an older adult population according to sex and control level: why are asthma symptoms in older women not well-controlled?

**Giriş ve amaç:** Türkiye'deki yaşlı yetişkin nüfusu son 5 yılda %22,6 oranında artmıştır ve astımlı bu tür hastaların özellikleri araştırılmamıştır. Bu nedenle, Türkiye'deki bu popülasyonda astımın derinlemesine bir genel görünümünü sağlamak için astımlı yaşlı yetişkinlerin özelliklerini cinsiyete ve astım kontrol durumuna göre değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Astımlı yaşlı yetişkinlerin (65 yaş ve üzeri) verileri Türk Toraks Derneği tarafından finanse edilen çok merkezli, kesitsel bir astım veritabanı kayıt defterinden (Türk Erişkin Astım Kayıt

Defteri, TAAR) elde edildi. Karşılaştırmalar, Küresel Astım Girişimi (GINA) Astım Semptom Kontrol Anketi kullanılarak cinsiyet ve astım kontrol düzeylerine göre yapıldı.

**Bulgular:** TAAR'a kayıtlı 2053 (%11,5) hastanın 227'si yaşlı yetişkinlerdi (ortanca yaş, 69 (8), kadınlar, %75,8 ( n = 172)). Bunlardan %46,5'i ( n = 101) bir dereceye kadar obeziteye sahipti. Erkeklerle karşılaştırıldığında, kadınların eğitim, gelir düzeyleri ve istihdam oranları daha düşüktü. Ek olarak, kadınlar erkeklerden daha yüksek obezite, hipertansiyon ve tiroid bezi hastalığı prevalansı sergilediler. Kadın olmak (OR: 2,99; %95 GA: 1,307-6,880), gastroözofageal reflü hastalığının varlığı (OR: 2,855; %95 GA: 1,330-6,130) ve 1. saniyede zorlu ekspiratuvar hacminin %80'den düşük olması (OR: 2,938; %95 GA: 1,451-5,948) zayıf kontrol edilen astımla ilişkiliydi.

**Sonuç:** Yaşlı yetişkinler astımlı yetişkin hastaların %11,5'ini oluşturuyordu. Kadın olmak, eşlik eden hastalıkların yaygınlığı ve sosyoekonomik cinsiyete bağlı ayırt edici faktörler nedeniyle yaşlı yetişkin astımlı popülasyonda hem astım yaygınlığı hem de kontrol açısından bir dezavantaj oluşturmaktadır.



## Nedensiz Bir Tehdit: Anafilaksi Dr. Mehmet Geyik

### Giriş

Anafilaksi, hayatı tehdit eden sistemik bir reaksiyondur. Gıda, ilaç, zehir, lateks, egzersiz gibi birçok alerjen anafilaksiye neden olabilir. Nedenini tanımlayamadığımız zaman, idiyopatik anafilaksi olarak adlandırılır. Anafilaksinın tanınması hem tanı hem de tedavi için çok önemlidir. Burada idiyopatik bir anafilaksi olgusu sunulmuştur.

### Olgu

16 yaşında kız hasta, son 6 ayda 4 kez ani başlayan nefes darlığı, yaygın kızarıklık, kaşıntı, dudaklarda şişme ve baş dönmesi şikayetleri ile acil servise başvurmuş. Her atakta belirtiler hızla şiddetlenmiş ve bazı ataklarda tansiyon düşüklüğü gözlenmiştir.

22 Temmuz'da polikliniğimize başvuran hastanın öyküsünde; 12 Ocak'ta evde peynirli domatesli sandviç ve fındık ezmesi tüketimi sonrası, 27 Mart'ta akraba ziyaretinde çilekli pasta yedikten sonra, 18 Nisan'da beden eğitimi dersi sonrasında çikolata tüketimi sonrası ve 3 Temmuz'da sinemada tavuk burger yedikten sonra anafilaksi tanısı ile adrenalin uygulanmıştır. Detaylı sorgulamada sürekli ilaç kullanımı, NSAİİ, bitkisel çay, takviye edici ürün veya madde kullanımının olmadığı öğrenilmiştir. Hastanın ataklar öncesinde yoğun egzersiz yapmadığı, yalnızca birinde beden eğitimi dersi sonrası atak olduğu saptanmıştır. Atakların bazıları sınav dönemlerine denk gelmiştir, ancak menstruel siklus ile bir ilişki bulunmamıştır. Hastanın özgeçmişinde, 2850 gram ağırlığında NSVY ile sorunsuz doğduğu, 18 ay anne sütü aldığı, bilinen gıda veya ilaç alerjisinin olmadığı ve daha önce anafilaksi öyküsü bulunmadığı öğrenilmiştir. Hastanın soy geçmişinde anne ve baba arasında akrabalık olmadığı, annede mevsimsel alerjik rinit tanısı olduğu, baba ve kardeşin sağlıklı olduğu tespit edilmiştir. Ailede astım, egzama ve alerjik rinit gibi alerjik hastalıklar mevcut olmakla birlikte anafilaksi veya diğer immünolojik hastalık öyküsü bulunmamaktadır. Hastanın fizik muayenesinde kilosu 47 kg (%10 persentil), boyu 150 cm (%25 persentil) olarak ölçülmüştür. Atak dışında yapılan sistemik muayeneleri normal saptanmıştır.

Hastanın laboratuvar tetkiklerinde absölu eozinofil: 400/mm<sup>3</sup> (%4), total IgE: 118 kU/L aeroalerjen spesifik IgE: 0.33 kUA/L, gıda ve aeroalerjen deri prik testleri negative ,alfa-gal antijeni, omega-5 gliadin negative, solunum fonksiyon ve efor testi normal ,triptaz (atak zamanı): 7.5 kUA/L, triptaz (atak dışı): 7.2 kUA/L , 24 saatlik idrarda histamine negatif C4:12, C1 esteraz inhibitör düzeyi:0,228 C1 inhibitör fonksiyonu: %85 olarak normal aralıkta saptandı. 24 saatlik idrarda normetanefrin,metanefrin,epinefrin, serotonin, 5-HİAA normal aralıktaydı. Batın USG normal, kist hidatik (İndirek hemaglutinasyon) negatif saptandı. Mastositoz ayırıcı tanısı için c-kit mutasyon genetik analizi sonucu beklenmektedir. Hastanın yakın zamanda bir atak geçirmesi üzerine antihistaminik (desloratadin) tek doz başlandı. Tedavinin 15. gününde şüpheli bir atak (evde kaşıntı ve döküntü) gözlenmesi nedeniyle antihistaminik dozu ikiye çıkarıldı. Üç ay içinde başka atak olmayınca, antihistaminik dozu tekrar teke düşürüldü. Hasta ve ailesine atak semptomlarının tanınması, acil adrenalin oto-enjektör uygulaması ve tetikleyicileri açısından günlük tutması konusunda eğitim verildi.

### Tartışma ve Sonuç

Anafilaksi, doğru tanı ve tedavi ile mortalitesi azaltılabilen sistemik bir hastalıktır. Etkenin tespit edilmesi ve tetikleyicilerin önlenmesi tedavi açısından hayati öneme sahiptir. Eğitim ve profilaksi, hasta ve ailesi için önemli bir yer tutar.

## HAÖ Tedavisinde Medikolegal Sorunlar: Hasta Açısından Hasta Derneğinden Haberler Prof. Dr. Mustafa Güleç

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), sağlığı; beden, ruhen ve sosyal yönden tam bir iyilik hali olarak tanımlar. İnsanın organik ve ruhsal durumunun yanı sıra toplum içindeki sosyal durumunu da sağlığa dahil eder.

Hereditör Anjioödem (HAÖ); nadir görülen (1/50 bin), otozomal dominant genetik geçişli, anjioödem atakları ile seyreden kronik bir hastalıktır. Atak sıklığı ve atak şiddeti önceden kestirilemediği için hastaların yaşam kalitelerinde önemli sıkıntılar ortaya çıkmakta, ruhsal yönden anksiyete, depresyon görülmekte, iş gücü ve okul günü kaybı yaşanmaktadır. Hastalığın her aşamasında (tanı, laboratuvar, takip, tedavi) hastalar çeşitli sorunlar yaşamaktadır. Bu sorunlar sağlık profesyoneli, sağlık yöneticisi, devletin geri ödeme kurumu kaynaklı olabilir. Nadir bir hastalık olduğundan tanı yaşının gecikmesi yaşam kalitesini düşüren en önemli sorunlardan biridir. Günümüzde hala tanı yaşı 10- 15 yıl arasındadır.

HAÖ hastalarının günlük hayatlarında hastalıkları ile bağlantılı yaşadıkları sorunları HAÖ hasta derneği üzerinden whatsapp üzerinde sorguladık. Hastalara geniş kapsamlı açık uçlu bir soru sorulmuştur.

### **'HAÖ hastalığınız ile ilgili tanı, tedavi, takip, ilaç temini gibi konularda yaşadığınız sıkıntıları anlatınız'**

Ankete 94 hasta (77 K, 17 E) yanıt vermiştir. 94 hastaya acil serviste nasıl tedavi olduğu soruldu; 7 hasta acile gitmemiş, 11 hasta elindeki ilacı ya da hastaneden temin edilen ilacı sorunsuz şekilde kullanmış, geri kalan hastalar ise sorun yaşamıştır.

Gelen veriler değerlendirildiğinde;

HAÖ tanısı olan hastaların atak döneminde yaşadığı sorunlar:

- Elinde ilaç olmaması, ilaç temininde zorluk
- Acil serviste rapor ve ilacını gösterdiği halde, belki başka hastalık diye tetkik planlanmasına bağlı zaman kaybı
- İlacı olmadan acile gidenlerde sağlık kuruluşu tarafından ilaç temininde zorluk
- Hekim dışı sağlık personelinin ilacı uygulamaktan çekinmesi, bilmemesi
- Büyük iller hariç ilaçların eczanelerde yaygın bulunmaması
- İlaç temin raporu olduğu halde allerji immünoloji olmayan uzman hekimler tarafından yazılan reçetelerin devletin geri ödeme kurumunca karşılanmaması
- Sağlık Bakanlığının kabul ettiği 'endikasyon dışı başvuru' sonrasında planlanan ilaçların devlet geri ödeme kurumunca reddedilmesi
- CİMER başvurularının sonuç vermemesi

Ana başlıkları altında toplandığı gözlenmiştir.

HAÖ tanısı olmayan hastaların atak döneminde yaşadığı sorunlar:

- Acil serviste gereksiz tetkik, konsültasyon ve tedaviler
- Özellikle karın atağında gereksiz operasyonlar
- Sağlık personelinin hastalık hakkında bilgisi olmaması (hekim ve hekim dışı personel)
- Hayatı tehdit edebilecek baş boyun bölgesi ataklarında tedavide gecikme
- Pediatri, dermatoloji ve dahiliye uzmanlarının hastalığı bilmemesi

Her hastalıkta olduğu gibi HAÖ hastalarında tedavi amacı; hastanın şikayetinin olmadığı, günlük aktivitelerini tam olarak yapabildiği, okul/çalışma hayatının normal olarak devam ettiği, acil servis ya

da plansız doktor muayenesinin olmadığı bir durum anlaşılır. Kullanılan ilaca bağlı yan etki olmaması istenen bir diğer parametredir. Tüm bu iyilik hallerini içine alan değerlendirmelere 'yaşam kalitesi ölçeği' denir.

Literatürde HAÖ hastasının yaşam kalitesini değerlendiren pek çok çalışma mevcuttur. Yaşam kalite ölçekleri;

- Avrupa yaşam kalite 5 ölçeği (EQ-5D): yüksek puan iyi.
- Visual Analog Score (VAS): Yüksek puan iyi
- Hastane Anksiyete ve depresyon skalası (HADS): Düşük puan iyi.
- İş verimi ve aktivite bozulma ölçeği (WPAI): Düşük puan iyi.
- Hastalığa spesifik anjioödem kalite ölçeği (AE-QoL): Düşük puan iyi.
- Herediter anjioödem yaşam kalite ölçeği (HAE-QoL): Yüksek puan iyi.

Kullanılan bu yaşam kalite ölçekleri incelendiğinde hastaların ortalama %40- 50'sinin uzun dönem profilaksi aldığı gözlenir. Ne yazık ki ülkemizde uzun dönem profilaksi geri ödeme kapsamında değildir. Anksiyete ve depresyon uzun dönem profilaksi alanlarda belirgin düşük olarak gözlenmiştir. Gerektiğinde (atak anında) ilaç kullanımı stres yönünden hastayı rahatlatmaz. Bizim hastalarımıza; anksiyolitik/ antidepressan kullanıp kullanmadıklarını sorduk, yanıtlayan 52 hastadan 12 kadın hasta ilaç kullandığını ifade etti.

Atağın belirsiz zamanda, belirsiz şiddette, hasta bedeninde hangi bölgede atak olacağı bilinmezlikleri yanı sıra baş boyun ve karın atakları yaşam kalitesini düşüren en temel özelliklerdir.



### İmmünoterapinin Mekanizmaları:

Prof. Dr. Nerin Bahçeciler Önder

Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Alerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı  
Lefkoşa, KKTC

Subkutan immünoterapi (SKIT) nin immünolojik mekanizmaları ile ilgili yapılan çalışmalarda SKIT sonrası blokan IgG antikorların yapımının arttığı ve allerjen spesifik IgE antikorlarının yapımının azaldığı (Flicker ve ark. 2002; Van Neerven ve ark. 1999) , T yardımcı hücre yanıtının Th2 baskın immün yanıtta Th1 ve / veya T regülatuar (T reg) hücre yanıtına yönlendiği (Jutel ve ark. 2003; Akdis ve ark. 1998) ve proinflamatuvar hücrelerin (mast hücre, eozinofil) sayı ve aktivasyonunun azaldığı (Creticos ve ark. 1985; Otsuka ve ark. 1991) gösterilmiştir.

SLIT'in immünolojik mekanizmaları incelendiğinde, özellikle oral mukozal dokuda antijenin uzun süre (20 saatten fazla) tutulması, allerjik reaksiyon yapan inflamatuvar hücrelerin yokluğu ve tolerojenik özelliği olan Langerhans benzeri dendritik hücrelerin varlığı ile farklı bir özellik taşıdığı göz önünde bulundurulmalıdır (Marucci ve ark. 2008; Bagnasco ve ark. 2005; Bagnasco ve ark. 2001) Nouri-Aria ve ark. 2004). SLIT sırasında oral mukozada bulunan Langerhans benzeri dendritik hücreler allerjeni içine alarak bölgesel lenfoid dokuya göç eder ve antijeni T lenfositlere sunarlar. Bunun sonucunda Th2 immün yanıt, Th1/Treg'e yönlendirirken blokan IgG ve IgA antikorları yapılır (Walker ve ark. 1995).

#### **Antikor Yanıtları:**

Başarılı bir SCIT polen döneminde allerjen spesifik IgE düzeyinde beklenen artışın baskılanması ve spesifik IgG4 düzeyinin artması ile kendini gösterir (Eslami ve ark. 2009; Nouri-Aria ve ark. 2004; Mothes ve ark. 2003). Spesifik IgG4:IgE oranının artışı İT'nin başarısı için çok önemli bir kriter olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda bazı çalışmalar SKIT sonrası allerjen spesifik IgA düzeyinde de artış olduğunu kanıtlamıştır (Van Neerven ve ark. 1999; Pilette ve ark. 2007). Ayrıca bu antikorların fonksiyonel aktivitesini ölçmek de mümkündür. IgG4 antikorunu komplemanı fikse edip immün kompleks oluşturmadığından noninflamatuvar bir antikor olarak bilinmektedir. B hücreler yüzeylerinde bulunan CD23 reseptörü aracılığıyla, allerjen ile bağlanmış IgE molekülünü içine alabilmektedir. B hücre bu bağlanmayı takiben allerjeni işleyip epitoplarnı T hücrelere sunar. Bunun sonucunda düşük allerjen konsantrasyonunda dahi etkin bir T hücre aktivasyonu meydana gelir. Akım sitometre ile B hücre yüzeyindeki CD23 bağlanmış kompleksler ölçülebilmektedir. SKIT ile tedavi olmuş saman nezleli hastalardan alınan serumlarda B hücreye allerjen-IgE bağlanmasının baskılanmış olduğu kanıtlanmıştır (Nouri-Aria ve ark. 2004). Bu yöntem sayesinde İT sonrası yapılan blokan antikorları etkin bir in vitro yöntemle tesbit edilebilmektedir.

SLIT'in immünolojik yanıtı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Bazı çalışmalarda allerjen spesifik IgG4 düzeyinde artış (Walker ve ark. 1995) saptanırken, diğer bazı çalışmalarda ise IgG4 ve IgE yanıtında değişiklik gözlenmemiştir (Strobel, Mowat, 1998; Flicker ve ark. 2002). Bazı çalışmalarda ise spesifik IgE:IgG4 oranında düşüş saptanmıştır (Van Neerven ve ark. 1999). Ev tozu akarına duyarlı astımlı çocuklarda yapılan bir çalışmada SLIT sonrası spesifik IgE yapımında azalma, spesifik IgA yapımında artma saptanırken, IgG2 ve IgG4 düzeyinde değişiklik gösterilememiştir (Van Neerven ve ark. 1999). Bunu takibeden yıllarda saman nezleli hastalarda yürütülen ÇKPK büyük bir çalışmada ise 18 haftalık farklı dozlarda polen tablet SLIT ile doza bağımlı olarak spesifik antikor yapımının arttığı gösterilmiştir (Durham ve ark.2006). Tedavinin sekizinci haftasında en yüksek allerjen dozu ile tedavi edilen grupta spesifik IgG düzeylerinde artış ve eş zamanlı pik polen döneminde beklenen IgE artışında baskılanma tesbit edilmiştir. Spesifik IgG düzeylerindeki yükseklik tedavi sonrası 18 hafta boyunca korunmuştur. Buna benzer diğer bir büyük çalışmada ise mevsimsel allerjik rinitli hastalarda 5 ot karışımı, timothy ve plasebo SLIT tablet karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada da her iki tedavi grubunda ot polen spesifik IgG4 yükselmiştir (Durham ve ark.2006).

### ***T Hücre Yanıtları:***

Ot poleni ve ev tozu akarı duyarlı hastalarda uygulanan SKIT ile alerjenle uyarılmış periferik kan T hücre kültürlerinde IL-10 düzeyinin arttığı gösterilmiştir (Jutel ve ark. 2003). Ayrıca SKIT ile CD4+CD25+ T hücrelerin salgıladıkları IL-10 ve TGF-beta aracılığıyla alerjen ile indüklenen T hücre proliferasyonunda baskılanmaya neden oldukları gösterilmiştir (Jutel ve ark. 2003). Öte yandan SKITin alerjene olan periferik kan T hücre yanıtını Th2den Th1 yönüne kaydırıldığı da bazı çalışmalarda gösterilmiştir (Ebner ve ark. 2003).

SLITin periferik kan T hücre yanıtı üzerine yanıtını araştıran çalışmalarda ise ev tozu akarına duyarlı hastalarda alerjenle uyarılmış kültür üst sıvılarında IL-10 salınımının arttığı gösterilmiştir (Walker ve ark. 1995). Ev tozu akarı duyarlı hastalarda yürütülen diğer bir çalışmada 12 aylık SLIT ile CD4+ T hücre proliferasyonu ve IL-5 salınımı azalırken, IL-10 ve IgG4 salınımının arttığı gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada CD4+CD25+ hücrelerden salınan TGF- beta'nın bu etkilerden sorumlu olduğu kanıtlanmıştır (O'Heir ve ark. 2009)

### ***Doğal Lenfoid Hücreler (ILC):***

Tip 2 doğal lenfoid hücreler (ILC2) alerjik yanıtta rol oynamaktadır.

AIT alan hastalarda ILC2 sayılarının efektör bölgelerde azaldığı, ve bu azalmanın klinik skorların düzelmesi ile paralel olduğu gösterilmiştir. Öte yandan, ILC1 nin TNF $\alpha$  ve IFN $\gamma$  üreten hücreler olduğu ve alerjik bireylerde ILC2/ILC1 oranının yüksek olduğu bilinmektedir. AIT alan hastalarda bu oran zamanla azalarak sağlıklı bireylerdeki gibi normal olduğu gösterilmiştir. AIT ile ILC2 hücreler retinoik asid etkisiyle IL10 üreten düzenleyici ILCreg hücrelere transforme olurlar. ILCreg Treg hücreler ile birlikte AIT ile tolerans gelişimine katkıda bulunurlar. (Shamji MH ve ark, 2017) (Eljaszewicz, Ave ark., 2021)

### ***4.3. Oral Mukozal İmmün Yanıt:***

Ağız içi dil altı bölgesinde bulunan Langerhans-benzeri dendritik hücreler alerjenin bu bölgede persiste etmesinde önemli rol alır (Bousquet ve ark. 1998). SLITin başarısındaki en önemli durum ağız içi Langerhans-benzeri hücrelerin cilttekilere kıyasla olan farklı özellikleridir. Oral Langerhans hücreleri ciltteki dendritik hücrelerden farklı olarak yüzeylerinde yüksek affiniteli IgE reseptörü (Fc $\epsilon$ R1) taşırlar. Fc $\epsilon$ R1 reseptörünün, oral Langerhans hücrelerinin erken differensiyasyon fazında yüzeyde gösterimi, bu hücrelerin immatür dendritik hücreler olmasını dolayısıyla tolerojenik olmasını sağlamaktadır (Allam ve ark. 2008; Allam ve ark. 2003). Oral Langerhans hücrelerinin yüzeylerinde MHC I ve MHC II yüzey moleküllerini ve ko-stimulatuar moleküllerini (CD40, CD80/B7.1 ve CD86) yüksek düzeyde gösterimi, bu hücrelerin oral mukozada bölgesel immün savunmada özel bir rolü olduğunu göstermektedir (Passalacqua ve ark. 1998). Yine bu hücrelerin yüzeyinde Toll benzeri reseptör 4 (TLR4) bulunmakta ve TLR4'e uygun antijenin ligasyonu sonucunda T hücrelerden IFN-gama, IL-10 ve TGF-beta salgılatmaktadır (Allam ve ark. 2008). Oral Langerhans hücrelerinin yüzeyinde bulunan ve doğal immünitede rolü olan reseptörlerden TLR4, ağız içindeki doğal tolerans mekanizmalarından sorumludur. Ayrıca TLR varlığı alerjen ile beraber adjuvan verilmesi durumunda etkinliğin artabileceğini düşündürmektedir.

### ***Kaynaklar:***

1. Abramson M., Puy R., Weiner J.M. (1995) Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 151, 969-974
2. Abmramson M., Puy R., Weiner J.(1999) Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. *Allergy* 54(10), 1022-41
3. Abramson M., Puy R., Weiner J.M. (2010) Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* (8), CD001186 .



4. Ait-Khaled N., Odhiambo J., Pearce N. ve ark. (2007) Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and eczema in 13- to 14-year-old children in Africa: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *Allergy*. 62, 247-58
5. Akdis C.A., Blesken T., Akdis M. ve ark. (1998). Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *The Journal of Clinical Investigation* 102, 98-106
6. Allam J.P., Klein E., Bieber T., ve ark.(2004) Transforming growth factor-beta 1 regulates the expression of the high-affinity receptor for IgE on CD34 stem cell-derived CD1 a dendritic cells in vitro. *Journal of Investigative Dermatology*. 123, 676-682
7. Allam J.P., Niederhagen B., Bucheler M. ve ark. (2006) Comparative analysis of nasal and oral mucosa dendritic cells. *Allergy* 61, 166-172
8. Allam J.P., Peng W.M., Appel T. ve ark. (2008) Toll-like receptor 4 ligation enforces tolerogenic properties of oral mucosal Langerhans cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 121, 368-374.e1
9. Alvarez-Cuesta E., Berges-Gimeno P., Mancebo E.G. ve ark. (2007) Sublingual immunotherapy with a standardized cat dander extract: evaluation of efficacy in a double blind placebo controlled study. *Allergy* 62, 810-817 .
10. Amar S.M., Harbeck R.J., Sills M., ve ark. (2009) Response to Sublingual Immunotherapy with Grass Pollen Extract: Monotherapy versus Combination in a Multiallergen Extract. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 124, 150-156
11. Amin H.S., Liss G., Bernstein D.I. (2006) Evaluation of near-fatal reactions to allergen-immunotherapy injections. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 117, 169-175
12. Antico A., Pagani M., ve Crema A. (2006) Anaphylaxis by latex sublingual immunotherapy. *Allergy* 61,1236-1237
13. Asher, M.I., Montefort S., Björkstén B. ve ark.. (2006) ISAAC phase three study group. *Lancet*. 368, 733-743
14. Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.H. ve ark..(2008) Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 63, 5-34
15. Bagnasco M., Passalacqua G., Villa G. ve ark. (2001).Pharmacokinetics of an allergen and a monomeric allergoid for oromucosal immunotherapy in allergic volunteers. *Clinical & Experimental Allergy* 31, 54-60
16. Bagnasco M., Altrinetti V., Pesce G.ve ark. (2005) Pharmacokinetics of Der p 2 allergen and derived monomeric allergoid in allergic volunteers. *International Archives of Allergy and Immunology* 138, 197-202
17. Bernstein D.I, Wanner M., Borish L.,ve ark. (2004) Twelve year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing:1990-2001. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 113,1129-1136.
18. Björklund, Å.K., Forkel, M., Picelli, S., Konya, V., Theorell, J., Friberg, D., Sandberg, R. and Mjösberg, J., 2016. The heterogeneity of human CD127+ innate lymphoid cells revealed by single-cell RNA sequencing. *Nature immunology*, 17(4), pp.451-460.
19. Blazowosky L. (2008) Anaphylactic Shock because of sublingual immunotherapy overdose during third year of maintenance dose. *Allergy* 63,374
20. Bousquet J., Hejjaoui A., Dhivert H. ve ark (1989) Immunotherapy with standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. Systemic reactions during the rush protocol in patients suffering from asthma *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 83(4), 797-802
21. Bousquet J., Lockey R., Malling H.J ve ark. (1998) Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. World health Organisation .American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Annals of Allergy Asthma and Immunology*. 81,401-405.
22. Bousquet, J, Lockey R..F, Malling H.J (1998) WHO position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy*. 53, 1-42
23. Bousquet P.J., Cox L.S., Durham S.R. Ve ark.(2009) Sublingual Immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper *Allergy* suppl 91, 1-59
24. Bufe A., Eberle P., Franke-Beckmann E. ve ark. (2008) Phase III trial with grass allergen tablet for sublingual immunotherapy in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 121, S127



25. Bufe A., Eberle P., Franke-Beckmann E. ve ark. (2009) Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 123, 167-173
26. Calamita Z., Saconato H., Pela A.B., ve ark. (2006) Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 61, 1162-1172
27. Calderon M.A., Alves B., Jacobson M., ve ark. (2007) Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* (1), CD001936
28. Cox L.S., Linnemann D.L., Nolte H., ve ark. (2006) Sublingual Immunotherapy: A comprehensive Review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 117,1021-1035
29. Cox L., Li J., Lockey F., ve ark. (2007) Allergen immunotherapy: A practice parameter second update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 120,25-85.
30. Cox L., (2008) Allergen immunotherapy and asthma: Efficacy, safety and other considerations. *Allergy and Asthma Proceedings.* 29,580-589
31. Creticos P.S., Adkinson N.F. Jr., Kagey-Sobotka A. ve ark. (1985). Nasal challenge with ragweed pollen in hay fever patients. Effect of immunotherapy. *The Journal of Clinical Investigation* 76, 2247-2253
32. Dahl R., Kapp A., Colombo G. ve ark (2006) Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 118, 434-440
33. Dahl R., Stender A., ve Rak S. (2006) Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy* 61, 185-190
34. Didier A., Malling H.J., ve Worm M. (2007) Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 120, 1338-1345
35. Dunsky E.H., Goldstein M.F., Dvorvin D.J, ve ark. (2006) Anaphylaxis to sublingual immunotherapy. *Allergy* 61,1235
36. Durham S.R., Yang W.H., Pederson M.R., ve ark. (2006) Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: A randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 117, 802-809
37. Durham S.R. GT-08 investigators. (2011) [Sustained effects of grass pollen AIT.](#) *Allergy.* 66 Suppl 95,50-52
38. Ebner C., Siemann U., Bohle B. ve ark. (1997). Immunological changes during specific immunotherapy of grass pollen allergy: reduced lymphoproliferative responses to allergen and shift from TH2 to TH1 in T-cell clones specific for Ph1 p 1, a major grass pollen allergen. *Clinical & Experimental Allergy* 27, 1007-1015
39. Eifan A.O., Keles S., Bahceciler N.N., Barlan I.B. (2007) Anaphylaxis to multiple pollen allergen sublingual immunotherapy. *Allergy* 62, 567-568
40. Eljaszewicz, A., Ruchti, F., Radzikowska, U., Globinska, A., Boonpiyathad, T., Gschwend, A., Morita, H., Helbling, A., Arasi, S., Kahlert, H. and Berek, N., 2021. Trained immunity and tolerance in innate lymphoid cells, monocytes, and dendritic cells during allergen-specific immunotherapy. *Journal of allergy and clinical immunology*, 147(5), pp.1865-1877.
41. Eng P.A., Borer-Reinhold M., Heijnen I.A. ve ark. (2006) Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy.* 61,198-201.
42. Eslami A., Gallant-Behm C.L., Hart D.A. ve ark. (2009) Expression of integrin alpha v beta 6 and tgf-beta in scarless vs scar-forming wound healing. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 57, 543-557
43. Flicker S., Steinberg P., Norderhaug L. ve ark. (2002) Conversion of grass pollen allergen-specific human IgE into a protective IgG(1) antibody. *European Journal of Immunology.* 32, 2156-2162
44. Frew A.J., Powell R.J., Corrigan C.J., ve ark. (2006) Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 117, 319-325
45. Jacobsen L., Niggemann B., Dreborg S., ve ark. (2007) [Specific immunotherapy has long-term](#)

- [preventive effect of seasonal and .perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study.](#) *Allergy*. 62, 943-948.
46. Jutel M., Akdis M., Budak F. ve ark. (2003) 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* 33, 1205-1214
  47. Kendirli S.G ve Yılmaz M. (2010) Immunotherapy in Children. Nermin G.(ed) New Insights in pediatric Asthma, Transworld Research Network,Kerala,India, 167-188.
  48. Kordash T., Miller J. (1997) Allergenic extracts used in immunotherapy fatalities. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 99,(S67)
  49. La Rosa M., Ranno C., Andre C., ve ark. (1999) Double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual-swallow immunotherapy with standardized *Parietaria judaica* extract in children with allergic rhino-conjunctivitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 104, 425-432
  50. Lockey R.F., Benedict L.M., Turkeltaub P.C., Bukantz S.C. (1987) Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 79, 660-677
  51. Lue K.H., Lin Y.H, Sun H.L., ve ark. (2006) Clinical and immunologic effects of sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pediatric Allergy and Immunology*. 17, 408-415
  52. Malling H. (1993) Immunotherapy BW. Position paper of the European Academy of Allergology and clinical Immunology. *Allergy* 48, 9-35
  53. Marcucci F., Incorvaia C., Sensi L. ve ark. (2008) Lack of inflammatory cells in the oral mucosa of subjects undergoing sublingual immunotherapy. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 21, 609-614
  54. Marogna M., Spadolini I., Massolo A., ve ark.2010 [Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study.](#)*Journal of Allergy and Clinical Immunology* . 126, 969-975.
  55. Mohapatra S.S., Qazi M., ve Hellermann G. (2010) Immunotherapy for allergies and asthma: present and future. *Current Opinion in Pharmacology* 10,276-288
  56. Moreno-Ancillo A., Moreno C., Ojeda P. ve ark.(2007) Efficacy and quality of life with once-daily sublingual immunotherapy with grasses plus olive pollen extract without uposing. *Journal of Investigational Allergology and. Clinical Immunology*. 17, 399-405
  57. Mothes N., Heinzkill M., Drachenberg K.J. Ve ark. (2003) Allergen-specific immunotherapy with a monophosphoryl lipid A-adjuvanted vaccine: reduced seasonally boosted immunoglobulin E production and inhibition of basophil histamine release by therapy-induced blocking antibodies. *Clinical & Experimental Allergy* 33, 1198-1208
  58. Nouri-Aria K.T., Wachholz P.A., Francis J.N. ve ark.(2004) Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *The Journal of Immunology*. 172, 3252-3259
  59. O'Hehir R.E., Gardner L.M., de Leon M.P. ve ark. (2009) House dust mite sublingual immunotherapy: the role for transforming growth factor-beta and functional regulatory T cells. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 180, 936-947
  60. Otsuka H., Mezawa A., Ohnishi M., ve ark. (1991) Changes in nasal metachromatic cells during allergen immunotherapy. *Clinical & Experimental Allergy* 21, 115-119
  61. Passalacqua G., Bagnasco M., Mariani G., ve ark.(1998) Local immunotherapy: pharmacokinetics and efficacy. *Allergy* 53, 477-484
  62. Passalacqua G, Durham SR. (2007 )Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 119, 881-891 ().
  63. Penagos M., Compalati E., Tarantini F. ve ark. (2006) 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. *Annals of Allergy Asthma and Immunology*. 97, 141-148
  64. Penagos M., Passalacqua G., Compalati E., ve ark. (2008) Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 133, 599-609



65. Pham-Thi N., Scheinmann P., Fadel R. ve ark.(2007) Assessment of sublingual immunotherapy efficacy in children with house dust mite-induced allergic asthma optimally controlled by pharmacologic treatment and mite-avoidance measures. *Pediatric Allergy and Immunology*. 18, 47-57
66. Pilette C., Nouri-Aria K.T., Jacobson M.R. ve ark. (2007). Grass pollen immunotherapy induces an allergen-specific IgA2 antibody response associated with mucosal TGF- $\beta$  expression. *The Journal of Immunology*. 178, 4658-4666
67. Powell R.J., Frew A.J., Corrigan C.J., ve ark (2007) Effect of grass pollen immunotherapy with Durham Sr,Alutard SQ on quality of life in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 62, 1335-1338 .
68. Pradalier A , Basset D , Claudel A ve ark. (1999) Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) with a standardized five-grass pollen extract (drops and sublingual tablets) versus placebo in seasonal rhinitis. *Allergy* 54, 819-828
69. Ragusa V.F., Massolo A.(2004) Nonfatal systemic reactions to subcutaneous immunotherapy: a 20-year experience comparison of two 10-year periods. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology* 36, 52-55 .
70. Shamji, M.H.; Durham, S.R. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017, 140, 1485–1498.
71. Stewart G.E., Lockey R.F. (1992) Systemic reactions from allergen immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 90, 567-578
72. Strobel S. ve Mowat A.M. (1998) Immune responses to dietary antigens: oral tolerance. *Immunology Today* 19, 173-181
73. Tabar A.I., Garcia B.E., Rodriguez A. ve ark. (1993) A prospective safety-monitoring study of immunotherapy with biological standardized extracts. *Allergy* 48, 450-453
74. Tabar AI., Lizaso M.T., García B.E. Ve ark.(2008) Double-blind, placebo-controlled study of *Alternaria alternata* immunotherapy: clinical efficacy and safety. *Pediatric Allergy and Immunology*. 19(1), 67-75.
75. Torres Lima M., Wilson D., Pitkin L. ve ark.(2002) Grass pollen sublingual immunotherapy for seasonal rhinoconjunctivitis: a randomized controlled trial. *Clinical Experimental Allergy* 32, 507-514 .
76. Wilson D.R., Lima M.T., Durham S.R.(2005) Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 60, 4-12
77. Valyasevi M., Yocum M., Gosselin V., ve ark. (1997) Systematic reactions to immunotherapy at the Mayo Clinic. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 99 ,(S66)
78. Van Neerven R.J., Wikborg T., Lund G. ve ark.(1999) Blocking antibodies induced by specific allergy vaccination prevent the activation of CD4+ T cells by inhibiting serum-IgE-facilitated allergen presentation. *Journal of Immunology*. 163, 2944-2952
79. Windom H.H., Lockey R.F. (2008). An update on the safety of specific immunotherapy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 8, 571-576
80. Walker S.M., Varney W.A., Gaga M., ve ark.(1995) Grass pollen immunotherapy: efficacy and safety during a 4-year follow-up study. *Allergy* 50, 405-413.



### **Anafilakside Mast Hücrelerin Rolü**

Doç. Dr. Nida Öztop Uz

T.C. Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi  
Erişkin Alerji ve İmmünoloji Kliniği, İstanbul

Mast hücreleri ilk defa 1987 yılında Paul Ehrlich tarafından keşfedilmiştir ve Ehrlich mast hücrelerinin immünolojik reaksiyonlarındaki rolünün tespiti ile Nobel ödülüne layık görülmüştür. İlk olarak “Mastzellen” olarak adlandırılan mast hücrelerinin tam mekanizması 1970’li yıllarda çözümlenmiştir (1).

Mast hücreleri multipotent hematopoetik kök hücrelerden köken alan myeloid hücrelerden dönüşen granülositer seriye ait hücrelerdir (2). İmmün sistemin en önemli parçalarından biri olan mast hücreleri; inflamasyonda, patogenezlere karşı defansif mekanizmada yer alır ve yara iyileşmesi ile doku onarımında rol oynar. Kemik iliği, beyin, akciğer, kalp, karaciğer ve gastrointestinal trakt olmak üzere birçok dokuda yer alır ve “histamin” başta olmak üzere salgıladıkları mediyatörlerle alerjik reaksiyonların ana hücresi olarak görev yapar. Özellikle de anafilakside önemli rol oynayan hücreler olan mast hücreleri, aktive olduğunda salgıladıkları çeşitli mediyatörler nedeniyle de birçok semptomun ortaya çıkmasına neden olur (3). Mast hücreleri istirahat halindeyken, granülleri hücre içerisinde bulunurken, aktive olduğunda degranülasyon meydana gelir. Immunglobin E (IgE) direk ilişkili, IgE ve antijen birleşimi, Immunglobin G zayıf zincir, komplemanlar, nöropeptidler, mikrobiyolojik ajanlar, sitokinler, kemokinler, ısı değişikliği ya da basınç gibi fiziksel aktivasyonlar ya da hücre-hücre bağlantıları (CD40/CD 40Ligand gibi) mast hücrelerinin aktivasyonuna neden olabilen durumlardır (3). Mast hücrelerin granüllerinin bir kısmı depo halinde bulunurken bir kısmı ise reaksiyon sırasında sentezlenir (3).

Mast hücre yüzeyinde birçok reseptör yer almakla beraber IgE aracılı reaksiyonlarda FC Epsilon Reseptör I (FcεRI) reseptörleri rol oynarken IgG ilişkili reaksiyonlarda FC Gama Reseptör I (FcγRI) rol oynar (4). Mast hücreleri ilaç ve besin alerjisi gibi hipersensitivite reaksiyonlarının yanı sıra , ürtiker anjiyoödem gibi cilt hastalıkları, mastositoz dahil klonal mast hücre hastalıklarında, hem tümör proliferasyonunda hem de anti tümöral mekanizmada rol oynarken, anafilaksi mekanizmasında da ana hücreler olarak rol oynar (5,6,7,8).

Anafilaksi, hayati tehdit eden ciddi sistemik hipersensitivite reaksiyonudur ve hipersensitivite reaksiyonları hem alerjik hem de non-alerjik mekanizma ile ortaya çıkabilmektedir. Mast hücreleri, her iki mekanizmanın da ana hücreleri olarak görev yapar (9). IgE ilişkili anafilakside reaksiyonun ortaya çıkması için duyarlanma evresine ihtiyaç vardır. Devam eden alerjen teması ile ortaya çıkan IgE-alerjen birleşimi mast hücreler üzerinde FcεRI ye bağlanarak degranülasyona neden olurken IgG ilişkili anafilakside alerjen-IgG kompleksi FcγRI’ye bağlanarak degranülasyon ortaya çıkarır. Vankomisin, radyokontrast madde ve genel anestetik gibi bazı ilaçlarla biyojenik amiler ve peptidler ise mast hücre yüzeyinde yer alan Mas-related G protein coupled reseptör membran X2 (MRGPRX2)’ ye direk bağlanarak degranülasyon gerçekleşir ve reaksiyon ortaya çıkar. Fiziksel ve çevresel stimülasyonlar ise direk mast hücre degranülasyonuna neden olabilen durumlardır ve tüm bu mekanizmalar, anafilaksi olarak klinikte karşımıza çıkabilir (4).

Anafilakside mast hücrelerden salgılanan en önemli mediyatörlerin başında “Histamin” ve “Triptaz” yer almaktadır. Her iki mediyatör de depo halinde yer alırken özellikle tirptazın reaksiyondan 15 dakika- 3 saat içerisinde değerlendirilmesi anafilaksi tanısına yardımcı en önemli belirteçtir. Bazal triptaz düzeyi ile reaksiyon zamanı ölçülen triptaz düzeyi birlikte değerlendirilmelidir. Reaksiyon sırasında triptazın bazale göre %20+2 ng/mL’lik artış göstermesi, anafilaksi tanısında en önemli destekleyici laboratuvar bulgusudur (10).

Mast hücreleri inhibe eden çeşitli mekanizmalarda etkinlik gösterebilen ilaçlar mevcut olsa da anafilaksi akut tedavisinde etkinliği tek kanıtlanmış ilk basamak tedavi “adrenalindir” (11,12).

#### Kaynaklar:

1. Beaven MA. Our perception of the mast cell from Paul Ehrlich to now. *Eur J Immunol.* 2009 Jan;39(1):11-25. doi: 10.1002/eji.200838899.
2. Solimando AG, Desantis V, Ribatti D. Mast Cells and Interleukins. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 13;23(22):14004. doi: 10.3390/ijms232214004.
3. Silver R, Curley JP. Mast cells on the mind: new insights and opportunities. *Trends Neurosci.* 2013 Sep;36(9):513-21. doi: 10.1016/j.tins.2013.06.001.
4. Fernandez-Bravo S, Palacio Garcia L, Requena-Robledo N, Yuste-Montalvo A, Nuñez-Borque E, Esteban V. Anaphylaxis: Mediators, Biomarkers, and Microenvironments. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2022 Dec 15;32(6):419-439. doi: 10.18176/jiaci.0854.
5. Pascal M, Bax HJ, Bergmann C, Bianchini R, Castells M, Chauhan J, et al. Granulocytes and mast cells in AllergoOncology-Bridging allergy to cancer: An EAACI position paper. *Allergy.* 2024 Sep;79(9):2319-2345. doi: 10.1111/all.16246. Epub 2024 Jul 22. PMID: 39036854.
6. Mayorga C, Ariza A, Muñoz-Cano R, Sabato V, Doña I, Torres MJ. Biomarkers of immediate drug hypersensitivity. *Allergy.* 2024 Mar;79(3):601-612. doi: 10.1111/all.15933.
7. Oettgen HC. Mast cells in food allergy: Inducing immediate reactions and shaping long-term immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2023 Jan;151(1):21-25. doi: 10.1016/j.jaci.2022.10.003.
8. Gülen T, Akin C. Anaphylaxis and Mast Cell Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2022 Feb;42(1):45-63. doi: 10.1016/j.iac.2021.09.007.
9. Vitte J, Vibhushan S, Bratti M, Montero-Hernandez JE, Blank U. Allergy, Anaphylaxis, and Nonallergic Hypersensitivity: IgE, Mast Cells, and Beyond. *Med Princ Pract.* 2022;31(6):501-515. doi: 10.1159/000527481.
10. Pağan K. Mast Cells and Basophils in IgE-Independent Anaphylaxis. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug 15;24(16):12802. doi: 10.3390/ijms241612802.
11. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020 Oct 30;13(10):100472. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472.
12. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, et al; European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy.* 2022 Feb;77(2):357-377. doi: 10.1111/all.15032.

## Alerjen İmmünoterapide Yılın Makaleleri

Doç. Dr. Osman Ozan Yeğit

T.C. Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Erişkin Alerji ve İmmünoloji  
Kliniği, İstanbul

### Giriş

Alerjen immünoterapi, bağışıklık sistemini yeniden programlayarak alerjik hastalıkların uzun vadeli kontrolünü ve bağışıklık toleransı gelişimini sağlamayı amaçlayan bir tedavi yöntemidir. Bu sunumda, immünoterapinin biyolojik mekanizmalarını ve uygulama yöntemlerini inceleyen 2024 yılında yayınlanmış 8 önemli çalışma ele alınmıştır. Bu çalışmalar, yapay zeka destekli aşı geliştirmeden gerçek yaşam verilerine kadar geniş bir yelpazeyi temsil etmektedir.

### 1-Yenilikçi Yaklaşımlar: Yapay Zekâ Destekli İmmünoterapi Tasarımı

**Der f 36 Proteini ve Hipoalerjenik Aşı Tasarımı** (*Construction by Artificial Intelligence and Immunovalidation of Hypoallergenic Mite Allergen Der f 36 Vaccine<sup>1</sup>*)

Ev tozu akarlarına karşı geliştirilen Der f 36 proteini üzerine yapılan bu çalışma, immünoterapide yapay zeka kullanımının potansiyelini vurgulamaktadır. Der f 36'nın amino asit dizisi, Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Alerji Birliği (WHO/IUIS) veri tabanından elde edilmiş, Alphafold2, Bepipred 2.0 ve GraphBepi gibi yapay zeka araçlarıyla epitop analizi yapılmış ve düşük IgE bağlanma kapasitesi ve yüksek immüntolerans sunacak şekilde uygun epitoplar bir araya getirilmiştir.

Yapılan in vitro testlerde, tasarlanan proteinin IgE bağlanma kapasitesinin doğal proteine kıyasla önemli ölçüde azaldığı gösterilmiş. Tavşanlarda bağışıklık yanıtı incelenmiş ve proteinin alerjik reaksiyonları en aza indirirken koruyucu antikor üretimini teşvik ettiği bulunmuş. Bu sonuçlar, yapay zeka teknolojisinin, immünoterapide daha güvenli ve etkili tedavi seçenekleri sunabileceğini göstermektedir.

### 2. Venom İmmünoterapisi: Mekanizmalar ve Klinik Bulgular

**Epitop Yayılımı ve Bellek B Hücreleri** (*Subcutaneous Immunotherapy for Bee Venom Allergy Induces Epitope Spreading and Immunophenotypic Changes in Allergen-Specific Memory B Cells<sup>2</sup>*)

Bu çalışma, arı venomuna karşı subkutan immünoterapinin (SCIT) bağışıklık hücreleri üzerindeki etkilerini incelemiştir. SCIT sonrası Api m 1 proteinine spesifik bellek B hücrelerinin (Bmem) yüzey proteinlerinde değişiklikler kaydedilmiş ve epitop çeşitliliğinde artış gözlenmiştir. Özellikle IgG1, IgG2 ve IgG4 seviyelerindeki artış ile Bmem hücrelerinin CD23 ve CD29 ekspresyonları arasında bir ilişki kurulmuştur. Bu değişiklikler, bağışıklık yanıtının yalnızca mevcut alerjene değil, ilgili diğer epitoplara da genişlediğini göstermiştir.

**Klinik Özellikler ve Şiddet Analizi** (*Clinical Features, Severity, and Immunological Changes During Venom Immunotherapy in Children and Adults<sup>3</sup>*)

Çocuklar ve yetişkinler arasında Hymenoptera venom alerjisinin klinik seyri incelenmiştir. Çocuklarda daha hafif reaksiyonlar gözlenirken, yetişkinlerde kardiyovasküler tutulumun daha sık olduğu belirlenmiştir. Yüksek bazal triptaz seviyelerinin, şiddetli reaksiyonlar için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, immünoterapinin hem çocuklarda hem de yetişkinlerde sIgG4 seviyelerini artırarak bağışıklık toleransını desteklediği belirtilmiştir.

**Uzun Dönem Güvenlik ve Etkinlik** (*Efficacy and Safety of Hymenoptera Venom Immunotherapy<sup>4</sup>*)

Venom immünoterapisinin uzun vadeli etkileri, sistemik reaksiyon riski ve şiddetini belirgin şekilde azalttığını göstermiştir. Beş yıl boyunca immünoterapi uygulanan hastalarda hiçbir sistemik reaksiyon



gözlenmemiştir. Çalışma, immünoterapinin uzun dönem güvenliğini destekleyen önemli bir referans olmuştur.

### 3. Oral ve Subkutan İmmünoterapinin Mekanizmaları

#### **Oral İmmünoterapi ile B Hücre Modülasyonu** (*Allergen-Specific B Cell Responses in Oral Immunotherapy-Induced Desensitization, Remission, and Natural Outgrowth in Cow's Milk Allergy<sup>5</sup>*)

Oral immünoterapinin (OIT) inek sütü alerjisinde bağışıklık yanıtını nasıl değiştirdiği incelenmiştir. Desensitizasyon grubunda B hücre aktivasyonunda azalma gözlenirken, remisyon grubunda bu azalmanın daha belirgin olduğu belirtilmiştir. Doğal toleransa sahip bireylerle karşılaştırıldığında, OIT uygulanan bireylerde sIgE/sIgG4 oranının düşük olduğu ve IL-10 ile TGF- $\beta$  gibi immün-regülatör sitokinlerin salınımının arttığı gözlenmiştir.

#### **Ev Tozu Akarlarına Karşı Subkutan İmmünoterapi** (*Comparison of Immune Checkpoint Molecule Expression in Different Years of House Dust Mite Subcutaneous Immunotherapy on CD4+ T and Treg Cells in Children with Allergic Rhinitis<sup>6</sup>*)

Ev tozu akarlarına karşı subkutan immünoterapinin, CD4+ T hücreler üzerindeki immune checkpoint moleküllerini (CTLA-4, TIM-3, PD-1) nasıl modüle ettiği incelenmiştir. İmmünoterapi ile T hücre adaptasyonu sağlanmış, tolerans mekanizmasının gelişimi desteklenmiştir. Bu çalışma, immünoterapinin bağışıklık toleransını hücresel düzeyde nasıl teşvik ettiğine dair önemli kanıtlar sunmaktadır.

### 4. İmmünoterapinin Alternatif Uygulama Yöntemleri

#### **Servikal İntralenfatik İmmünoterapi (ISLIT)** (*The Long-Term Efficacy of Intra-Cervical Lymphatic Immunotherapy on Adults with Allergic Rhinitis: A Randomized Controlled Study<sup>7</sup>*)

ISLIT'nin ev tozu akarlarına karşı etkinliği ve güvenliği araştırılmıştır. Dört doz ISLIT uygulanan grupta, uzun dönem semptom kontrolü sağlanmıştır. Yan etki profili açısından ISLIT, subkutan immünoterapiye göre daha avantajlı bulunmuştur.

#### **İntratsiller İmmünoterapi** (*Efficacy and Safety of Intranasal Immunotherapy for Allergic Rhinitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial<sup>8</sup>*)

İntratsiller immünoterapi, ev tozu akarı alerjisinde kısa vadeli etkili bir tedavi yöntemi olarak değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası semptom skorlarında belirgin bir iyileşme gözlenmiş ve yan etkiler hafif lokal reaksiyonlarla sınırlı kalmıştır.

### Sonuç

Bu çalışmalar, immünoterapinin bağışıklık sistemini yeniden şekillendirme potansiyelini ve yenilikçi yöntemlerin etkisini göstermektedir. Yapay zeka destekli tasarımlar, alternatif uygulama yolları ve mekanizmaların moleküler düzeyde incelenmesi, immünoterapinin geleceğini şekillendirebilecek önemli adımlardır. Gelecekteki araştırmalar, daha geniş ölçekli klinik çalışmalar ve yenilikçi teknolojilerin entegrasyonuna odaklanmalıdır.

### Kaynaklar:

1. Qin QZ, Tang J, Wang CY, Xu ZQ, Tian M. Construction by artificial intelligence and immunovalidation of hypoallergenic mite allergen Der f 36 vaccine. *Front Immunol.* 2024 Mar 27;15:1325998. doi: 10.3389/fimmu.2024.1325998. PMID: 38601166; PMCID: PMC11004385.
2. McKenzie CI, Reinwald S, Averso B, Spurrier B, Satz A, von Borstel A, Masinovic S, Varese N, Aui PM, Wines BD, Hogarth PM, Hew M, Rolland JM, O'Hehir RE, van Zelm MC.

- Subcutaneous immunotherapy for bee venom allergy induces epitope spreading and immunophenotypic changes in allergen-specific memory B cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2024 Aug 30;S0091-6749(24)00902-3. doi: 10.1016/j.jaci.2024.08.019. Epub ahead of print. PMID: 39218358.
- Buyuktiryaki B, Hela F, Ozturk AB, Dursun AB, Donmez H, Gelincik A, Yegit OO, Yavuz ST, Sahiner UM, Albayrak O, Damadoglu E, Erdogan T, Firtina S, Taylan D, Soyer O, Karakaya G, Kalyoncu AF, Sekerel B, Sackesen C. Clinical features, severity, and immunological changes during venom immunotherapy in children and adults. *Allergy Asthma Proc.* 2024 Jul 1;45(4):276-283. doi: 10.2500/aap.2024.45.240017. PMID: 38982596.
  - Kayikci H, Bostan OC, Tuncay G, Cihanbeylerden M, Damadoglu E, Karakaya G, Kalyoncu AF. Efficacy and safety of hymenoptera venom immunotherapy. *Allergy Asthma Proc.* 2024 Jul 1;45(4):268-275. doi: 10.2500/aap.2024.45.240035. PMID: 38982604.
  - Satitsuksanoa P, van de Veen W, Tan G, Lopez JF, Wirz O, Jansen K, Sokolowska M, Mirer D, Globinska A, Boonpiyathad T, Schneider SR, Barletta E, Spits H, Chang I, Babayev H, Tahralı İ, Deniz G, Yücel EÖ, Kıyıkım A, Boyd SD, Akdis CA, Nadeau K, Akdis M. Allergen-specific B cell responses in oral immunotherapy-induced desensitization, remission, and natural outgrowth in cow's milk allergy. *Allergy.* 2024 Jul 11. doi: 10.1111/all.16220. Epub ahead of print. PMID: 38989779.
  - Hızlı Demirkale Z, Alpkıray MF, Engin A, Sönmez AD, Yücel E, Tamay Z, Özdemir C, Deniz G, Çetin Aktaş E. Comparison of Immune Checkpoint Molecule Expression in Different Years of House Dust Mite Subcutaneous Immunotherapy on CD4<sup>+</sup> T and Treg Cells in Children with Allergic Rhinitis. *Balkan Med J.* 2024 Sep 6;41(5):387-395. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2024.2024-6-19. PMID: 39239953.
  - Qin Y, Huang W, Zheng R, Wang Q, Yu Q, Li Y, Wang K, Tang J. The long-term efficacy of intra-cervical lymphatic immunotherapy on adults with allergic rhinitis: A randomized controlled study. *Clin Transl Allergy.* 2024 Feb;14(2):e12341. doi: 10.1002/clt2.12341. PMID: 38343066; PMCID: PMC10859606.
  - Zhang J, Yang X, Chen G, Hu J, He Y, Ma J, Ma Z, Chen H, Huang Y, Wu Q, Liu Y, Yu L, Zhang H, Lai H, Zhang J, Zhai J, Huang M, Zou Z, Tao A. Efficacy and safety of intratonsillar immunotherapy for allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2024 Mar;132(3):346-354.e1. doi: 10.1016/j.anai.2023.10.029. Epub 2023 Oct 31. PMID: 37913839.

## Mesleksel Astım / Rinit Usta- Çıracak: Olgularla Mesleksel Alerjiler

Prof.Dr. Ömür Aydın, Dr. Nazan Beyhan  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

**OLGU 1:** 50 yaşında kadın hasta 8 yıldır nefes darlığı, göğüste baskı, hırıltı ve hışıltı şikayetleri ile başvurdu. Hasta 12 yıldır hastanede temizlik personeli olarak çalışmaktaydı. Şikayetleri, işe başladıktan 4 yıl sonra başlamış ve çamaşır suyuna maruz kaldığında artmaktaymış. Hafta sonuna doğru yakınmalarında artış olmakta, işten uzaklaştığında, izin dönemlerinde ve hafta sonlarında ise şikayetleri azalmaktaymış. Ayrıca, iş yerinde benzer şikayetler yaşayan başka çalışanlar da bulunmaktaymış. Özgeçmişinde epilepsi ve obstrüktif uyku apne sendromu bulunan hasta beklometazon + formoterol, desloratadin + montelukast ve sertralin tedavileri almaktaydı. 13 yıl önce sigarayı bırakmış olup, 10 paket/yıl sigara öyküsü vardı. Evcil hayvanı ve bilinen bir alerjisi yoktu. Soy geçmişinde herhangi bir özellik saptanmamış olup, fizik muayenede solunum seslerinde ekspirasyonu uzundu. Laboratuvarında Hb 10,9 g/dL, eozinofil 190 (%2,8), kan şekeri 115 mg/dL, CRP 9,3 mg/L idi. Akciğer grafisi normal olan hastanın inhalan alerjenlerle yapılan deri prik testi menfi idi. Solunum fonksiyon testinde FEV1 1,41 lt (%68), FVC 2,05 lt (%84), FEV1/FVC oranı 69 idi. Bronkodilatör sonrası FEV1'i %25 ve 360 ml artış gösteren hastanın reversibilitesi pozitif saptandı. Astımı doğrulanmış hastanın 10 gün çalıştığı dönem, 10 gün de istirahat döneminde PEFmetre takipleri yapıldı. Çalıştığı dönemde istirahate göre %40 oranında PEF düşüşü mevcuttu. Klor içeren yüzey temizleyici ile spesifik bronş provakasyon testi (SBPT) yapılan hastanın aktif test günü 5'-10'-15'-30' lık testleri normal seyretti. Son 1 saatlik testte bazale göre %45 FEV1 düşüklüğü oldu ve testi pozitif kabul edildi. Tüm bu bulgularla hastaya mesleki astım tanısı konuldu.

**OLGU 2:** 35 yaşında erkek hasta burunda akıntı, kaşıntı, hapşırık, nefes darlığı, öksürük şikayeti ile başvurdu. Rinit semptomları 7 yıldır mevcuttu ve yıl boyu sürmekteydi. Hasta 10 yıldır ekmek fabrikasında fırıncı olarak çalışmaktaydı. İşe başladıktan 3 yıl sonra rinit ile ilgili şikayetler başlamış olan hastanın şikayetleri un maruziyeti ile artmaktaydı. Hafta sonuna doğru şikayetleri artmakta, izin dönemlerinde, hafta sonu işten uzaklaşma ile azalmaktaymış. Diğer çalışanlarda da benzer yakınmalar mevcuttmuş. Özgeçmiş ve soy geçmişinde özellik olmayan hastanın bilinen bir alerjisi yoktu. Sigara kullanım öyküsü ve evcil hayvanı yoktu. Solunum fonksiyon testi normal olan hastanın buğday unu ile yapılan deri prik testi pozitif saptandı. Hastanın buğday unu ile yapılan SBPT'nde 5'-10' lık testleri normal iken, 15. dakikadan itibaren burun akıntısı, kaşıntı, hapşırık oldu. Astım semptomları ya da FEV1'de %15'ten fazla düşüş gelişmedi. Hasta mesleki rinit tanısı aldı.

### Mesleksel Astım

İş yerinde temas edilen çeşitli etkenler iş yeri ilişkili astıma neden olarak farklı astım fenotiplerine yol açarlar. Tüm astımlıların yaklaşık %15-25'ini oluşturan iş yeri ilişkili astım; mesleki astım ve iş yerinde alevlenen astım (İAA) olarak ikiye ayrılır (1). Astımın iş ortamında maruz kalınan maddelere bağlı olarak gelişmesi MA, daha önceden var olan veya eş zamanlı başlayan astımın iş yerinde temas edilen maddelerle tetiklenmesi İAA olarak ifade edilmektedir (2).

Duyarlaştırıcıya bağlı MA, MA olgularının çoğunluğunu oluşturur. Duyarlanmaya yol açan 400'den fazla madde bildirilmiştir, ancak MA'ya en sık neden olan maddeler un ve izosiyanatlardır (3). Duyarlaştırıcıya bağlı MA'ya yol açan YMA maddeler hayvansal veya bitkisel kaynaklı proteinlerdir, DMA maddeler ise haptan olarak rol oynayan organik ya da inorganik bileşiklerden oluşur. İrritana bağlı





maddeler, aşındırıcı gazlar gibi) inflamatuvar bir hastalıktır. MR'de semptomlar hafta sonu veya tatilde düzelir, iş yerinde tetiklenir. İAR'de ise şikâyetler işyeri dışında da görülür ve iritanlarla (kokular, duman, gaz vb.) alevlenir. Mesleki rinit patogeneze göre alerjik ve non-alerjik MR olarak ikiye ayrılır. MR tanısı için standart bir algoritma olmaması, uzun izlemlili çalışmaların çok az sayıda oluşu prevalansının tam belirlenememesine yol açmıştır. Mesleki astımı olan kişilerde rinit görülme oranının %72-96 arasında olduğu bildirilmiştir (4). MR ve MA şiddeti arasında bir ilişki mevcut ve orta-şiddetli kalıcı MR kalıcı MA için bir öngörüdür (5).

Mesleki rinit tanısı için, rinitin varlığının doğrulanması ve semptomların iş yeriyle ilişkisinin belirlenmesi gereklidir. Tanı süreci; ayrıntılı anamnez, nazal muayene, immünolojik testler, nazal akım ölçümleri ve spesifik nazal provokasyon testi (NPT) gibi değerlendirmeleri içerir.

#### **Kaynaklar:**

1. Trivedi V, Apala DR, Iyer VN. Occupational asthma: diagnostic challenges and management dilemmas. *Curr Opin Pulm Med.* 2017;23(2):177-183.
2. Hoy R, et al. Work-related asthma: a position paper from the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the National Asthma Council Australia. *Respirology.* 2020;25(11):1183-1192.
3. Vandeplass O, Godet J, Hurdubaea L, Riffatt C. Are high- and low-molecular-weight sensitizing agents associated with different clinical phenotypes of occupational asthma? *Allergy.* 2019;79:261-272.
4. Siracusa A, Desrosiers M, Marabini A. Epidemiology of occupational rhinitis: prevalence, aetiology, and determinants. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(11):1519-1534.
5. Moscato G, Pala G, Folletti I, Siracusa A, Quirce S. Occupational rhinitis affects occupational asthma severity. *J Occup Health.* 2016;58(3):310-313.

## Allergen İmmünoterapi Uygulamaları

Doç. Dr. Özdemir Can Tüzer

Allergen immunoterapi nedir?

- I. Allergen immunoterapi, subkutan veya sublingual olarak suçlu allerjenin hastayı desensitize edecek şekilde verilmesidir.
- II. Semptomlarda iyileşmenin yanı sıra uzun dönemde tedavi kesilse bile belirgin klinik yararlanım söz konusudur.
- III. Hastalığı modifiye edici tek tedavi yöntemidir.

Allergen immunoterapinin yararı?

- I. Medikal tedavi gereksinimi azalır.
- II. Yeni allerjen duyarlılığı gelişimi engellenir.
- III. Rinitten astıma geçiş engellenir.

Hangi hastalıklarda uygulanır?

Alerjik rinit, alerjik astım, alerjik konjunktivit, besin alerjisi, venom alerjisi

Allergen nedir?

Bir organizmaya verildiği zaman antikor yapımına yol açan ve bu antikor ile özgün reaksiyona giren antijenlere denir.

Yapılan testler nelerdir?

İn vitro spesifik IgE, in vivo deri prik testi

Endikasyonları nelerdir?

- I. Konjunktiviti olsun ya da olmasın Alerjik rinit semptomları olan hastalar
- II. Klinikle ilişkili alerjene IgE duyarlılığı deri prik testleri ve/veya serum spesifik IgE testleri ile kanıtlanmış olan hastalar
- III. Orta-ağır rinit semptomları olan, uygun ve düzenli farmakolojik tedaviye rağmen günlük aktivitelerini kısıtlayıcı semptomları olan hastalar
- IV. Hafif düzeyde alerjik riniti olsa da bu tedavinin uzun dönem etkinliğinden faydalanmak isteyen hastalar
- V. Farmakolojik tedavinin yan etkilerinden sakınmak isteyen alerjik rinit ve astım hastaları
- VI. Muhtemel ileride astıma dönüşümü engellemek isteyen hastalar
- VII. Kontrollü ve hafif düzeydeki astım (FEV1>80) hastaları

Kontraendikasyonları nelerdir?

KontROLSUZ ağır astım, Aktif malign neoplazm, gebelik, aktif sistemik otoimmün hastalık

Faydaları, potansiyel risklerinden daha ağır bastığı koşullarda başlanması gereken durumlar neler?

- Kısmen kontrollü astım hastaları
- Beta-bloker tedavisi alanlar
- Ağır kardiyovasküler hastalığı olanlar
- Remisyon altında otoimmün hastalığı olanlar
- Ağır psikiyatrik komorbiditesi olanlar
- Tedaviye uyumsuz hastalar
- Primer veya sekonder immün yetmezlikli hastalar
- Allergen immunoterapi ile ağır sistemik reaksiyon öyküsü olanlar

Nasıl uygulanır?

1. Subkutan enjeksiyonlar

2. Dil altı damla ya da uzun salınımlı tabletler şeklinde

Subkutan immunoterapi (SKIT) nedir?

- SKIT, depo formunda alüminyum hidroksit veya tirozinlenmiş bir şekilde modifiye(allergoid) veya unmodifiye formlardadır.
- SKIT' in mevsimsel alerjik rinitte perennial alerjik rinite göre daha güçlü etkinlik sağladığı görülmüştür.
- Mevsimsel alerjik rinitte pre-seasonal, pre/coseasonal ve sürekli olmak üzere 3 çeşit uygulama metodu mevcuttur. Ancak sürekli yapılan SKIT' in, pre veya pre/coseasonal uygulanan SKIT' e göre daha etkin olduğu görülmüştür.



### Sublingual immunoterapi (SLIT) nedir?

- SLIT, tablet veya damla şeklinde dil altında en az 1 dakika kalacak şekilde uygulanır. Sonrasında yutulur.
- SLIT, hem mevsimsel hem de perennial alerjik rinitte uygulanabilir. Perennial alerjik rinitte sadece tablet formlarının etkinliği kanıtlanmıştır.
- SLIT, mevsimsel alerjik rinitte pre/coseasonal ve sürekli olmak üzere 2 çeşit uygulanır. Pre/coseasonal uygulanacaksa polen sezonu başlamadan minimum 2 ama ideal olarak 4 ay öncesinden başlanmalıdır.
- SLIT tabletlerin polen allerjisi için en az 3 yıl, ev tozu allerjisi için ise en az 1 yıl kullanılması önerilmektedir.

### Allergen karışımlar:

- Subkutan Çayır polen karışımı/huş poleni karışımı placeboya karşı üstün
- Çayır polen karışımı ve ev tozu SLIT miks uygulama placeboya karşı üstün
- Phleum pratense SLIT, tek başına 9lu multi-allerjen polen SLIT karışımına göre daha etkin
- EMA, taksonomik olarak homolog allerjen karışımların kullanılmasını öneriyor.
- Enzimatik aktivitesi olanlar (örnek ev tozu ) karışımda kullanılmamalıdır.

### Taksonomik olarak homolog gruplar



### AIT etkinliğini etkileyen faktörler

#### Polisensitizasyon:

Hastayı monoallerjik mi (sadece bir alerjene duyarlı ve klinik semptomlarla ilişkili) yoksa poliallerjik mi olduğunu ayırt etmek çok önemli!

Bunu ayırt etmek için nazal veya konjunktival provokasyon testleri ve komponente dayalı tanı testleri yapmak gerekebilir.

- Polisensitize olsa da ancak monoallerjik hastalar tek bir spesifik allerjen immunoterapiden fayda görebilirler.
- Eğer poliallerjik bir birey söz konusu ise homolog allerjenler ile karışım yapılması önerilir.
- Eğer ki ilgili allerjenler homolog allerjenler değil ise AIT sadece 2 farklı allerjen için yapılır ve aralarında en az 30-60 dakika ve farklı lokalizasyonlardan olacak şekilde yapılması önerilmektedir.

#### Astım:

Ek olarak astım olması AIT' in etkinliği açısından değişiklik göstermez.

Kontrollü, hafif-orta düzeyde astımlılarda güvenlik açısından sakınca yoktur.

KontROLSUZ astımlılarda ev tozu ile SLIT tedavisi yapılmış ve klinik araştırmanın sonucunda orta/ağır astım alevlenmelerinde belirgin azalma ve astım semptomlarında iyileşme ve IKS dozlarında azalma görülmüş.

#### Pediyatrik vakalar:

5 yaş altı vakalarda AIT' in etkinliğine dair kısıtlı bilgi vardır. 5 yaş üzeri başlanması önerilir. Okul öncesi çocuklarda özellikle SKIT için uyum zor olduğu için aile ile karşılıklı konuşarak başlanması önerilir.

Allergoid SKIT preparatlar için yeterince çalışma henüz yok.

Preseasonal polen SKIT' in 1 klinik kontrollü çalışmada etkin olduğu görülmüş.

SLIT için pre/coseasonal ve sürekli SLIT tedavisi mevsimsel allerjij rinitte önerilmektedir. Hem sıvı hem de tablet formlar önerilmektedir.

Perennial allerjij rinitte sıvı formlar değil de tablet formları önerilmektedir. Kısa dönemde etkinliğinin ortaya çıktığı gösterilmiştir.

#### Yaşlı hastalar:

65 yaş üstü hastalarda çalışmalar az sayıda.

SLIT'in hem etkin hem de güvenilir olduğu 2 çalışmada gösterilmiştir.

Bu yaş grubunda komorbiditeler değerlendirilmesi önemlidir. Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, malignite, kardiyak aritmiler dikkat edilmesi gereken hususlar!

Ayrıca tedavide beta bloker kullanımı anafilaksi durumunda adrenalın tedavisine yanıtızlık yaratabileceği unutulmamalıdır.

Farmakolojik tedavi ile eğer kontrol altında değilse sağlıklı yaşlı popülasyonda SLIT (öneri düzeyi A) VE SKIT (öneri düzeyi B) önerilebilir.

#### Hamilelik:

1 prospektif ve diğer retrospektif çalışmalar prematurite, fetal anormallik veya gebelikle ilgili olumsuzluklara rastlanmamış.

Yararı ve potansiyel riskleri anafilaksi durumu da göz önünde bulundurularak hasta ile birlikte karar verilmelidir.

- I. Sistemik reaksiyonlar hem anne hem de bebek için olumsuz sonuçlar doğurabilir.
- II. Hamilelik sırasında AIT başlanmamalıdır. Ancak daha önce başlandı ve hasta iyi tolere etti ise AIT hem gebelik hem de emzirme döneminde devam edilebilir.
- III. Bu noktada hasta ile tartışarak karar verilmelidir.

#### Uyum:

Hastalarda tedaviye uyum %18 ile %90 arasında değişmektedir.

Tedaviye uyumu etkileyen en önemli faktörler: yan etkiler, uygun olmayan tedavi, etkinliğin az olması ve kullanmayı unutmama

Ayrıca hastanın yaşı, hastanın eğitim seviyesi de önemlidir.

#### SÜRE:

Yapılan çalışmalarda 3 yıllık immunoterapi uygulaması sonrası 2 yıllık tedavisiz takipte uzamış bir klinik yararlanım görülmüş.

SLIT polen tablet gene 3 yıl yapılmış ve 2 yılı aşkın etki

SLIT ev tozu tablet 1 yıllık tedavi ve 1 yılı aşkın etki

SLIT ev tozu damla 3 yıllık tedavi ve 1 yılı aşkın etki

Polen SCIT 3-4 yıllık tedavi ve tedavisiz 3 yıllık etki

Polen SCIT ve SLIT 2 yıllık tedavi yeterli gelmemiş!!!

Çocuklarda 3-5 yıllık ev tozu SCIT 5 yılı aşkın etki.

Tedavi kesilse bile uzun dönem etki etmesi için AIT minimum 3 yıl yapılmalı

#### İSTENMEYEN ETKİLER:

SKIT: Deri, solunum sistemi, üst-alt solunum yolları, GIS ve kardiyovasküler sistemi etkileyen hafiften ağıra kadar değişebilen istenmeyen reaksiyonlar gelişebilir.

20 milyon enjeksiyon doz uygulamasında %0.1 sistemik reaksiyon gelişme riski vardır.  
Mortalite görülmemiş!!!  
İlk yapılan çalışmalarda mortal seyreden durumlar olmuş.  
Reaksiyonların %80' den fazlası enjeksiyondan sonra 30 dakika içinde görülmektedir.  
Geç reaksiyonların çok az bir kısmı ağır seyretmiş.  
4316 hastalık bir çalışmada SKIT VE SLIT, respiratuvar açıdan genel popülasyon ve pediatrik popülasyonda güvenilir bulunmuş.  
Sistemik reaksiyon oranı SKIT tedavisi alan hastalarda %2.1

**TABLE I.** World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System (see text)

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
<i>Symptom(s)/sign(s) of 1 organ system present*</i>	<i>Symptom(s)/sign(s) of more than 1 organ system present</i>	<i>Lower respiratory</i>	<i>Lower or upper respiratory</i>	Death
<b>Cutaneous</b> Generalized pruritus, urticaria, flushing, or sensation of heat or warmth† <b>or</b> Angioedema (not laryngeal, tongue or uvular) <b>or</b> <b>Upper respiratory</b> Rhinitis - (eg, sneezing, rhinorrhea, nasal pruritus and/or nasal congestion) <b>or</b> Throat-clearing (itchy throat) <b>or</b> Cough perceived to originate in the upper airway, not the lung, larynx, or trachea <b>or</b> <b>Conjunctival</b> Erythema, pruritus or tearing <b>Other</b> Nausea, metallic taste, or headache	<b>Lower respiratory</b> Asthma: cough, wheezing, shortness of breath (eg, less than 40% PEF or FEV <sub>1</sub> drop, responding to an inhaled bronchodilator) <b>or</b> <b>Gastrointestinal</b> Abdominal cramps, vomiting, or diarrhea <b>or</b> <b>Other</b> Uterine cramps	<b>Asthma</b> (eg, 40% PEF or FEV <sub>1</sub> drop NOT responding to an inhaled bronchodilator) <b>or</b> <b>Upper respiratory</b> Laryngeal, uvula, or tongue edema with or without stridor	Respiratory failure with or without loss of consciousness <b>or</b> <b>Cardiovascular</b> Hypotension with or without loss of consciousness	

Patients may also have a feeling of impending doom, especially in grades 2, 3, or 4.

Note: Children with anaphylaxis seldom convey a sense of impending doom and their behavior changes may be a sign of anaphylaxis; eg, becoming very quiet or irritable and cranky. Scoring includes a suffix that denotes if and when epinephrine is or is not administered in relationship to onset of symptom(s)/sign(s) of the SRa: ≤ 5 minutes; b, >5 minutes to ≤10 minutes; c: >10 to ≤20 minutes; d:>20 minutes; z, epinephrine not administered.

The final grade of the reaction will not be determined until the event is over, regardless of the medication administered. The final report should include the first symptom(s)/sign(s) and the time of onset after the subcutaneous allergen immunotherapy injection\*\*\* and a suffix reflecting if and when epinephrine was or was not administered, eg, Grade 2a; rhinitis:10 minutes.

### SKIT' de İSTENMEYEN ETKİLER

- 1 kez ağır sistemik bir reaksiyon geçirince hasta ile karşılıklı fayda/zarar oranına göre karar verilmeli!!!
- Ya kesilmeli ya da yeni hesaplanmış dozlarla yeni bir protokol oluşturulmalı!!!
- Enjeksiyon uygulamalarının yaklaşık yarısında kızarıklık, kasıntı, lokal şişlik gelişmektedir. Bu tip reaksiyonlarda topikal steroid-buz uygulaması veya oral antihistaminik faydalı olmaktadır.
- Lokal reaksiyonların gelişimi sistemik istenmeyen yan etkiler açısından bir risk faktörü değildir.
- 10cm'den büyük lokal kızarıklık ve şişlik gibi reaksiyonlarda bir sonraki doz şemasında modifikasyon yapılabilir veya dozu farklı kollara bölerek uygulama gibi metodlar uygulanabilir.
- Gene lokal reaksiyonlarda antihistaminik ile premedikasyon sıklığı ve şiddetini azaltacak diğer bir yöntemdir. Ancak premedikasyon uygulaması sistemik reaksiyon veya anafilaksi riskine karşı koruyucu bir uygulama yöntemi değildir.
- Alüminyum hidroksit içeren SKIT aşılarda yabancı cisim reaksiyonu gibi granülomatöz reaksiyonlara sebep olabilir. Protein kontakt dermatit, vaskülit, kontakt alerjik reaksiyonlar da geliştirebilmektedir. Eğer bu gibi reaksiyonlar olursa alüminyum hidroksit içermeyen aşılarda tercih edilmelidir.



#### SKIT' de sistemik reaksiyon açısından risk faktörleri

- Alerji semptomlarının yoğun olması ve yoğun allerjen maruziyeti
- Enfeksiyon durumu
- Farmakolojik tedavi almayanlar
- Polen ve hayvan epiteli duyarlılığı olanlar
- Mast hücre klonal bozuklukları
- Daha önce SKIT veya SLIT esnasında sistemik reaksiyon öyküsünün olması
- Kontrolsüz ağır astım varlığı
- Yüksek düzeyde allerjen duyarlılığı
- Hızlandırılmış protokol uygulaması (cluster, rush)
- Beta bloker kullanımı
- Yüksek doz allerjen ektrat kullanımı
- Yoğun fiziksel egzersiz
- Yanlış uygulama tekniği

#### İdeal önerilen doz

- (İnhalan allerjen:5-20 µg Venom: 100 µg major allerjen )
- Optimal doz en etkin ve en güvenli doz

#### Dozun değiştirilmesi gereken koşullar

- Enjeksiyondan önceki 3 gün süresindeki klinik durum
- Önceki enjeksiyondan sonra geçen süre
- Önceki enjeksiyondan sonra oluşan sistemik veya lokal reaksiyonlar

#### Dozun ertelenmesi

- Son 3 gün içinde solunum yolu enfeksiyonları, önemli hastalıklarda
- Son 3 gün içinde yoğun allerjen maruziyeti ile allerji semptomlarının şiddetlenmesi, yoğun antihistaminik ihtiyacı
- Astımlı hastada FEV1 ya da PEF<%80 ise
- Diğer tip aşılarla arada 1 hafta olmalı
- Allerjen mevsiminde semptomatik hastaya indüksiyon fazı başlatılmamalı

#### Dozun azaltılması

- Enjeksiyonlar arasındaki süre uzun olmuşsa
- Önceki vizitte sistemik reaksiyon gelişmişse (tedavi kesilmesi de düşünülmeli)
- Önceki vizitte geniş lokal reaksiyon (>10cm) olmuşsa (bazı yayınlara aksini bildiriyor)
- Allerjen mevsiminde (semptomsuz hastada gerekmez)

### **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	< 5cm : 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 tekrarlar
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 özlem
Rinit	Oral antihistaminik, 1 saat gözlem
Hafif ürtiker	Oral antihistaminik, 1 saat gözlem
Astım	B2 agonist, O2 inhalasyonu, 40 mg metilPRD iv
Genel ürtiker, anjioödem	Antihistaminik im, 40 mg metilPRD iv
Anafilaktik şok	Anafilaksi tedavisi

#### **Premedikasyon**

- İnhalan allerjenlerle cluster immunoterapi uygulanan hastaların premedikasyon uygulananlarında sistemik reaksiyon %33, premedikasyon verilmeyenlerinde ise %79 saptanmış.
- Hymenoptera immunoterpide de benzer bir sonuç saptanmış .

- Antihistaminik, LTRA, Omalizumab veriliyor. Her vizitte ilk enjeksiyondan 1 saat önce önerilir.
- Anti IgE ve konvansiyonel veya rush immunoterapilerin kombine kullanımı çocuklarda ve erişkinlerde sistemik yan etkilerde belirgin azalma sağlamıştır. Ancak bu metot hem pahalıdır hem de ne zaman ve nasıl anti IgE tedavinin bırakılacağı söz konusu değildir.

#### Cluster immunoterapi

- Premedikasyon (her vizitte 15-60 dakika önce)
- Depo ekstre kullanımı
- Her vizitte en çok 3 enjeksiyon
- Her hafta en çok 2 vizit
- Doz artışı aşaması en çok 4-6 vizitte olması tedavinin tolere edilmesini arttırmış

#### SLIT' de İSTENMEYEN ETKİLER

SLIT, genel olarak daha güvenilir ve iyi tolere edilen bir allerjen immunoterapi çeşididir.

- Ağır sistemik reaksiyon riski daha düşük
- İstenmeyen yan etki oranı SKIT ile aynı

66 SLIT çalışmasını (4000 hastalık ve 4yıllık takip) değerlendiren bir reviewda sadece bir sistemik reaksiyon olduğu görülmüş. 2000 yılından beri yaklaşık 1 milyar SLIT dozu arasında 11 anafilaksi vakası bildirilmiş. Fatal vaka yok.

İlk dozlar mutlaka 30 dakika boyunca anafilaksi riski açısından takip edilmelidir.

Bazı ağır reaksiyon görülen hastalar bildirilmiş olsa da bu vakalarda standardize olmayan ekstratlar ile aşılama, rush protokoller, fazla allerjen dozları, daha önce SKIT ile ağır reaksiyona maruz kalıp tedavisi yarım bırakılmış vakalar tespit edilmiş.

Ek olarak astım varlığı ağır sistemik reaksiyon ile ilişkilendirilmiş.

SLIT tedavisi altındakilerde sistemik reaksiyon geçirme oranı %1.1 olarak tespit edilmiştir.

#### SLIT' de İSTENMEYEN ETKİLER

SLIT' de istenmeyen etkiler genellikle evde medikal tedaviye erişimden uzak olarak gerçekleşir.

Ağır sistemik bir reaksiyon olursa SKIT' deki gibi hastayla konuşarak tedavi bırakılmalı ya da doz azaltılıp modifikasyon ile tekrar devam edilmelidir.

%40-75 oranında lokal yan etkiler mevcuttur. Dozaj ile alakalıdır. Geçici olarak oral kavitede kaşıntı, dizestezi, oral mukozada şişlik, boğazda iritasyon gibi lokal reaksiyonlar veya karın ağrısı gelişebilir. Ürtiker, astım atak geçirenler de olmuş. Bu reaksiyonlar genellikle tedavinin başlangıcında ilk 3 hafta içerisinde gerçekleşir. Genellikle hafif ve kendini sınırlayıcıdır. SLIT' de %4-8 orandaki vakada bu lokal reaksiyonlar esnasında tedaviyi kesmek gerekebilir. Çoğunlukla oral antihistaminiklerle semptomlar azalır.

Diş çekimi, ağız içi cerrahi, süt dişi dökülmesini 7 gün boyunca takiben, oral ülseri veya ağızda açık yarası olanlarda, üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında tedaviye ara verilmelidir.

#### Farmakoekonomik yararları

- I. SKIT VE SLIT, sağlık harcamalarında %12-80 arasında farmakolojik tedavi masrafları açısından belirgin kazanç sağladığı gösterilmiştir.
- II. Maliyet yararlılık ve maliyet etkinlik analizlerinde de SKIT VE SLIT tedavilerinin farmakolojik tedaviye göre belirgin avantajlı olduğu gösterilmiştir.

Lokal ve sistemik reaksiyonlar:  
ön hazırlık



Sağlık  
ekibinin  
eğitimi

Sağlık  
kuruluşunda  
gerekli  
donanım

Hasta  
eğitimi

Reaksiyon riskini azaltmak için endikasyonu doğru koymalıyız.  
Kontrendike durumları mutlaka değerlendirmeliyiz.  
İmmünoterapi mutlaka allerji uzmanı gözetiminde uygulanmalı  
Tüm personel immünoterapi ve sistemik reaksiyonlar için eğitilmiş olmalıdır

#### Endikasyonu koyarken

- Hastalık, hastalık ciddiyeti değerlendirilmeli
- Allerjen duyarlılığı değerlendirilmeli
- Semptomatik tedavi etkinliği bilinmeli
- Hastalık riski ve tedavi riski göz önünde tutulmalı
- Psikolojik faktörler bilinmeli
- Hasta uyumu, hastalık ve tedavi ile ilgili tutum bilinmeli

#### Sağlık ekibinin eğitimi

- Etkin ve emniyetli ekstreler kullanılmalı
- Tedavi uygulamasından önce ekstrelin son kullanma tarihi, ekstre türü, konsantrasyonu, dozu kontrol edilmeli
- Enjeksiyon tekniği doğru yapılmalı (Deltoid kas üzerinde yavaş derin subkutan enjeksiyon)
- Doktor ile hemşirenin işbirliği içinde olmalı
- Enjeksiyon öncesinde hastalıklar, ilaçlar sorgulanmalı
- Her enjeksiyondan sonra hasta en az 30 dakika müşahade altında tutulmalı
- Sağlık personeli periodik olarak eğitilmeli

#### İmmünoterapi kayıt ve takip formu

- Uygulanacak şişe (konsantrasyon)
- Uygulanacak doz
- Gözlem süresinde oluşan lokal ve sistemik belirtiler
- Oluşan reaksiyonlar için uygulanan tedaviler
- Yapılan doz modifikasyonları
- Tedaviyi sonlandırma/ doz atlama nedenleri

#### Sağlık kuruluşunda gerekli donanım

- Yoğun bakıma gönderme imkanı varsa:
- Adrenalin (1mg/ml, 0.5 mg/ml, 0.25 mg/ml)
- Antihistaminik, kortikosteroidler, vazopressör ajanlar
- Oksijen tüpü/kaynağı, maske
- Orofarengeal havayolu
- Tansiyon aleti, stetoskop
- Enjektörler, turnike, infüzyon için gerekli malzemeler
- Glukagon
- Yoğun bakıma gönderme imkanı yoksa (ilave olarak)
- Laringoskop
- DC kardioversion

- Trakeostomi ekipmanı
- Tüm malzemeler sorumlu kişi tarafından periyodik olarak kontrol edilmelidir

Sistemik reaksiyonların sıklığı ve ciddiyeti:

- Hasta seçimi (çok duyarlı kişiler)
- Hastalık (kontROLSÜZ astım)
- Allerjen ekstresi (bal arısı/eşek arısı)
- Tedavi protokolü (özellikle doz artışı aşaması)

Hasta eğitimi

- Bilgilendirme: Onam formu
- Ekstrenin transport ve saklama koşulları öğretilmeli
- Klinik belirtiler konusunda bilgilendirme yapılmalı  
(özellikle kötüleşen klinik durum veya enjeksiyon sonrası geç dönemde oluşan belirtiler)

## **KARŞIT GÖRÜŞ: Komponentlerin Klinik Pratikte Yeri**

Alerjen spesifik immünoterapi öncesi çalışılmalı mı?

Doç. Dr. Özge Atay

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları BD

Moleküler alerji testleri, alerjik reaksiyonlara yol açan belirli proteinleri ve alerjen bileşenlerini tanımlayarak daha hassas bir alerjen profillemesi sağlamaktadır. Geleneksel yöntemlere kıyasla daha spesifik sonuçlar sunarak, hastaların alerjen duyarlılıklarını bireysel olarak değerlendirme imkânı tanımaktadır. En önemli avantajlarından biri, alerjenlerin yapısal komponentlerini ve fonksiyonel özelliklerini analiz edebilmesidir. Çoklu duyarlılığa sahip alerjik hastalarda, gerçek alerjen duyarlılıklarının ortaya konulabilmesinde yön gösterici olmalarının yanında, potansiyel olarak şiddetli alerjik reaksiyon riski taşıyan hastaların daha iyi belirlenebilmesine imkan sağlar.

Alerjen spesifik immünoterapi (AİT), alerjik hastalıkların tedavisinde etkili bir yöntemdir. Bu tedavi, alerjenlere karşı bağışıklık sisteminin tolerans geliştirmesini sağlayarak alerjik belirtilerin azalmasına, uzun dönem etkilerle kalıcı iyileşmelere ve alerjik astım kontrolüne yardımcı olur. Ayrıca, ilaç kullanımını azaltabilir, yaşam kalitesini artırabilir ve anaflaksi riskini düşürebilir. Özellikle alerjen duyarlılığının erken döneminde uygulandığında, gelecekteki alerji gelişimini önlemeye katkıda bulunabilir. Böylesine önemli bir tedavi öncesinde; hastanın klinik ile uyumlu duyarlılık durumu, tedaviye uygunluğu hakkında kapsamlı bir değerlendirme yapılması önemlidir. Özellikle AİT kararı verilirken, öncesinde moleküler alerji testleri ile alerjenlerin ayrıntılı analizleri, bireysel hasta profiline uygun hedeflenmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanır.

Sonuç olarak, moleküler alerji testlerinin uygulaması, alerjik hastalıkların bireyselleştirilmiş yönetiminde önemli bir ilerleme sağlamakta ve hastaların yaşam kalitesini artırmak için daha etkili ve güvenli bir yaklaşım sunmaktadır. Bu testlerin entegre edilmesi, alerjen spesifik immünoterapinin etkinliğini artırmakta ve alerjik hastalıkların tedavisinde daha kesin ve hedeflenmiş yollar açmaktadır.

### **Kaynaklar:**

1. Zemelka-Wiacek M, Agache I, Akdis CA, et al. Hot topics in allergen immunotherapy, 2023: Current status and future perspective. *Allergy*. 2024;79(4):823-842. doi:10.1111/all.15945
2. Barber D, Diaz-Perales A, Escribese MM, et al. Molecular allergology and its impact in specific allergy diagnosis and therapy. *Allergy*. 2021;76(12):3642-3658. doi:10.1111/all.14969
3. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31 Suppl 25(Suppl 25):1-101. doi:10.1111/pai.13189
4. Matricardi PM, Dramburg S, Potapova E, et al. Molecular diagnosis for allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):831-843. doi:10.1016/j.jaci.2018.12.1021
5. Dramburg S, Hilger C, Santos AF, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023;34 Suppl 28:e13854. doi:10.1111/pai.13854
6. Steering Committee Authors; Review Panel Members. A WAO - ARIA - GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. *World Allergy Organ J*. 2020;13(2):100091. Published 2020 Mar 7. doi:10.1016/j.waojou.2019.100091



## İmmunoglobülin E Dışı İlaç Alerji Mekanizmaları Ve Klinik

Doç Dr. Özge YILMAZ TOPAL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniği

İlaça spesifik olarak gelişen immün yanıt; konakçıya ait faktörlere ve ilacın kimyasal yapısı ile metabolizmasına bağlı olarak gelişir. Literatürde, Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 221.600 ani ilaç kaynaklı aşırı duyarlılık reaksiyonu (İADR) vakası görülmekte olup bunların %6'sının anafilaksi olduğu belirtilmiştir.

İmmunoglobülin E aracılı anafilaksi, tetikleyici ilaçtan ve immünolojik çapraz reaksiyon gösteren ilaçlardan kesinlikle kaçınılmasını gerektirir. Alternatif olarak ilaç desensitizasyonu yapılabilir, ancak desensitizasyon sırasında da reaksiyon gelişme riski vardır. Buna karşılık, IgE aracılı olmayan İADR büyük ölçüde hem ilaç dozu ayarlamaları hem de antihistaminikler gibi premedikasyonlarla yönetilebilir. Yine de, belirli IgE aracılı olmayan İADR'larında premedikasyonun kesin rolü belirsizliğini korumaktadır.

### İmmunoglobülin G aracılı nötrofil aktivasyonu ilişkili ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları

Bilindiği üzere anafilakside esas olarak IgE aracılı mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Ancak IgE aracılı olmayan mekanizmalar da anafilaksiye yol açabilir. Çoğu İADR'da, mevcut testler IgE aracılı mekanizmaları dışlamada sınırlı duyarlılığa sahip iken, IgE dışı mekanizmaların bilinenden daha yaygın olması muhtemeldir. İlaç kaynaklı aşırı duyarlılık reaksiyonunun altında yatan mekanizmanın belirlenmesi, ilaçtan kaçınma veya ilacı yeniden uygulama kararları dahil olmak üzere yönetim yaklaşımlarını önemli ölçüde etkilediği için önemlidir.

İmmunoglobülin G (IgG) sınıfı antikorlar genellikle IgG-antijen/alerjen immün kompleksleri aracılığıyla IgE dışı reaksiyonlara neden olabilir. Bu kompleksler monositler/makrofajlar veya nötrofiller dahil olmak üzere çeşitli miyeloid hücrelerdeki IgG reseptörlerini (FcγR) ve bazofilleri veya mast hücrelerini etkiler.

Nötrofiller doğal immün sistemin temel hücrelerindedir. Nötrofil homeostazının sıkı kontrolü organizma için kritik öneme sahiptir; çünkü işlevlerinin birçoğu zararlı olma ve çevredeki dokulara ve organlara zarar verme potansiyeli taşır. Bu işlevlerin arasında; reaktif oksijen türlerinin üretimi, nötrofil hücre dışı tuzakların (NET'ler) veya güçlü proteazlar ve lipofosfatazlar içeren granüllerin salınımı yer almaktadır.

Nötrofillerin, çeşitli inflamatuvar uyaranlara ve tehlike sinyallerine hızlı yanıt vermelerini sağlayan çeşitli reseptörleri vardır. Bunlar arasında, IgG 'nin (FcγR'ler) sabit bölgesi için reseptörler yer alır.

Spesifik IgG-immün kompleks, nötrofiller gibi hücrelerin yüzeyindeki çeşitli aktive edici FcγR'lere bağlanabilir ve bunların aktivasyonunu indükleyebilir. Nötrofiller, başlıca trombosit aktive edici faktör (PAF) salgılayan hücrelerdir ve FcγR tetiklenmesi ile in vitro PAF'ı salgırlar. Böylece bu hücreler anafilaksi patogenezinde yer alır. Hayvan modellerinde IgG'ye bağlı deneysel anafilaksin, tek başına veya histaminle birlikte PAF salınımı ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.

2011-2012 yılları arasında, Fransa'da perioperatif anafilaksisi olan 714 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada da en yaygın nedenin nöromusküler blokaj ajan (NMBA) uygulaması olduğu belirtilmiştir. Ancak, NMBA'lar açısından, hastaların %10-20'sinde belirgin klinik anafilaksiye rağmen IgE ilişkili aktivasyonun herhangi bir belirtisinin olmaması, daha önce fare modellerinde tanımlanmış olan IgG kaynaklı nötrofil aktivasyonu hipotezini düşündürmüştür. Jöhnsson ve arkadaşları küçük ilaç moleküllerine karşı gelişmiş anafilakside "IgG antikoru - nötrofil - PAF" yolunun olası katkısını araştırmak için, anestezi sırasında NMBA kaynaklı İADR şüphesi olan hastalar ile çok merkezli bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada nötrofillerin anafilaksi başlangıcından hemen sonra aktive olduğu ve degranülasyonun yanı sıra netozise uğradığı saptanmıştır. Anti-NMBA spesifik IgG konsantrasyonları, nötrofil aktivasyon belirteçleri, IgG reseptörü down regülasyonu ve PAF-asetilhidrolaz (PAF-AH) aktivitesi anafilaksi şiddetiyle ilişkili olarak bulunmuştur.

### İmmunoglobülin G aracılı sitotoksiste

Tip II aşırı duyarlılık reaksiyonları içinde alerjik sitopeniler yer alır. İlaç, hücre zarı proteinlerine bağlanır ve daha sonra bir anti-ilaç antikoru (IgM veya IgG), kompleks ilaç-hücre zarına bağlanır. Bu, kompleman aktivasyonuna ve hücre zarı lizisine yol açar. IgG, fagositozu, ROS ve enzim üretimini aktive eden hücre üzerindeki FcγR tarafından bağlanabilir. Komplemanın aktivasyonu ve immün

hücrelerin toplanması doku hasarına katkıda bulunur ve sitoliz olur. Tip II alerjik reaksiyonlarda rol oynayan birincil antikorlar IgG ve IgM'dir. Bu mekanizma ile reaksiyona neden olan tipik ilaçlardan bazıları; metildopa (hemolitik anemi), aminopirin (lökopeni) ve heparindir (trombositopeni).

#### **Kompleman aracılı ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları**

Lipozomların kompleman sistemiyle etkileşime girmesi lipozomları, membran atak kompleksinin (MAK, C5b-9) etki mekanizmasını incelemek için bir model membran olarak kullanan Kinsky ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Çok sayıda ilaç komplemanı aktive ederek C3a, C5a anafilatoksin salınımına yol açabilir. Ek olarak, pegile lipozomlar makrofajların, mast hücrelerinin ve bazofillerin üzerindeki reseptörlere doğrudan bağlanabilir. Bu iki sinyal mast hücresi, bazofil ve makrofaj aktivasyonuna ve mediatörlerin salınımına katkıda bulunarak fizyolojik değişikliklere yol açar. Endotel ve düz kasın C3a ve C5a tarafından eş zamanlı aktivasyonu ile bu fizyolojik değişiklikler birleşir ve bulgular ortaya çıkar. Lipozomal ilaçlar, radyokontrast maddeler, biyolojik ajanlar kompleman aracılı reaksiyonlara neden olabilmektedir.

Sonuç olarak, IgE dışı ilaç alerjilerinde aracı mediatörlerin ve sitokinlerin anafilaksi patofizyolojisindeki yeri karmaşık olup, bu mekanizmaları daha iyi anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

#### **Kaynaklar:**

1. Kow ASF, Chik A, Soo KM, Khoo LW, Abas F, Tham CL. Identification of Soluble Mediators in IgG-Mediated Anaphylaxis via Fcγ<sub>1</sub> Receptor: A Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2019;10:190.
2. Bruhns P, Chollet-Martin S. Mechanisms of human drug-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(4):1133-42.
3. Jonsson F, Daeron M. Mast cells and company. *Front Immunol.* 2012;3:16.
4. Beutier H, Gillis CM, Iannascoli B, Godon O, England P, Sibilano R, et al. IgG subclasses determine pathways of anaphylaxis in mice. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(1):269-80 e7.
5. Jonsson F, de Chaisemartin L, Granger V, Gouel-Cheron A, Gillis CM, Zhu Q, et al. An IgG-induced neutrophil activation pathway contributes to human drug-induced anaphylaxis. *Sci Transl Med.* 2019;11(500).
6. Granger V, Peyneau M, Chollet-Martin S, de Chaisemartin L. Neutrophil Extracellular Traps in Autoimmunity and Allergy: Immune Complexes at Work. *Front Immunol.* 2019;10:2824.
7. Laroche D, Chollet-Martin S, Leturgie P, Malzac L, Vergnaud MC, Neukirch C, et al. Evaluation of a new routine diagnostic test for immunoglobulin E sensitization to neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology.* 2011;114(1):91-7.
8. Tacquard C, Collange O, Gomis P, Malinovsky JM, Petitpain N, Demoly P, et al. Anaesthetic hypersensitivity reactions in France between 2011 and 2012: the 10th GERAP epidemiologic survey. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2017;61(3):290-9.
9. Kinsky SC, Haxby JA, Zopf DA, Alving CR, Kinsky CB. Complement-dependent damage to liposomes prepared from pure lipids and Forssman hapten. *Biochemistry.* 1969;8(10):4149-58.
10. Szebeni J. Complement activation-related pseudoallergy: a stress reaction in blood triggered by nanomedicines and biologicals. *Mol Immunol.* 2014;61(2):163-73.
11. Piwowarek KL, Rzeszotarska A, Korsak JL, Juskiewicz A, Chcialowski A, Kruszewski J. Clinical significance of plasma PAF acetylhydrolase activity measurements as a biomarker of anaphylaxis: Cross-sectional study. *PLoS One.* 2021;16(8):e0256168.



## Anafilaksinin Hafif Şiddetlisi Var mı?

### Anafilaksi Şiddet Sınıflaması

Doç.Dr. Özlem Yılmaz

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anafilaksinin hafif şiddetlisi var mı? Bu soruya yanıt vermeden önce günümüze kadar yayınlanmış rehberlerdeki anafilaksi tanımlarına göz atmak istiyorum. 2001'den 2024'e kadar yayınlanan tüm rehberlerde anafilaksi, "sistemik alerjik reaksiyonların en şiddetlisi" ya da "ağır, hayatı tehdit edebilen jeneralize ya da sistemik alerjik reaksiyon" olarak tanımlanmıştır. Konu ile ilgili tıbbi metinlerde, anafilaksi tanısını gözden kaçırmamak, erken tanımak, tanı konur konmaz uygun dozda intramüsküler epinefrin yapmak ve diğer tedavi basamaklarını hızla ve doğru sırayla uygulamak üzerinde durulmuştur. Gerçek hayat verilerini içeren çalışmalar halen, anafilakside epinefrin uygulamasının olması gereken düzeyin çok altında olduğunu göstermektedir.

Tanıyla ve tedaviyle ilgili bu sorunlar dışında reaksiyon şiddeti, çok sayıda etkene bağlı olan, (**Alerjen:** Doz, maruziyet yolu, besin için matriks etkisi; **Konak immün yanıtı:** IgE düzeyi, IgE afinitesi, hücresel immün yanıt; **Konak davranışı:** Riskli davranışlar, egzersiz, çevrenin etkisi; **Alerjik hastalık yükü:** Astım, rinit, egzama, mastositoz, immün aktivasyon/viral enfeksiyon; **İlaçlar:** ACE inhibitörleri, steroid dışı anti-inflamatuvar ilaçlar,  $\beta$ -blokerler, omalizumab; **Diğer konak faktörleri:** Cinsiyet, yaş, kardiyovasküler hastalık; **Konağın kompensasyon yeteneği;** **Tedavi:** Yetersiz veya geç) ve bu etkenlerin rölatif oranlarına göre değişebilen dinamik bir süreçtir. Bir başka değişle, birbirine kısmen bağlı çoklu etkenler sonucunda ortaya çıkan reaksiyon şiddeti, ortaya çıktığı şiddette kalmayıp kısa süre içinde değişiklik de gösterebilir. Hafif başlayan bir reaksiyon çok şiddetli hale gelebilir veya çok hızla gelişip fatal sonuçlanabilir. Bazen kendini sınırlayabilir. Anafilaksinin telafi edilemez sonuçlarını göz önünde bulundurursak, "Hafif şiddetli anafilaksi var mı?" sorusundan önce, tüm tanımlarında "şiddetli reaksiyon" olduğu ifade edilen anafilaksinin potansiyel risklerini her zaman akılda bulundurmak, hızlı tanıya ve doğru tedaviye odaklanmak, uygun izlem süresinde risk sona erene dek bu stratejiyi sürdürmek öncelikli hedefimiz olmalıdır.

Alerjik reaksiyonların şiddetini derecelendirmek için; günümüze kadar çok sayıda, farklı sınıflamalar oluşturulmuştur. Bu sınıflamaların bazıları alerjene spesifiktir (İlaç: Ring ve Messner, Mueller: Venom, WAO 2012: SCIT gibi), bazıları yeterince ayrıntılı değildir (Ring ve Messner gibi) veya subjektif ve tedaviyle ilgili değerlendirmeler içerdiği için (CoFAR gibi) kullanılması sonradan otoritelere uygun bulunmamıştır. Alerjik reaksiyonlar için ideal şiddet sınıflaması; tüm alerjenlere, yaş gruplarına ve klinik durumlara uygun olmalı, hem klinikte hem araştırma için kullanılabilir, objektif kriterlerden oluşmalı, farklı branşlardan hekimler tarafından benimsenmeli, kolay hatırlanmalı ve geçerliliği gösterilmiş olmalıdır.

Sistemik alerjik reaksiyonların şiddetini değerlendirmek üzere, günümüzde iki ayrı sınıflama mevcudiyetinden söz edilebilir. Bu sınıflamalardan birincisi, yukarıda anlatılan ideal kriterlere uygun olarak 2021 yılında, 21 üyeli alerji ve acil hekimlerinin oluşturduğu, konunun uzmanı bir ekip tarafından, anafilaktik olan ve olmayan akut alerjik reaksiyonlar için geliştirilmiş, bir sınıflamadır. Beş ana ve üç alt basamaktan oluşmaktadır. Dribin ve ark. tarafından geliştirilen ve 2023 EAACI Anafilaksi güncellemesinde de yer alan bu sınıflamanın validasyonu henüz yapılmamıştır ve hatırlanması için bazen yardımcı araç kullanımı gerekebilir. Güncel diğer sınıflama ise, 2024 yılında, Dünya Alerji Organizasyonu Anafilaksi Komitesi tarafından (WAO, EAACI, AAAAI ve ACAAI işbirliği ile), 2020 alerjen immünoterapi sistemik alerjik reaksiyon sınıflamasının, besin immünoterapisini içerecek şekilde (CoFAR v3.0 ile uyumlu hale getirilmiş) güncellenmesini içerir. Sistemik alerjik reaksiyonlar, beş basamak içinde değerlendirilir. Üçüncü-beşinci derece reaksiyonlar anafilaksiyi içerir. Bu sınıflama ile neredeyse tüm farklı türden reaksiyonlar farklı bir kategori/alt kategori ile ifade edilebilir hale getirilmiş, ifadeler objektif kriterlere dayandırılmıştır.



### Kaynaklar:

1. Dribin TE, Schnadower D, Spergel JM, Campbell RL, Shaker M, et al. Severity grading system for acute allergic reactions: A multidisciplinary Delphi study. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(1):173-181.
2. Wang J, Lieberman JA, Wallace DV, Waserman S, Golden DBK. Anaphylaxis in Practice: A Guide to the 2023 Practice Parameter Update. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024 Sep;12(9):2325-2336. doi: 10.1016/j.jaip.2024.06.036. Epub 2024 Jun 27. PMID: 38944199.
3. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J* 2020;13(10):100472.
4. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Carr S, et al. Updated grading system for systemic allergic reactions: Joint Statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee and Allergen Immunotherapy Committee. *World Allergy Organ J*;17(3):100876.
5. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy* 2022;77(2):357-377.
6. Smith PK, Hourihane JO, Lieberman P. Risk multipliers for severe food anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2015 Nov 24;8(1):30. doi: 10.1186/s40413-015-0081-0. PMID: 26635908; PMCID: PMC4657220.
7. Dubois AEJ, Turner PJ, Hourihane J, Ballmer-Weber B, Beyer K, et al. How does dose impact on the severity of food-induced allergic reactions, and can this improve risk assessment for allergenic foods? *Allergy* 2018;73(7):1383-1392.
8. Fernández-Rivas M, Gómez García I, Gonzalo-Fernández A, Fuentes Ferrer M, Dölle-Bierke S, et al. Development and validation of the food allergy severity score. *Allergy*. 2022;77(5):1545-1558.
9. Garvey LH, Dewachter P, Hepner DL, Mertes PM, Voltolini S, et al. Management of suspected immediate perioperative allergic reactions: an international overview and consensus recommendations. *Br J Anaesth* 2019;123(1):e50-e64.

## Biyolojikler; Kime, ne zaman, nasıl? (Çocuk ve erişkin)

Prof. Dr. Pınar Uysal

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı

- Atopik dermatit (AD) patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması ile birlikte hedefe yönelik immünmodulator ilaçlar olan monoklonal antikörlerin (mAb) klinik kullanıma girmesi, hastalığın yönetimindeki yaklaşımı geniş sistemik immünoşüpresiflerden hedef odaklı ve güvenli alternatiflere yöneltmiştir (1).
- Monoklonal antikörler, diğer adıyla biyolojikler, sistemik steroidlere, immünoşüpresan ilaçlara ve oral JAK inhibitörlerine kıyasla tek bir ekstraselüler reseptörü veya reseptör ligandı ilgili sitokini hedefleyen ilaçlardır. Bu nedenle biyolojiklerin ilaç güvenilirlikleri yüksektir, laboratuvar izlemi gerektirmez, geleneksel sitokrom bazlı mekanizmalarla metabolize edilmez ve renal olarak atılmazlar. Bu da olası ilaç etkileşimlerini en aza indirir (2).
- Atopik dermatit tedavisinde biyolojik ilaçlar, optimal topikal tedaviye rağmen persiste eden, orta-ağır şiddetli hastalıkta yeterli hastalık kontrolü sağlamak için kullanılır.
- Atopik dermatitli bir hastanın sistemik tedaviye aday olup olmadığını değerlendirirken, önce hastalığın şiddeti tanımlanmalı ve mevcut tedavi gözden geçirilmelidir.
- Hastaya AD'nin kronik, tekrarlayan doğası hakkında eğitim verilmeli, ilgili vücut yüzey alanı da dahil olmak üzere AD şiddeti kayıt altına alınmalıdır. Dikkat edilmesi gereken potansiyel yan etkiler gözden geçirilmelidir.
- Biyolojik bir ilaç ile tedaviye başlanmadan önce alternatif tanılar ve eşlik eden enfeksiyonlar araştırılmalı, stres faktörleri ve tetikleyiciler (irritan, alerjik veya mikrobiyal) sorgulanmalıdır.
- Atopik dermatit tanısı klinik olarak kesinleştirildikten sonra, optimal düzenlenmiş topikal tedavilere tam uyuma rağmen hastalık kontrol altına alınamıyor ve ağır seyrediyorsa hastaya sistemik tedavi başlanması düşünülmelidir. Tedavi seçimi, etkinlik, güvenlik, ulaşılabilirlik, hasta tercihi ve maliyete ilişkin kanıtlara dayanmalıdır. (3–5).
- Atopik dermatitte enflamasyondan sorumlu temel sitokinler Th2 yolakta yer alan IL-4 ve IL-13'dür. IL-31 ise AD'de histaminergic olmayan kaşıntıda anahtar rol oynar. Atopik dermatit tedavisinde kullanılan ve çalışmaları devam eden biyolojik ilaçlar temel olarak Th2 yolağını hedefleyen ve enflamasyondan sorumlu sitokin ve reseptörler üzerinden etkisini gösterir (Tablo 1) (1,6).

**Tablo 1.** Atopik dermatit tedavisinde kullanımı onaylanan veya faz çalışmaları devam eden biyolojik tedavi seçenekleri

Monoklonal antikör	Bağlandığı reseptör/ligand
Dupilumab <sup>*¥</sup> CBP-201	IL-4R $\alpha$
Omalizumab FB825/anti-C $\epsilon$ mX	Serbest IgE
Tralokinumab <sup>*¥</sup> Lebrikizumab <sup>*¥</sup>	IL-13
Nemolizumab	IL-31R $\alpha$
Benralizumab	IL-5R $\alpha$
Tezepelumab	TSLP

\*AD tedavisinde FDA onayı bulunmaktadır.

¥ AD tedavisinde EMA onayı bulunmaktadır

### Dupilumab

- Dupilumab, IL-4R $\alpha$ 'yı bloke ederek, IL-4 ve IL-13 tarafından aktive edilen sinyali inhibe eden monoklonal IgG4 antikörüdür. IL-4R $\alpha$  zinciri her iki IL-4R kompleksinde ortak olduğundan [tip 1 (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ c; IL-4'e özgü) ve tip 2 (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ 1; IL-4 ve IL-13'e özgü)] dupilumab IL-4R $\alpha$ 'ya bağlanarak IL-4/IL-13 sinyalizasyonunu bloke eder (6).

- Dupilumab, AD tedavisinde 2017’de erişkinlerde, 2019’da 12 yaş ve üzeri adölesanlarda, 2020’de 6 yaş ve üzeri çocuklarda ve son olarak 2022’de 6 aylık bebekler ve daha büyük çocuklarda FDA onayı bulunan bir biyolojiktir. Ülkemizde ruhsat onayı 12 yaş, geri ödeme onayı 18 yaş ile sınırlıdır.

### **Omalizumab**

- Omalizumab, IgE’ye karşı geliştirilmiş bir antikordur ve serbest IgE’yi bağlar. IgE’nin mast hücresi, bazofil ve epidermal dendritik hücrelere bağlanmasını ve immünolojik etkilerini inhibe eder (3).
- Atopik dermatit patogeneğinde IgE aracılı reaksiyonların rol alması, IgE’yi bağlayarak mast hücresi degranülasyonunu sınırlayıp, enflamatuvar yanıtı baskılayan anti-IgE tedavisinin AD tedavisinde etkili olabileceğini düşündürmüştür. Ancak, literatürde etkinlikle ilgili sonuçların tartışmalı olması ve omalizumab tedavisine yanıtı değerlendirecek özgül belirteçlerin bulunmaması omalizumab için genel bir öneri yapılmasını kısıtlamaktadır.
- Omalizumab, astım ve kronik ürtiker tedavisi için lisans almasına rağmen AD tedavisi için onaylanmamıştır (7, 8).

### **Tralokinumab**

- Tralokinumab, IL-4R $\alpha$ /IL-13R1 $\alpha$  heterodimer aktivasyonunu azaltmak için IL-13 sitokinini doğrudan inhibe eden yüksek afiniteli bir IgG4 mAb'dir (1).
- IL-13’ün IL-13R $\alpha$ 1 ve IL-13R $\alpha$ 2’ye bağlanmasını kompetitif olarak bloke eden tralokinumab 2021 yılında, AD’li erişkinlerde FDA onayı almıştır. Tralokinumab’ın FDA onayı “Orta-ağır AD’li erişkinlerin tedavisinde, topikal reçeteli tedaviler ile yeterli kontrol sağlanamadığında veya bu tedavilerin kullanımı önerilmiyor ise endikedir” şeklindedir.
- Tralokinumab, 2021 yılında öncelikle erişkinlerde, 2022 güncellemesi ile 12 yaş ve üzeri adölesanlarda EMA onayı almıştır. Tralokinumab’ın EMA onayı “Sistemik tedaviye aday olan 12 yaş ve üzeri adölesan ve erişkin orta-ağır AD’li hastaların tedavisinde endikedir” şeklindedir. Ülkemizde onayı yoktur.

### **Lebrikizumab**

- Lebrikizumab, IL-4R $\alpha$ /IL-13R1 $\alpha$  heterodimer aktivasyonunu azaltmak için IL-13 sitokinini doğrudan inhibe eden yüksek afiniteli bir IgG4 mAb'dir (3).
- Anti-IL-13 monoklonal antikoru olan lebrikizumab, çözünür IL-13’e yüksek afiniteyle bağlanır ve IL-13 ile reseptör arasındaki etkileşimi bloke ederek IL-13R $\alpha$ 1/IL-4R $\alpha$  kompleksinin oluşumunu engeller. Lebrikizumab, IL-13’ün IL-13R $\alpha$ 2 tuzak reseptörüne bağlanmasını engellemez, dolayısıyla bu endojen düzenleyici mekanizmayı sürdürmesine izin verir (9).
- Lebrikizumab, Eylül 2023’de EMA onayı almıştır. Lebrikizumabın EMA onayı, “Sistemik tedaviye aday olan yetişkinlerde ve vücut ağırlığı en az 40 kg olan 12 yaş ve üzeri adölesanlarda orta ila şiddetli atopik dermatitin tedavisinde endikedir” şeklindedir.
- Lebrikizumab, Eylül 2024’de FDA onayı almıştır. Lebrikizumabın FDA onayı, “Topikal tedaviyle yeterli olarak hastalığı kontrol altında alınamayan veya bu tedavileri alamayan yetişkinlerde ve vücut ağırlığı en az 40 kg olan 12 yaş ve üzeri adölesanlarda orta ila şiddetli atopik dermatitin tedavisinde endikedir” şeklindedir. Ülkemizde onayı yoktur.

### **Nemolizumab**

- Nemolizumab IL-31R $\alpha$ ’yı hedefleyen bir mAb'dir (3). Nemolizumab, AD’de cilt bulgularına kıyasla kaşıntı üzerinde daha fazla etki gösteren bir biyolojik ilaçtır. Mart 2022’de Japonya’da mevcut tedavilerin yeterince etkili olmadığı AD ilişkili kaşıntı için onay almıştır (10).
- Nemolizumab, AD’nin en rahatsız edici semptomu olan kaşıntıyı etkili bir şekilde azaltır ve bu sayede cilt semptomlarını iyileştirir. Ayrıca uyku da dahil olmak üzere yaşam kalitesinin iyileştirilmesine yardımcı olur. Ülkemizde onayı yoktur.





### Kaynaklar:

1. Butala S, Paller AS. Biologics in the management of childhood atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(3):681–5.
2. Butala S, Castelo-Soccio L, Seshadri R, Simpson EL, O’Shea JJ, Bieber T, et al. Biologic versus small molecule therapy for treating moderate to severe atopic dermatitis: clinical considerations. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(5):1361–73.
3. Sawangjit R, Dilokthornsakul P, Lloyd-Lavery A, Lai NM, Dellavalle R, Chaiyakunapruk N. Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(9).
4. Boguniewicz M. Biologics for Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020;40(4):593–607.
5. De Graaf M, Janmohamed SR, Schuttelaar MLA, Agner T, Alfonso JH, De Schepper S, et al. Systemic treatment of children and adolescents with atopic dermatitis aged  $\geq 2$  years: a Delphi consensus project mapping expert opinion in Northern Europe. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2022;36(11):2153–65
6. Kondratuk K, Netravali IA, Castelo-Soccio L. Modern Interventions for Pediatric Atopic Dermatitis: An Updated Pharmacologic Approach. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;13(2):367–89.
7. Silverberg JI, Simpson EL, Ardeleanu M, Thaçi D, Barbarot S, Bagel J, et al. Dupilumab provides important clinical benefits to patients with atopic dermatitis who do not achieve clear or almost clear skin according to the Investigator’s Global Assessment: a pooled analysis of data from two phase III trials. *Br J Dermatol.* 2019;181(1):80–7.
8. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2022;36(9):1409–31.
9. Bernardo D, Bieber T, Torres T. Lebrikizumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. Vol. 24, *American Journal of Clinical Dermatology.* 2023. p. 753–64.
10. Kaneda N. Pharmacological profiles and clinical findings of nemolizumab as treatment for pruritus associated with atopic dermatitis. Vol. 158, *Folia Pharmacologica Japonica.* 2023. p. 282–9.

## İmmünoterapi Preparatlarının Özellikleri

Prof.Dr. Reha Cengizlier

İmmünoterapi’de (IT) kullanılan preparatlarda; alerjene en üst düzeyde bağışıklık elde etmek, en alt düzeyde hatta mümkünse hiç yan etki ve anafilaksi olmaması hedeflenir. Bu hedeflere yönelik çalışmalarla hem geleneksel subkütan aşılar (SCIT) , hem de sonradan geliştirilen sublingual aşılar (SLIT) kullanılmaktadır. Oral, lenf içi, peptid IT gibi yeni yöntemler üzerinde de çalışılmaktadır.

Subkütan IT; Aköz aşı şeklinde başlamıştır. Belli bir oranda alerjen içeren sıvılardır. Ancak anafilaksi riski yüksek, etki süresi kısa olduğu için de sık uygulama gerektirir. Standardizasyonu da değişkendir. Bu nedenle fiziksel, kimyasal veya bunların karışımı yöntemlerle modifiye edilmiştir.

Modifiye alerjen preparatları;

Depo preparatlar; Alüminyum hidroksit, tirozin, kalsiyum fosfat, lipozim gibi bir taşıyıcıya bağlanarak uzun etki süreli depo preparatlar elde edilir

- Gluteraldehitte muamele edilmiş; polimerize alerjenler
- Formalinle muamele edilmiş; alergoidler
- Alginate ile konjuge ekstreler
- 

Kullanılan Adjuvanlar;

- Nanopartikül
- Virüs-like partikül
- Lipozom
- Probiyotik

Ekstrelerin potensi; Total alerjenik aktivitelerine veya içeriklerindeki alerjenlerin gücüne göre ayarlanır

- Çayır poleni ev tozu akarı ekstrelerinin potensi; titre edilmiş intradermal prick testi ile belirlenir
- Ragweed poleni ve kedi alerjisi için potens; majör alerjen düzeyi ile belirlenir
- Avrupa’da ise genel olarak deri testi ile veya her firmanın kendi ünite birimi ile belirlenir. Eğilim, idame dozdaki majör alerjen düzeyine göre belirlemek şeklindedir

Standardize alerjenler;

- Ev tozu akarı
- Polen
- Kedi tüyü
- Küf mantarı (alternaria ve cladosporum)
- Arı venomu
- 

Etkili IT için uygun doz nedir?

- Yüksek doz, orta dozdan daha etkilidir
- Çok düşük doz etkili değildir
- Potensle ilgili ortak bir ölçüm olmayıp her firmada farklı birim kullanıldığı için bu düzeyi belirlemede de ortak bir birim yoktur

Major alerjen içeriklerine göre etkili doz;

- İnhalan alerjenlerde; etkin doz 5-20 µg
- Ev tozu akarı; Der pl için idame doz: 7 µg
- Arı venom; her bir venom için 100µg



#### Kaynaklar:

1. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide- Pediatric Allergy and Immunology 31 (Suppl. 25) (2020) 1–101
2. Nelson S. Injection Immunotherapy for Inhalant Allergens . In; Burks AW, Holgate St, O'hehir RT et al. Middleton's Allergy Principles and Practice, 9th ed. Elsevier, China, 2019; 1401-14018.
3. Frew AJ, Smith HE, O'hehir RE. Sublingual IT for inhalant allergens In; Burks AW, Holgate St, o'hehir RT et al. Middleton's Allergy Principles and Practice, 9th ed. Elsevier, China, 2019; 1420-1428.
4. Stephen R. Durham and Mohamed H. Shamji. Allergen immunotherapy: past, present and future. Nat Rev Immunol. 2023, 23: 317-328. PMID: 36253555

## Yüksek Riskli Bebeklere Ek Gıda Öncesi Alerji Testi Yapmayalım

Dr. Sait Karaman

Manisa Şehir Hastanesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Kliniği

Son yıllarda besin alerjisi sıklığı özellikle sanayileşmiş ülkelerde giderek artmaktadır. IgE aracılı besin alerjisi daha çok yaşamın ilk yıllarında olmak üzere çocukluk döneminde yaklaşık %10 oranında görülmektedir. Besin alerjisi sıklığı beslenme şekli ile yakından ilişkili olduğu ve son yıllarda alerjik besinlerin ek gıdaya geçiş döneminde diyetle eklenmesinin besin alerjisi sıklığını azalttığı bildirilmiştir. Bazı bebekler besin alerjisi açısından yüksek risk grubundadır. Yüksek risk grubundaki bebekleri tanımlamak için uluslararası bir uzlaşma olmasa da genel kabul gören görüş, birinci derecede aile bireylerinde atopik hastalığı olan veya halihazırda atopik hastalığı olan bebeklerin besin alerjisi açısından riskli gruba girdiği bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda besin alerjisi riski yüksek bebeklerde yer fıstığı alerji sıklığı, besin alerjisi riski düşük bebeklere göre yüksek oranda görüldüğü bildirilmiş, ancak yer fıstığı alerjisi olan bebeklerin %20'sinin besin alerjisi riski düşük olan bebekler olduğu bildirilmiştir. Çalışmalarda, yer fıstığı alerjisi açısından tarama testleri yapıldığında, deri prik testlerinde duyarlılık saptanmayan düşük riskli bebeklerde oral besin provokasyonu ile yer fıstığı alerjisi görüldüğü, ayrıca deri prik testinde yer fıstığı duyarlılığı >4 mm olan bebeklerin %20'sinde yer fıstığı alerjisi olmadığı bildirilmiştir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda tarama açısından yapılan besin alerji testlerinin yüksek oranda maliyete neden olduğu bildirilmiştir. Günümüzde ulusal ve uluslararası kılavuzlar ek gıdaya geçiş döneminde besin alerjisi riski yüksek olan bebekler de dahil olmak üzere tüm bebeklere alerji riski yüksek besinlerin 4 ile 6 ay arasında besin alerjileri açısından tarama testleri yapılmadan verilmesini önermektedir. Sadece yer fıstığı alerjisi sık görülen Amerika Birleşik Devletleri gibi ülkelerde besin alerjisi riski yüksek olan bebeklere ailenin endişesi var ise yer fıstığı başlanmadan önce alerji tarama testlerinin yapılabileceği bildirilmiştir. Alerji tarama testlerinin, gerektiğinde oral besin provokasyon testlerini de kısa sürede uygulayabilecek merkezlerde alerji uzmanları tarafından yapılabileceği bildirilmiştir.

### Kaynaklar:

1. Scott H. Sicherer et al. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. J Allergy Clin Immunol. 2018
2. Abrams EM et al. Should Younger Siblings of Peanut Allergic Children Be Screened for Peanut Allergy? J Allergy Clin Immunol Pract. 2018
3. David M Fleischer et al. A Consensus Approach to the Primary Prevention of Food Allergy Through Nutrition: Guidance from the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology; American College of Allergy, Asthma, and Immunology; and the Canadian Society for Allergy and Clinical Immunology. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jan;9(1):22-43.e4
4. Du Toit G, et al. Randomized Trial of Peanut Consumption in Infants at Risk for Peanut Allergy. N Engl J Med. 2015

## Kronik Rinosinüzit ve Nasal Polip İçin Biyolojikler Kime, Ne Zaman?

Dr. Sakine Nazik Bahçecioğlu

SBÜ Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği/Ankara

Rinosinüzit, dünyanın birçok yerinde sağlık giderleri ve verimlilik kaybı açısından toplum üzerinde ciddi bir yük oluşturan, sık görülen bir hastalıktır. Kronik Rinosinüzit (KRS) genel popülasyonun %2-20'sini etkilemektedir. Tanı yöntemindeki farklılıklar, etnik köken ve coğrafi dağılıma göre prevalansı değişmektedir. CRS erkeklerde sık, sigara içende sık ve 40-60 yaş aralığında siktir.

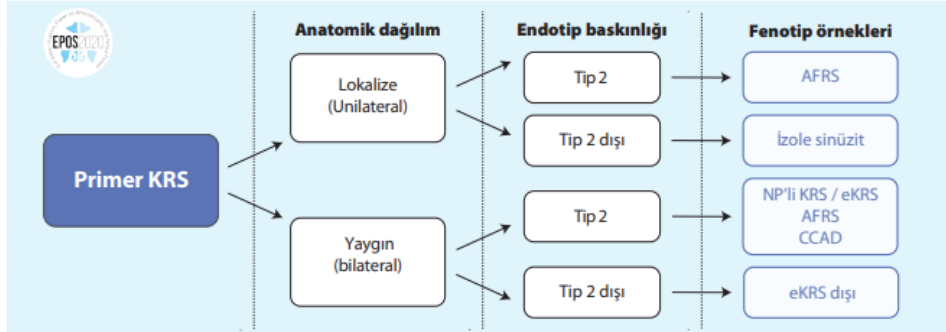
**Rinosinüzit Tanımı:** Burun ve paranazal sinüslerin, biri burun tıkanıklığı veya burun akıntısı (anterior/posterior nazal akıntı) olan, iki veya daha fazla semptomla karakterize inflamasyonu:

- $\pm$  yüzde ağrı / basınç
- $\pm$  koku almada azalma veya kayıp ve şunlardan biri;
- Endoskopik bulgu olarak:
  - nazal polipler ve/veya
  - Başlıca orta meadan olmak üzere mukopürülan akıntı ve/veya
  - Başlıca orta meada ödem/mukozal obstrüksiyon ve/veya
- Bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları:
  - Ostiomeatal kompleks ve/veya sinüslerde mukozal değişiklikler olarak tanımlanır.

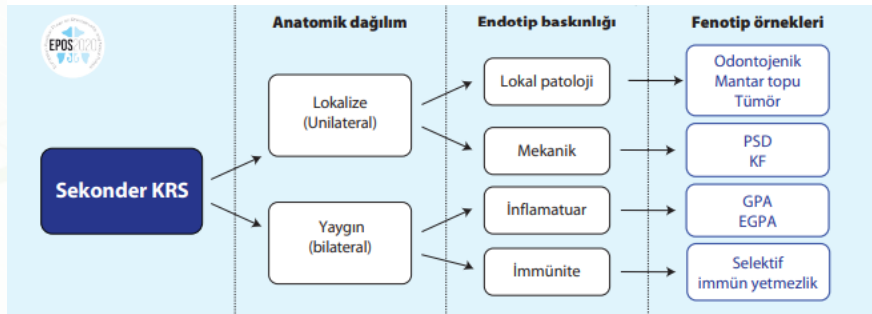
Hastanın şikayetlerinin 12 haftadan uzun sürmesi durumunda kronik rinosinüzitten bahsedilir. KRS'ye bilateral orta meada görülebilen polip eşlik etmesi durumu ise Nasal Polipli Kronik Rinosinüzit (NP'liKRS) olarak tanımlanır.

EPOS ( European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) 2020 raporuna göre KRS primer ve sekonder olarak sınıflandırılmıştır. Buna göre KRS önce anatomik dağılıma sonra endotipik dominansa göre gruplandırılmaktadır. Primer ve sekonder KRS sınıflamaları Şekil 1'de sunulmuştur.

Şekil 1. EPOS 2020'ye göre primer ve sekonder KRS sınıflamaları



AFRS, alerjik fungal rinosinüzit; CCAD, santral kompartman alerjik hastalık; NP'li KRS, nazal polipli kronik rinosinüzit; eKRS, eozinofilik KRS.



KF, Kistik fibrozis; EGPA, polianjritli eozinofilik granülomatosis (Churg-Strauss hastalığı); GPA, polianjritli granülomatosis (Wegener hastalığı); PSD, primer siliyer diskinezi.

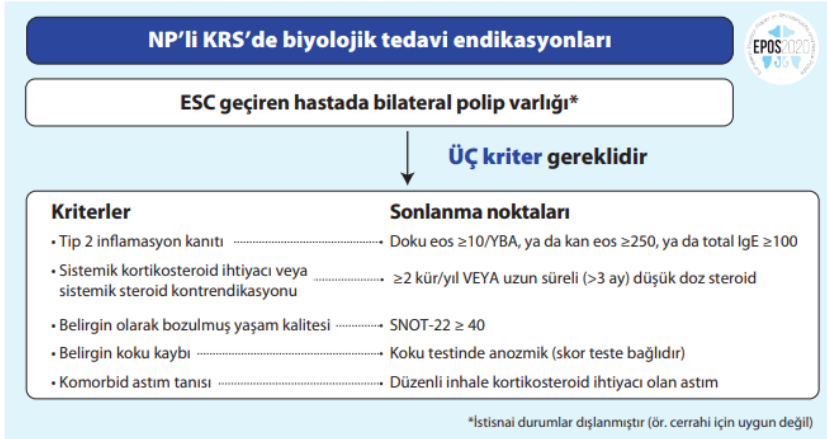


EPOS 2020'ye göre KRS'de Tip 1, Tip 2 ve Tip 3 olacak şekilde üç farklı endotip ve inflamatuvar mekanizma tanımlanmıştır. Tip 1 yanıtların çoğunluğu virüsler olan hücre içi patojenlere yöneliktir ve temel sitokini IFN-gamadır. Tip 2 yanıtlar büyük hücre dışı parazitlere yöneliktir ve temel sitokinleri IL-4, 5 ve 13'tür. Tip 3 yanıtlar ise hücre dışı bakteri ve mantarlara yöneliktir ve temel sitokinleri IL-17 ve 22'dir.

Ancak hastaya tedavi başlarken hastada tek bir endotip olmayabileceği, endotiplerin birlikte de olabileceği akılda tutulmalıdır. Tedavide başarısızlıkta karma endotiplerin varlığı vurgulanmaktadır. Hastada kan eosinofil değerinin 150 üstünde olması total IgE değerinin 100 üstünde olması, astım varlığı, geçirilmiş endoskopik sinüs cerrahisi varlığı, ön planda tıkanıklık şikayetinin olması, koku almada azalma, nasal polip varlığı, nasal endoskopide müsinöz sekresyon varlığı kriterleri Tip 2 inflamasyonu düşündürür.

Tip 2 inflamasyonu olan hastaların tedavisinde biyolojik tedavi seçeneği, tedavi yaklaşımında önemli bir dönüm noktasıdır. Biyolojik tedavi maliyetlerinin fazla olması ve uzun dönem yan etkileri konusunda henüz bilgi sahibi olmamız nedeni ile biyolojik tedavilerin hangi hastalara verileceği konusu oldukça araştırılmıştır. EPOS 2020'ye göre biyolojik tedavi endikasyonları Şekil 2'de belirtilmiştir.

Şekil 2. EPOS 2020'ye göre KRS 'de biyolojik tedavi endikasyonları



KRS, kronik rinosinit; NP'li KRS: nazal polipli kronik rinosinit; ESC, endoskopik sinüs cerrahisi; YBA: yüksek büyütme alanı (x400); SNOT-22, sino-nazal sonuç testi-22.

EPOS/EUFOREA 2023 güncellemesi ile Tip 2 inflamasyon kanıtı için gerekli kan eosinofil düzeyi 150 hücre/mL olacak şekilde güncellenmiştir.

Biyolojik başlamak için hastanın mutlak endoskopik sinüs cerrahisi geçirmesi istenmektedir ancak hastanın komorbid ağır astımı var ve astım nedeni biyolojik alacak ise ve/veya KBB uzmanına ulaşma süresi 6 aydan fazla sürecek ise ve/veya hastada cerrahi yüksek riskli ise hastada endoskopik sinüs cerrahisi uygulanmadan da direkt biyolojik tedavi başlanabilir.

#### Kaynaklar:

1. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a crosssectional survey in seven Chinese cities. Allergy Epidemiology of chronic rhinosinusitis in Bushehr, southwestern region of Iran: a GA2LEN study. *Rhinology* 2019.
2. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. *Rhinology*. 2020 Apr 1;58(2):82-111.
3. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023. *Rhinology*. 2023 Jun 1;61(3):194-202.
4. Biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Mar;145(3):725-739.
5. Identification of Inflammatory Endotypes by Clinical Characteristics and Nasal Secretion Biomarkers in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Int Arch Allergy Immunol*. 2023;184(10):955-965.
6. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Nov-Dec;7(8):2812-2820.
7. Type 2 Biomarkers for the Indication and Response to Biologics in CRSwNP. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2023

## **Biyolojik Tedavilerin Astım Dışı Solunum Yolu Hastalıklarında Kullanımı Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis (ABPA) ve Eozinofilik Pnömoni**

Doç.Dr. Seçil Kepil Özdemir, Dr. Burçin Hakoğlu

Biyolojik tedaviler alerjik ve inflamatuvar yolların spesifik bileşenlerini hedefleyen tedavilerdir. Bu ilaçların kullanımı astım, nazal polip, atopik dermatit gibi çeşitli hastalıklarda onaylanmıştır ve diğer bazı alerjik veya inflamatuvar hastalıklarda kullanımı araştırılmaktadır. Bu konuşmada, biyolojiklerin alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) ve eozinofilik pnömoni tedavisinde kullanımı konusundaki veriler iki vaka sunumu eşliğinde özetlenip tartışılacaktır.

ABPA tedavisinde immün yanıtları kontrol etmek için anti-inflamatuvar tedaviler (kortikosteroidler veya tip 2 immün yanıtı hedefleyen biyolojik ajanlar) veya havayolunda fungal kolonizasyonu azaltmak için antifungal ajanlar kullanılmaktadır. Akut ABPA'da en etkili tedavi kortikosteroidlerdir. Ancak, ABPA hastalarının %10-25'i tedavi bağımlı hale gelmektedir. Biyolojiklerin akut ABPA'da birinci-seri tedavi olarak kullanımını destekleyen veri olmamakla birlikte, tedaviye-bağımlı ABPA hastalarında biyolojik ajanların yararı olgu sunumları, vaka serileri ve bazı gözlemsel çalışmalarda gösterilmiştir. Omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab ve tezepelumab ABPA hastalarında kullanılmıştır. ABPA tedavisinde biyolojiklerin kullanımı ile ilgili deneyimlerin çoğu omalizumab ile ilgilidir. ABPA'da omalizumab tedavisi semptomlarda düzelme, ataklarda ve astım nedenli hastane yatışlarında azalma, akciğer fonksiyonlarında düzelme, oral steroid dozunda azalma sağlamıştır. Mepolizumab, benralizumab, dupilumab ve tezepelumab astım ataklarında azalma ve tedaviye bağımlı ABPA hastalarında steroid dozunu azaltıcı etki göstermiştir. Biyolojik ajanların akut ABPA ve kortikosteroid-bağımlı ABPA hastalarında idame tedavide kullanımındaki yerlerinin belirlenmesi için randomize çalışmalar gereklidir.

İdiyopatik kronik eozinofilik pnömoninin (İKEP) standart tedavisi oral kortikosteroidlerdir, ancak hastaların %50 kadarında sistemik steroid tedavinin azaltılması sırasında veya kesildiğinde nüksler görülmektedir. Bu hastalarda hastalığı kontrol etmek ve sistemik steroid kullanımı ile ilişkili yan etkileri azaltmak için biyolojik ajanların kullanımı önerilmiştir. İKEP tedavisinde IL-5 ve IgE'ye karşı monoklonal antikörlerin kullanımını destekleyen veriler kısıtlıdır, ancak sık nüks gözlenen, kortikosteroid-bağımlı veya kortikosteroidlerin kullanımının kontrendike olduğu hastalarda kullanımı umut vericidir.



## Yüksek Riskli Bebeklere Ek Gıda Öncesi Alerji Testi Yapalım

Dr. Seda Şirin

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı  
Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bölümü, Ankara

Besin alerjisi riskinin doğumda belirlenmiş olması muhtemel olsa da, bugüne kadar hamilelik sırasında uygulanabilecek bilinen etkili bir önleyici strateji yoktur. Önleyici çalışmaların ve deri prik testi taramalarının büyük bir kısmı yer fıstığı alerjisi ile ilgilidir. Besin alerjisi riskini azaltmak için günümüzde yaygın olarak önerilen tek müdahale, bebeğin diyetine fıstık eklenmesidir. Bu öneri, esas olarak besin alerjisinin nispeten yüksek yaygınlık oranına sahip bir ülke olduğu Birleşik Krallık'ta yürütülen yüksek riskli bebeklerde yapılan büyük, yüksek kaliteli randomize kontrollü bir çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır. Bu bulguların, fıstık alerjisi yaygınlığının düşük olduğu ülkeler için ne kadar önemli olduğu ise belirsizliğini korumaktadır. Ayrıca, birden fazla çalışmanın meta analizlerinden, bebeğin diyetine yumurtanın erken eklenmesinin yumurta alerjisi riskini azalttığına dair kanıtlar vardır, ancak riskteki azalmanın derecesi fıstık için olduğundan daha düşük görünmektedir.

Önleyici taramaya karşı argümanlar arasında, mevcut tarama testlerinin kesin olmaması, nüfus düzeyinde taramanın uygulanabilir olmaması ve paydaşlar tarafından desteklenmemesi, taramanın fıstık alerjisiyle ilişkili morbidite veya mortaliteyi azaltmayacağı, aşırı tanının önemli ölçüde istenmeyen sonuçlara yol açması ve taramanın maliyet açısından etkili olmaması yer almaktadır.

### Kaynaklar:

1. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 798–806.e13.
2. Abrams EM, Brough HA, Keet C, Shaker MS, Venter C, Greenhawt M. Pros and cons of pre-emptive screening programmes before peanut introduction in infancy. Lancet Child Adolesc Health. 2020 Jul;4(7):526-535.

## Hastanın Gerçekten İlaç Allerjisi Var Mi? Plasebo Versus Nosebo Etkisi Doç.Dr. Selcan Gültuna

**Plasebo**; terapötik etkinliği olmayan ve etkin bir madde içermeyen ancak gerçek bir ilaç gibi sunulan bir madde veya prosedürdür. “Memnun edeceğim” anlamına gelen Latince kökenli bir sözcüktür. **Plasebo etkisi**, hastaların plasebonun etkili olacağına inancı ve beklentileri sonucu hastada gözlemlenen olumlu etkilerdir (1). **Nosebo** kavramı, plaseboya benzer ancak ters yönde etki gösterir. “Zarar vereceğim” anlamına gelmektedir. **Nosebo etkisi**; hastaların etkin olmayan maddeye maruz kaldığında olumsuz beklentiler ve inançlar doğrultusunda olumsuz semptom ve yan etkiler yaşaması durumudur (2). Nosebo çalışmalarının hastaya fayda sağlamaması ve negatif sonuçların oluşması gibi etik olmayan nedenlerle, plaseboya göre daha az bilinen bir kavramdır. Ancak son zamanlarda tedaviye uyum üzerine önemli etkilerinin anlaşılmasıyla nosebo etkisine ilgi artmaktadır (3). İlaç provokasyon testleri (İPT), günümüzde ilaç allerjilerinin tanısı için altın standart olarak kabul edilmektedir. Alerjik olmayan semptomları dışlamak için hastalarda plasebo kontrollü ilaç provokasyon testleri önerilmektedir (4). Klinik pratiğimizde, plasebo uygulamaları sonrasında hastaların bildirdiği semptomlarda nosebo etkisini gözlemlemekteyiz.

İlaç provokasyon testlerinde uygulanan plasebo sonrası gözlemlenen nosebo etkisi sıklığı %3-27 arasında değişmektedir (5-8). Plasebo uygulaması sonrası en sık subjektif semptom ve bulgular görülmektedir. Subjektif semptom ve bulgular; bulantı, baygınlık hissi, baş dönmesi, lokal kaşıntı (en sık), genel kaşıntı, nefes darlığı, boğazda yumru hissi, uyuklama, karın ağrısı, çarpıntıdır. Plasebo uygulaması sonrası görülen objektif semptom ve bulgular ise kusma, ürtiker (en sık), öksürük, hırıltılı solunum, tansiyon düşüklüğü veya yüksekliği, flaşing ve taşikardidir (9). Alerjik semptomları taklit etmesi ve yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmesi nedeniyle nefes darlığı ve kaşıntı dikkat edilmesi istenen iki önemli semptomdur. Kadın cinsiyet, ileri yaş, nonatopi, çok sayıda ilaç aşırı duyarlılık reaksiyon öyküsü, kişilik yapısı ve genetik faktörler nosebo etkisi için risk faktörleridir (10).

Nosebo etkisi gelişiminde dört ana mekanizma söz konusudur; hasta ile ilişkili faktörler, nörobiyolojik mekanizmalar, psikolojik mekanizmalar ve çevresel faktörler. Psikolojik mekanizmalarda yer alan; koşullanma ve olumsuz beklenti faktörleri bireylerin semptomları algılama ve deneyimleme biçimlerini etkileyebilir. Anksiyojenik özellikte olan kolesistokininin ve olumsuz sözel uyaran ile aktive olan hipotalamo-hipofiz-adrenal aksı nörobiyolojik mekanizmalar içerisinde yer almaktadır. Hasta ile ilişkili faktörler arasında; cinsiyet, ruhsal durum bozuklukları (anksiyete, depresyon ve somatizasyon bozukluğu gibi) ve kişilik yapısı (pesimistik kişilik) yer almaktadır. Doktor ve hasta arasındaki ilişki, tedavi ortamı, kültürel inançlar ve medya önemli çevresel faktörlerdir (11). Hastalara nosebo etkileri hakkında bilgi verirken bilgiler kanıta dayalı olmalı, **nosebo dili** denilen nosebo etkisinin ne olduğunu ve psikolojik ve nörobiyolojik mekanizmaları da açıklayan, kişiselleştirilmiş bilgilendirme metodu uygulanmalıdır. “Hastaların büyük çoğunluğu bu tedaviyi çok iyi tolere ediyor” gibi olumlu

çerçeveleme önerilen yöntemlerdendir. Özellikle nosebo etkisinin minimize edilmesi olmak üzere nosebo etkisi konusunda hekim eğitimi önem arz etmektedir. Nosebo etkisinin minimize edilmesi için; motivasyonel konuşma, olumlu çerçeveleme, empatik iletişim ve kişiselleştirilmiş bilgilendirme yapılması önerilmektedir. İlaç allerjisi ve testleri özelinde nosebo etkisi ile ilgili ileri çalışmalara ve bu konuda standardize edilecek ölçme değerlendirme anketlerine ihtiyaç vardır.

#### **Kaynaklar:**

1. Beecher H. The powerful placebo. J Am Med Assoc. 1955;159:1602-6.
2. Kennedy W. The nocebo reaction. Med world. 1961;955:203-5.
3. Colloca et al. Nocebo hyperalgesia: how anxiety is turned into pain. Curr Opin Anaesthesiol. 2007; 20 (5):435-9.
4. Barbaud et al. EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing. Allergy. 2024;79:565-579.
5. Passalacqua et al. Single-dose oral tolerance test with alternative compounds for the management of adverse reactions to drugs. Int Arch Allergy Immunol. 2002;129(3):242-7.
6. Licardi et al. Evaluation of the nocebo effect during oral challenge in patients with adverse drug reactions. J Investig Allergol Clin Immunol. 2004; 14(2):104-7.
7. Lombardi et al. The nocebo effect during oral challenge in subjects with adverse drug reactions. Eur Ann Allergy Immunol. 2008; 40 (4):138-41.
8. Bizzi et al. Assessing clinical and psychological features: who are patients showing a nocebo reaction during the drug challenge test? Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2019;51(6):258-265.
9. Bavbek et al. Determinants of nocebo effect during oral drug provocation tests. Allergol Immunopathol 2015;43(4):339—245.
10. Bavbek et al. Placebo, nocebo, and patients-reported outcome measures in drug allergy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023; 11(2):371-379.
11. Planes et al. The nocebo effect of drugs. Pharmacol Rex Perspect. 2016;4(2):208.



## İlaç Alerjilerinde *in vitro* Yöntemler

Doç. Dr. Semra Demir

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

### Giriş

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları (ADR), hem yatan hastada hem de ayaktan başvuran hastalarda giderek sıklığı artan önemli bir problemdir. İlaç ADR öyküsü olan bir hastanın değerlendirmesi, günümüzde rutin olarak kullanılan *in vivo* testlerin sensitivite ve spesifitelerinin suboptimal ve zaman alıcı olması ve daha da önemlisi test sırasında ciddi ADR gelişme riski taşıdığı için oldukça kompleksdir. İlaç ADR'larının tekrarlamasını önlemek adına bu hastalar doğru yönetilmeli, doğru tanı konulmalı ve suçlu ilaçlar belirlenmelidir. İlaç ADR'larında akut reaksiyon döneminde karşılaşılan problemler dışında, hastaların hekimlere ilaç reçetelendirme sırasında verdikleri net olmayan alerji bilgileri seçilecek ilaç konusunda hekimleri zora sokmaktadır. Net ya da yeterli olmayan olası ilaç ADR öyküsü daha pahalı ve daha az etkili ilaç seçimine neden olabilmektedir. Ayrıca, ilaç ADR'nın neden olabileceği negatif sosyal ve ekonomik etkinin minimuma indirilebilmesi için doğru tanı koymak ve dolayısıyla alerji uzmanlarının uygun tanı metotlarına sahip olmaları oldukça önemlidir.

Günümüzde, ilaç ADR tanısı anamneze ve deri ve provokasyon testlerini içeren *in vivo* testlere dayanmaktadır (1,2). Ancak deri testlerinin tanısal değerlerinin düşük olması, birçok ilaç için standardize deri testi bulunmaması, aynı anda farklı ilaçların kullanılabilmesi ya da provokasyon testinin yapılamayacağı hayati tehlikesi olan ağır ADR'da tanısal zorluklar yaşanmaktadır. Dolayısıyla bu problemler daha güvenli olup, sensitivite ve spesifitesi yüksek, yanlış negatifliğin düşük olduğu tanı ve monitörizasyonda kullanılabilecek *in vitro* test ihtiyacını doğurmuştur.

### İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

İlaç ADR'da tanı testleri altta yatan mekanizmaya göre belirlenmektedir. İlaç ADR'ları temel olarak alerjik ve alerjik olmayanlar olmak üzere ayrılmaktadırlar. Alerjik ilaç reaksiyonları ise erken tip yani IgE aracılı ve geç tip yani T hücre aracılı reaksiyonları kapsamaktadır (1). Alerjik olmayan ilaç reaksiyonları ise altta yatan patolojide immünolojik mekanizmaların rol almadığı reaksiyonlardır. Örneğin nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAID) COX-1 inhibisyonu yolu ile sebep olduğu ya da kontrast maddelerin mast hücrelerini direkt uyarması ile ortaya çıkan reaksiyonlardır (1,3).

### *in vitro* Tanı Testleri

Günümüzde suçlu ilacı belirlemeye yönelik kullanılabilecek *in vitro* testler kısıtlıdır. Mevcut teknikler, suçlu ilaç ya da metabolitleri ile stimülasyon sonrası spesifik biyobelirteçlerin analizine ve altta yatan mekanizmanın IgE ya da T hücre aracılı olup olmamasına dayanmaktadır.

*IgE aracılı reaksiyonlarda şüpheli ilacın saptanması*

- İlaç spesifik IgE'nin gösterilmesi

Serumda immünassay yöntemler ile solid fazda ilaç-taşıyıcı konjugatın gösterilmesi esasına dayanmaktadır. En sık kullanılan ticari metod ilacın poly-L-lysin'e kovalent olarak bağlandığı floroimmünessaydır (ImmunoCAP Thermo-Fisher, Uppsala, Sweden). Farklı taşıyıcıların ve farklı solid fazların kullanıldığı radyoimmünassay (RIA) ve enzimimmünoassay (ELISA) yöntemleri de kullanılmıştır (1).

ImmunoCap ile ilaç spesifik IgE ölçümü sensitivitesi düşük olmakla beraber kullanılan ilaca bağlıdır. Örneğin beta laktamlar için %50-0 ve nöromusküler bloker ajanlar için %44-92 olarak bildirilmiştir (1,4,5). Sensitivite solid faza bağlanan ilaca, antijenik determinanta, konjugattaki haptene yoğunluğuna, reaksiyonda metabolitlerinin rol almasına ve reaksiyondan sonra geçen süreye bağlıdır. Zamanla ilaç spesifik IgE miktarı azaldığı için bu testlerin reaksiyondan sonra ilk üç yıl içerisinde yapılması önerilmekte, daha sonra yapılması ise önerilmemektedir. Ayrıca, beta laktam allerjisinde testin sensitivitesi reaksiyon ciddiyeti ile korrele bulunmuştur (1,2,6).

Hernekadar immünoassaylerin sensitiviteyi düşük olsa da serum örneklerinin depolanabilmesi, kolay transport edilebilmesi ve analizin otomatize olması gibi avantajları bulunmaktadır. ImmunoCap beta laktam, nöromusküler bloker ajan ve klorheksidine bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarında deri testi negatif hastada provokasyon testi öncesi yapılabilir. Eğer bu testlere erişilebiliyorsa, ağır reaksiyon öyküsü olanlarda deri testi öncesi yapılması önerilmektedir (1).

- Hücresel testler

Fonksiyonel analizler in vivo olarak IgE aracılı hücre aktivasyonunu taklit ederek mediyatör salınımına neden olmaya çalışmaktadır. Haptene-taşıyıcı konjugatını oluşturmaya gerek kalmadan herhangi bir enjektabl ilaç ile yapılabilir. Ancak taze kanda çalışılması ve diğer kullanılan ilaçların sonuçları nasıl etkileyeceğinin bilinmemesi dezavantajlarıdır.

Mediyatör salınım assayleri (histamin, CysLT gibi) şüpheli ilaç ile hücre aktivasyonu sonrasında salınan histamin ya da lökotrien C4 gibi mediyatörleri süpernatantta ölçer. Ancak bu testler sensitivite ve spesifitelerinin çok düşük olması nedeniyle pek önerilmemektedirler.

**Bazofil aktivasyon testi (BAT)**, akan hücre ölçerinde suçlu ilaç ya da metabolitleri ile uyarım sonrası farklı stratejiler ile bazofillerin belirlenmesi ve aktivasyonlarının ölçümü esasına dayanmaktadır. Bazofillerde yüzey aktivasyon belirteçlerinin ekspresyonunun akan hücre ölçer ile ölçülmesidir. Bazofillerin aktive olması ile meydana gelen değişiklikler hücresel düzeyde saptanıp ölçülebilir (7). BAT günümüzde ayrıca birçok allerjik hastalığın tanı ve monitörizasyonunda kullanılmaktadır.

Bazofiller IgE aracılı ya da IgE'den bağımsız mekanizmalar ile aktive olup degranüle olabilmektedir. Bazofillerinde aktivasyonu takiben gelişen değişiklikleri farklı yollarla saptamak mümkündür. 1. yüzey

molekül belirteçlerinin ekspresse olması ya da ekspresyonunun artmasının saptanması. 2. sinyal moleküllerinin fosforilasyonu ile saptanması. Örneğin CD63 pozitif hücrelerde p38 mitajen aktivated protein kinaz ya da STAT5 fosforilasyonunun saptanması. 3. mediyatör içeriğindeki değişikliklerin belirlenmesi. Örneğin, histamin ya da sitokinlerin veya mRNA'ların gösterilmesi. 4. hücre içi kalsiyum artışının gösterilmesi (8). Antijenin IgE affinitesi, IgE antikorundaki epitop çeşitliliği, bazofil yüzeyindeki epitop-sIgE yoğunluğu ve bazofilin intrensik karakteristikleri bazofilin aktivasyonu üzerinde etkili faktörlerdir. BAT'ta optimum allerjen konsantrasyonu kişiler arasında ve aynı kişide allerjenler arasında farklılık gösterir, her testte mutlaka farklı konsantrasyonlar hazırlanıp belirlenmelidir.

Aktivasyonu göstermek için genellikle CD63 ekspresyonundaki artış kullanılmaktadır. İlaç ve deney spesifik olarak değişmekle beraber, stimülasyon indeksi (uyarım sonrası CD63 ekspresse eden hücre sayısının uyarımsız koşulda CD63 ekspresse eden hücre sayısına oranı) 2 veya daha yüksek ya da CD63 ekspresyonunun %5 ve üzerinde olması pozitiflik olarak tanımlanabilmektedir (9). İlaç allerjilerinde BAT sensitivite ve spesifitesi ile ilgili bir çok çalışma bulunmaktadır.

Ticari olarak BAT kitleri mevcut olmasına rağmen BAT protokolleri standart değildir ve kullanılan belirteçler, prosedür ve ilaç konsantrasyonları bakımından farklılık göstermektedirler. Hastaların %10 kadarında bazofillerde yanıtızlık gözlenmekte dolayısıyla bu hastalarda BAT sonuç vermemektedir. Ayrıca bazı ilaçlarda BAT koşullardan da etkilenebilmektedir. Örneğin moksifloksasin ışıktta degrade olur ve BAT ile sonuç alınmaz. BAT işleminde dikkat edilmesi gerekenler; 1. Taze kanda ilk 24 saat içerisinde çalışılmalıdır. 2. Sistemik kortikosteroidler işlemde üç hafta önce kesilmelidir. Antihistaminik ya da topikal kortikosteroidlerin kesilmesine gerek yoktur. 3. Allerjen maruziyeti, kronik enflamasyon ve enfeksiyonlar bazofil degranülasyonuna ve dokuya göçe neden olabilir. Dolayısıyla, test provokasyondan önce yapılmalı, aktif enfeksiyon ya da enflamatuvar bir hastalık varsa yapılmamalı. 4. Bazofil aktivasyon ölçümü kullanılan belirteçlerden etkilenebilir, bu nedenle valide edilmiş standart materyal ve teknikler kullanılmalı. 5. Anafilaksiden kısa süre sonra yapılması yanlış negatifliğe neden olabilir. 6. İdeal olarak rekombinant ya da saf allerjenler ya da parenteral formlar testte ekstre olarak kullanılmalıdır (7).

Dezavantajlarından dolayı rutin kullanıma girememiş olsa da BAT klinikte önemli faydalar sağlayabilir. Ciddi reaksiyon ya da standart valide edilmiş testi olmaması sebebiyle deri testi yapılamayacak hastalarda ve ilaç provokasyon testi öncesi kullanımı önerilmektedir. Ayrıca, platinler ile desensitizasyon yapılan hastalarda işlem sırasında reaksiyon gelişimi için prediktif olabilir (7).

**Mast Hücre Aktivasyon Testi (MAT)**, allerjik hastalıklar tanısında in vitro testlerin optimize edilememesi ve yetersiz kalması sebebiyle yeni arayışlar sonucunda ortaya çıkan oldukça yeni bir testtir (10). Allerjik hastalıklardaki efektör fonksiyonlarından dolayı daha iyi bir hücresel model olacağına



yönelik görüşe dayanmaktadır. MAT, periferik kandan toplanan kemik iliği kaynaklı c-kit<sup>+</sup> ve CD34<sup>+</sup> myeloblast öncüllerinden kaynaklanan insan mast hücrelerinin sitokinlerle desteklenen ortamda çoğaltılıp daha sonra alerjik hastanın serumu ile pasif ya da aktif olarak duyarlaştırılması prensibine dayanmaktadır. Teknik BAT'a göre daha zaman alıcı ve meşakatli olmasına rağmen daha sensitiftir (10). MAT'ta ticari olarak hazır bulunan mast hücre dizileri (örn:LAD2) ya da kültüre edilmiş insan mast hücreleri kullanılmaktadır. Günümüze kadar MAT ile yapılmış ilaç allerji çalışmaları sonucunda optimum uyarı koşullarının belirlenmesi ve tekniğin geliştirilmesi gerektiği aşikardır (11). Alerjik hastalıkların tanısında gelecek vaad eden bu testin kullanıma girebilmesi için bir çok kapsamlı çalışmaya ihtiyaç vardır.

#### T hücre aracılı reaksiyonlarda şüpheli ilacın belirlenmesi

T hücre aracılı yani geç tip alerjik ilaç reaksiyonları tanısında standard bir test bulunmamaktadır (1). Ancak çalışmalarda tanıya yönelik kısıtlı çeşitlilikte testler kullanılmaktadır.

**Lenfosit transformasyon testi (LTT)**, geç tip reaksiyonlarda suçlu ajanı tanımlayabilmek için kullanılan bir testtir. Geç tip ilaç reaksiyon öyküsü olan hastadan alınan kanda şüpheli ilaç ile uyarım sonrası ilaç spesifik T hücrelerinin proliferasyonunun gösterilmesi esasına dayanmaktadır (1). Sensitivite ve spesifitesi oldukça değişken olmakla beraber klinik bulgulara ve suçlu ilaca dayanmaktadır. Örneğin DRESS, makulopapüler erupsiyon ve fiks ilaç erupsiyonunda TEN/SJS'a göre ve beta laktam ilişkili reaksiyonlarda antikonvülzanlara bağlı olanlara göre daha yüksektir. Profesyonel antijen sunucu hücrelerin kullanılması, ilaç metabolitlerinin dahil edilmesi FoxP3<sup>+</sup> regülatör T hücrelerin ortadan kaldırılması gibi modifikasyonlar ile LTT sensitivitesi artırılmaktadır (1).

**Enzim bağlı immunosorbent spot analizi (ELISpot)**, testi ile de geç tip reaksiyonlarda suçlu ilaç belirlenebilmektedir. Olası suçlu ilaç ya da metabolitleri ile uyarım sonrası ilgili sitokinleri salan hücre sayısını ya da sitotoksisite belirteçlerini saptar (1). IFN- $\gamma$  ELISpot beta laktamlara bağlı geç tip reaksiyonlarını %13 ile %91 arasında değişen bir sensitivite ile belirlemektedir (12,13). Granzim B ve granülisin ELISpot ağır kutanöz ilaç reaksiyonlarında kullanılabilir (14). Testin doğruluğunun daha yüksek olabilmesi için iki ya da daha fazla sitokin kombinasyonu önerilmektedir. Ayrıca geç tip reaksiyonlarda farklı tekniklerin kombinasyonu örneğin LTT ve ELISpot ile IFN- $\gamma$  ölçümünün sensitiviteyi de artırabileceği düşünülmektedir (1).

Sonuç olarak, ilaç ilişkili ADR'larının tanısı kompleks bir süreçte oldukça zaman alan ve pahalı testler kullanılarak konulabilmektedir. İn vivo testler beraberinde reaksiyon riski taşımaktadır. Dolayısıyla yüksek riskli hastalarda ilaç provokasyon testi öncesinde in vitro testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Mevcut in vitro testler konusunda gelişmeler devam etmektedir. Ancak bu testlerin validasyonu, standardizasyonu ve doğrulukları ile ilgili birçok çalışmaya ihtiyaç vardır.

### Kaynaklar:

1. Mayorga C, Celik G, Rouzair P, Whitaker P, Bonadonna P, Rodrigues-Cernadas J, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2016; 71: 1103–1134.
2. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420–437.
3. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013;68:1219–1232.
4. van der Poorten MM, van Gasse AL, Hagendorens MM, Faber MA, De Puyssseleyr L, Elst J, et al. Serum specific IgE antibodies in immediate drug hypersensitivity. *Clin Chim Acta*. 2020;504:119-124.
5. Laroche D, Chollet-Martin S, Leturgie P, Malzac L, Vergnaud MC, Neukirch C, et al. Evaluation of a new diagnostic test for immunoglobulin E sensitization to neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology* 2011;114:91-97.
6. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Zaffiro A, Caruso C, Quarantino D, et al. Natural evaluation of skin test sensitivity in patients with IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Allergy*. 2014;69:806-809.
7. Santos AF, Alban O, Hoffman HJ. Basophil activation test: Mechanisms and considerations for use in clinical trials and clinical practice. *Allergy*. 2021;76:2420.
8. Ebo DG, Bridts CH, Mertens CH, Sabato V. Principles, potential and limitations of ex vivo basophil activation by flow cytometry in allergology: a narrative review. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Apr;147(4):1143-1153.
9. Elst J, Sabato V, van der Poorten MM, et al. Basophil and mast cell activation tests by flow cytometry in immediate drug hypersensitivity: diagnosis and beyond. *J Immunol Methods*. 2021;495:113050.
10. Bahri R, Custovic A, Korosec P, Tsoumani M, Barron M, Wu J, et al. Mast cell activation test in the diagnosis of allergic disease and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142:485-96.
11. Ebo DG, Bahri R, Tontini C, van Gasse AL, Mertens C, Hagendorens MM, et al. Mast cell versus basophil activation test in allergy: Current status. *Clin Exp Allergy*. 2024;00:1-10.
12. Sullivan A, Gibson A, Park BK, Naisbitt DJ. Are drug metabolites able to cause T cell-mediated hypersensitivity reactions? *Expert Opin Drug Metob Toxicol*. 2015;11:357-368.
13. Esser S, Jablonka R, Heinemann FM, Reuter S, JAeger H, von Krosigk A, et al. Detection of abacavir hypersensitivity by ELISpot method. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2012;11:227-234.
14. Tanvarasenthee B, Buranapraditkun S, Klaewsongkram J. The potential of using enzyme-linked immunospot to diagnose cephalosporin-induced maculopapular exanthemsx. *Acta Derm Venerol*. 2013;93:66-69.

## Erişkin Hastada Bireyselleştirilmiş IVIG Tedavisi

Doç. Dr. Semra Demir

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

### Tarihçe

1890 yılında Kitasato ve Behring hayvanların serumunda difter ve tetanoza karşı antikorların varlığını ve bu antikorların toksinleri nötralize edebileceğini göstermişler yani pasif immüneyi tanımlamışlardır. 1933 yılında antikorların anneden plasenta yolu ile bebeğe geçebileceği gösterilmiştir (1). 1935 yılında plasental ekstrelerden elde edilen kızamık antikorlarının oral yolla verildiğinde ya da kas içine enjekte edildiğinde çocukları kızamığa karşı koruduğu ya da daha hafif hastalığa neden olduğu bildirilmiş (2). 1937 yılında elektroforez ile proteinlerin globulin fraksiyonu ayrıştırılmış ve ısıya dirençli bileşen olarak gamaglobulin tanımlanmıştır (3). 1940'ların başında Cohn damıtması II olarak bilinen soğuk etanol ile çöktürme işleminin geliştirilmesinden sonra 1944 yılında kızamık epidemisi döneminde enfeksiyonu uzun süren çocuklarda 'immün serum globulin' adı verilen antikorların varlığı ve çocuklara bu antikorlar verildiğinde hastalıktan kurtuldukları gösterilmiştir (4).

1952 yılında Dr. Bruton sık enfeksiyon geçiren bir erkek çocuk hastada elektroforezde gamaglobulin fraksiyonunun olmadığını göstermiş ve hastaya subkutan (SK) olarak antikor uyguladığında enfeksiyonların tekrarlamadığını göstermiştir (5). Ardından Janeway ve arkadaşları da agammaglobulinli çocuklara SK yolla immunoglobulin uygulamışlardır. Ancak ilerleyen zamanlarda haftada bir kas içi (IM) uygulama uzun bir süre kullanılmıştır. Ancak IM tedavinin ağırlı olması, immünglobulin serum seviyesinin yükselmesinin yavaş olması, verilen yüksek volume bağlı sinir hasarlarının gelişmesi, yüksek dozlarda koruyucu olarak kullanılan civanın toksisitesinden endişe edilmesi sebebiyle yeni arayışlar devam etmiştir. Ancak intravenöz (IV) uygulama ile de ciddi sstmeik yan etkiler hatta ölümcül reaksiyonlar görülmesi sebebiyle kullanılamamıştır.

1979 yılında pompa ile SK yavaş Ig infüzyonu geliştirilmiş, iyi tolere edildiği ve kararlı serum Ig düzeyi sağlandığı gösterilmiştir (6). Ig üretiminde saflaştırma işlemindeki gelişmeler ile IV yolla uygulanmaya başlanmış. 1980'lerde viral bulaşların raporlanması üzerine virus bulaşını önleme adına solvent deterjan ve nükleik asit teknikleri geliştirilmiş ve bulaşlar engellenmiştir. Bu yıllarda kromotografik yöntemler ile daha saf ürünler elde edilmeye başlanmıştır (7). 2006 yılında ilk ticari SKIG, 2013 yılında da kolaylaştırılmış SKIG ürünleri geliştirilmiştir.

Ig replasman tedavisinin primer ve sekonder immün yetersizliklerde endike olduğu ile ilgili ilk uzlaş raporu 1979'da yayınlanmıştır. Daha sonraki yıllarda otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda IVIG tedavisinin etkinliği gösterilmiştir. 1990 yılında Ig tedavi endikasyonları immün yetersizliklerde yerine koyma ve bazı otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda immün modülatör olarak uzlaş raporu ile bildirilmiştir (8). Ig üretimindeki gelişmeler ile farklı yollar ile kullanılabilecek ve farklı özelliklerde bir çok ticari preparate üretilmiştir. Hastalıkların daha iyi anlaşılması ile tek tip hasta olmaması, hastaların farklı özelliklerine göre tedavide farklı ürünler ile daha iyi sonuçlar elde edilebileceği görülmüş ve ilk defa 2019 yılında primer immün yetersizliklerde bireyselleştirilmiş Ig tedavisinin önemine dikkat çekilmiştir (9).

### İmmünoglobulin Tedavi Endikasyonları

İmmünoglobulin tedavisi, immün yetersizliklerde replasman amacı ile otoimmün ve enflamatuvar hastalıklarda immün modülasyon, antiinflamatuvar amaçlar ile kullanılmaktadır (8). FDA onaylı Ig tedavi endikasyonları Tablo 1'de verilmiştir. Primer immün yetersizliklerde enfeksiyonları önlemek için genellikle kullanılan her 3-4 haftada bir 400-800 mg/kg IV uygulamadır. Hastayı enfeksiyondan koruyacak ve bir sonraki infüzyondan önce ölçülen serum IgG düzeyinin 700 mg/dl üzerinde olacak şekilde takiplerde doz ayarı yapılmaktadır (10). İmmünomodülatör olarak daha yüksek dozlar, 1-2 g/kg/gün 3-5 gün süre ile kullanılmaktadır (11).

FDA onaylı endikasyonlar dışında sekonder immün yetersizliğe neden olabilen B hücre yıkımına sebep olan ilaçlar, multipl myelom, sepsis, organ nakli sonrası ve birçok hematolojik (otoimmün nötropeni, hemolitik anemi, vs), nörolojik (multiple skleroz, myasteni gravisü Lambert-Eaton sendromu, vs), romatolojik (ANCA ilişkili sistemik vaskülitler, polimiyozit, sistemik lupus eritematozus, vs) ve



dermatolojik hastalıklarda (toksik epidermal nekroliz, büllöz pemfigoid, vs) Ig yüksek doz uygulaması ile immünomodülatör etki elde edilerek hastalar tedavi edilmektedir (11).

**Tablo 1: FDA onaylı immüno globulin tedavi endikasyonları**

İmmün Yetersizlikler	Otoimmün/Enflamatuvar hastalıklar
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antikor eksikliği ya da fonksiyon kusurları olan primer immün yetersizlikler</li> <li>• Pediyatrik HIV hastalarında (Bakteriyel enfeksiyon ve hastane yatışlarını azaltmak için)</li> <li>• Hematopoetik kök hücre nakli sonrası (Nakil sonrası ilk 100 gün içinde sepsis, enfeksiyonlar, idiyopatik interstisyel pnömoni ve akut greft versus host hastalığını önlemek için)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• İmmün trombositopenik purpura (Trombositopeni ilişkili kanamaları önlemek ve/veya kontrolü için trombosit sayısında hızlı yükselme gereksinimi, cerrahi öncesi hazırlama)</li> <li>• B hücreli KLL (Hipogammaglobulinemi ve/veya tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonları önlemek için)</li> <li>• Kronik enflamatuvar demyelizan polinöropatiler (Nöromusküler güçsüzlük ve bozulmanın düzeltilmesi ve tekrarın önlenmesi için-idame)</li> <li>• Multifokal motor nöropati (Yetişkin hastalarda kas gücü kaybının ve engelliliğin düzeltilmesi için idame tedavi)</li> <li>• Kawasaki hastalığı (Koroner arter anevrizması gelişmesini önlemek için)</li> </ul>

### İmmüno globulin Preparatlarının Üretimi

İmmüno globulinler binlerce sağlıklı vericinin plazmasından oluşturulan ve bir patojene karşı antikorlar içeren havuzdan hazırlanır. Ig'lerin ayrıştırılmasında soğuk alkol kullanılmaktadır (Cohn yada Kistler-Nitschmann yöntemleri). Ardından ek çöktürme yöntemleri (ion exchange chromatography) ile IgG dışı proteinler uzaklaştırılır. Ayrıca kanla bulaşacak patojenlerin yok edilmesi için çeşitli yöntemler uygulanır. Düşük pH, yağ asidi, solvent-detergent, ısı (pastörizasyon) ile müdahale ve/veya nanofiltrasyon bu amaçla kullanılan yöntemlerdendir (12).

Ig preparate üretiminde Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği minimum kriterler baz alınmaktadır. Bu kriterler; 1. İvig üretilen havuz en az 1000 vericiden elde edilmeli, 2. Mümkün olduğunca az IgA içermeli, 3. IgG molekülleri biyokimyasal olarak mümkün olduğunca az değişime uğramalı, opsonizasyon ve kompleman fiksasyon aktiviteleri de olmalı, 4. İn vivo birikebilecek koruyucu yada stabilize edici madde içermemelidir (13).

Ig preparatlarının en az %95'i monomerik yapıda IgG'dir ve subgrup kompozisyonu plazmadaki içeriğine benzerdir. Dimer ve multimer oluşumları büyük ölçüde engellense de az miktarda dimerik IgG ve değişken oranlarda IgA, IgM ve eser miktarlarda sitokin ve HLA gibi moleküller içerebilmektedirler. Anti-idiotip adı verilen Fab yani antijen bağlayan bölgelerine spesifik antikorlar içerirler (14). Ig preparatlarının stabilitesi içerdiği agregat oranıyla yakından ilişkilidir. Agregat içeriğinin yüksek olması durumunda TNF düzeylerinde artış ve fagositer aktivasyon sebepleriyle infüzyon ilişkili yan etkiler gelişebilmektedir. Agregat oluşumunu artıran faktörler: Çok yüksek veya çok düşük sıcaklık değerleri, nötral pH ve yüksek donör oranına bağlı yüksek IgG seviyeleridir. Yan etkileri minimuma indirmek amacıyla Ig preparatlarında agregasyonu önlemede aminoasitler (prolin ve glisin) veya karbonhidratlar (maltoz, glukoz, sükröz) çeşitli stabilizatörler kullanılmaktadır. Stabilizatörler iki IgG molekülünün etkileşmesini ve dimerik agregat oluşturmasını önler. Ayrıca zayıf asidik koşullar sağlanarak stabilizeye katkı sağlar. AB antikorları ile ilişkili hemolizin önlenmesi amacıyla AB antikor titreleri 1:64 altında tutulur. Ayrıca tromboza yatkınlık oluşturabilecek preparatlar içindeki aktive FXIa ve kallikrein elimine edilmeye çalışılır (16). Ig preparatlarının her biri içerdikleri stabilizatör, sodyum miktarı, osmolalite ve pH değerleri bakımından farklılıklar gösterir. Türkiye'de bulunan IVIG preparatları temel özellikleri ile birlikte Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Türkiye’de bulunan IVIG preparatlarının özellikleri (17. Referanstan modifiye edilmiştir)

Ürünün ticari ismi	Yardımcı stabilizatör	pH	Osmolalite mOsmol/kg	IgA içeriği (µg/ml)	Na miktarı	konsantrasyon
Kiovig	Glisin	4.6-5.1	240-300	37	Eklenmemiş	%10
Gamunex-C	Glisin	4-4.5	258	46	Eser	%10
Pirivigen	Prolin	4.6-5	220-440	≤25	Eser	%10
Nanogam	Glukoz	4.1-4.9	290-370	12 mcg	Eklenmemiş	%10
Flebogamma	D-sorbitol	5-6	240-370	≤50-100	Eser	%5
Tegeline	Sukroz	6.6	300-400	≤17	0.8 mg/ml	%5
Octagam	Maltoz	5.1-6	280-300	<0.2	Eser	%5
Ig Vena	Maltoz	4-4.5	353	50	Belirtilmemiş	%5
Intratect	Glisin	5.1-5.2	300	0.9	<180	%5
Ronsenglob	Maltoz	4	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	%5
Genivig	Maltoz	4	345	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	%5
Liv-gamma SN	Maltoz	4.3	341	<0.14 mg/ml	Belirtilmemiş	%5

### İmmünglobulin Preparatları İlişkili Yan Etkiler

IG tedavileri genellikle iyi tolere edilirler. Ancak bazı hastalarda yan etki gelişebilmektedir. Bunların büyük çoğunluğu hafif olup infüzyonun durdurulması ile gerilerken daha nadir görülen bazı tablolar ağır seyredebilir. Gelişen yan etkilerden farklı mekanizmalar sorumlu olabilmektedir. Bunlar: IVIG infüzyonu ile gelişen kompleman aktivasyonu, ürün içerisindeki pıhtılaşma faktörleri ve kallikrein gibi vazoaktif enzimlerin komplemanları aktive etmesi, ürünün içerdiği IgG dışı proteinler ve infüzyonun ozmotik ya da su yükü yan etkilere neden olabilir. IVIG ilişkili yan etkiler ortaya çıkış zamanlarına göre üç gruba ayrılırlar. Ani, gecikmiş ve geç dönem yan etkilerdir (17).

- *Ani yan etkiler* ürünün infüzyonu sırasında ya da infüzyon bitimini takiben 6 saat içerisinde gelişen IgE aracılı anafilaksi ve baş ağrısı, ateş, titreme gibi hızlı infüzyona bağlı gelişen reaksiyonlardır. Bu dönemde nadiren tromboembolik olaylar gelişir.
- *Gecikmiş yan etkiler* ürünün infüzyonundan saatler ya da günler sonra ortaya çıkan baş ağrısı/aseptik menenjit, akut böbrek hasarı, tromboembolik ve hemolitik olaylardır.
- *Geç dönem yan etkileri* ürünün infüzyonundan haftalar hatta aylar sonra gelişen dermatolojik yan etkiler, bozulmuş aşı yanıtı ve enfeksiyöz ajan bulaşdır.

IVIG infüzyonu ile bazı hastalarda akut böbrek hasarı gelişebilmektedir. Genellikle geri dönüşümlüdür. Ancak diyaliz ihtiyacı olan hastalar da bildirilmiştir. Ig infüzyon sonrası böbrek hasar riskini artıran faktörler: kronik böbrek yetersizliği (KBY) varlığı, ileri yaş (≥65), diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, obezite, dehidratasyon, hipervolemi, otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, paraproteinemi, nefrotoksik ilaç kullanımı ve şeker içeren ürünlerin kullanımınıdır. Böyle riskli hastalarda ürün seçimine dikkat edilmeli, konsantre, izoosmalar, düşük miktarda sodyum içeren, şekerli ürünler yavaş infüzyon ile verilmeli, günlük doz 0.4-0.5 mg/kg üzerine çıkılmamalı ve hastanın hidrate olduğundan emin olunmalıdır.

IVIG infüzyon sonrası kardiyovasküler yan etki riskini artıran faktörler: hastada kardiyovasküler hastalık öyküsü, diyabet, hiperlipidemi, hipervizkosite, hiperkoagülabilite, tromboembolik olay geçirme öyküsü, ileri yaş, düşük kardiyak debi, santral vasküler kateterizasyon varlığı, ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü, yüksek doz ve hızlı IVIG uygulaması, preparat değişikliği ve daha önce IVIG ilişkili ciddi infüzyon reaksiyonu öyküsüdür. Böyle riskli hastalarda ürün seçimine dikkat edilmeli, konsantre, izoosmalar, sodyum içermeyen ürünler yavaş infüzyon ile verilmeli, günlük doz 0.4-0.5 mg/kg üzerine çıkılmamalıdır.

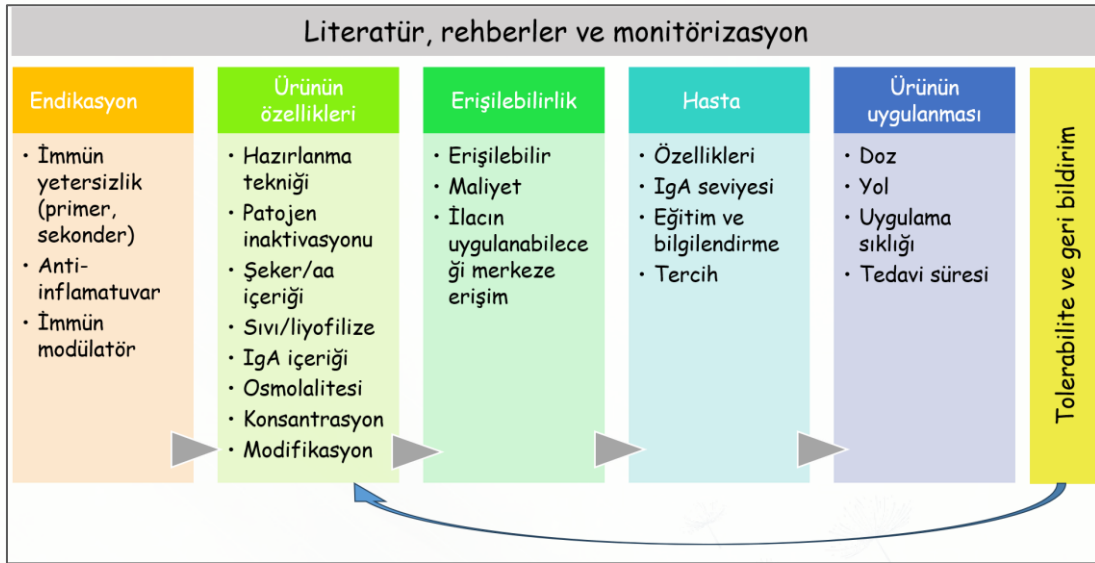
IVIG infüzyon sonrası tromboemboli olay riskini artıran faktörler: ileri yaş (≥65), diyabet, KBY, hipertansiyon, dislipidemi, immobilizasyon, kardiyovasküler hastalık, ailede erken tromboembolik olay öyküsü, atriyal fibrilasyon, hipergammaglobulinemi, hiperfibrinojenemi ve yüksek doz ve hızlı IVIG uygulamasıdır. Tromboemboli riski olan hastalar infüzyon öncesi oral ya da parenteral yolla hidrate edilmelidir. Ayrıca düşük protein (dilue), düşük osmolar ve sodyum içermeyen ürünler, yavaş infüzyon ile ve maximum doz 0.4-0.5 mg/kg/gün geçmeyecek şekilde uygulanmalıdır. Ayrıca, düşük moleküler ağırlıklı heparin ve/veya aspirin ile premedikasyon yapılabilir.



Selektif IgA eksikliği olan hastalarda IVIG ve kan ürünleri ile Anti-IgA antikorlarına bağlı anafilaksi gelişebilmektedir. Aslında bu hastaların çoğu IVIG ürünlerini iyi tolere eder. Anti-IgA antikorlarına bağlı sistemik reaksiyon gelişme riski yüksek olan durumlar: Anti-IgA ab serum konsantrasyonu (>1:1000), bazal serum IgA seviyesi, Ig preparatlarının IgA içeriği, Anti-IgA ab izotipi (IgE tipinde en yüksek), Anti-IgA özgülülüğü ve Ig preparatlarının uygulama yoludur. Riskli hastalarda mümkün olduğunca düşük IgA içeriği olan ürün seçilmelidir. Reaksiyon geçiren hastada Anti-IgA antikoru bakılabilir. Ölçülemiyorsa SKIG uygulamasına geçmek ya da premedikasyon ile infüzyonu yavaşlatılarak dikkatli bir şekilde verilebilir (17).

### Bireyselleştirilmiş İmmüoglobulin Replasman Tedavisinin Önemi

Aynı ilaç farklı özellikleri olan iki bireyde farklı yanıtların gelişmesine sebep olabilir. Dolayısıyla bütünsel ve öngörüsü olan bir yaklaşımla kişiye spesifik tedavi seçmek hasta için mümkün olan en iyi sağlık durumunu sağlayabilmek yani surviyi uzatmak ve hayat kalitesini artırmak için önemlidir. Hastanın demografik ve klinik karakteristikleri, tedavinin ve verilecek preparatın özelliklerine göre ürün belirlenmelidir. Böylece tedavi optimize edilir, etkinlik ve tolerabilite maksimum düzeyde sağlanır ve ürün ilişkili yan etki riskleri minimuma indirilir. Endikasyonun doğru olduğundan emin olunan hastada doz, uygulama sıklığı ve tedavi süresi belirlenmeli, hastanın komorbid durumları gözden geçirilmeli ve erişilebilen preparatların özellikleri incelenerek, hastanın tercihi de göz önünde bulundurularak hastaya uygun ürün ve verilme yolu belirlenmelidir. Bu süreçte hasta monitörize edilerek takip edilmeli, ürünün tolerabilitesi ve hastanın geri bildirimine göre sonraki tedaviler düzenlenmelidir. Tolere edilebilen ürün zorunda kalınmadıkça değiştirilmemelidir (18). Bireyselleştirilmiş Ig replasman tedavisini etkileyen faktörler Figür 1’de gösterilmiştir.



Figür 1: Bireyselleştirilmiş immüoglobulin tedavisi üzerinde etkili faktörler (18)

Sonuç olarak, tek tip hasta ya da ürün yoktur. Optimum etkinlik ve tolerabilitenin sağlanacağı bir tedavi için bireyselleştirilmiş tedavi oldukça önemlidir.

### Kaynaklar:

- McKhann CF, Chu FT. Antibodies in placental extracts. The Journal of Infectious Diseases. 1933;268-277.
- McKhann CF, Green AA, Coady H. Factors influencing the effectiveness of placental extract in the prevention and modification of measles. The Journal of Pediatrics. 1935;6:603-614.
- Tiselius A. Electrophoresis of purified antibody preparations. The Journal of Experimental Medicine. 1939;69:119.
- Stokes J, Maris E, Gellis S. Chemical, clinical, and immunological studies on the products of human plasma fractionation. XI. The use of concentrated normal human serum gamma globulin (human immune serum globulin) in the prophylaxis and treatment of measles. The Journal of Clinical Investigation. 1944;23:531-540.
- Bruton OC. Agammaglobulinemia. Pediatrics. 1952;9:722-728.



6. Berger M, Cupps TR, Fauci AS. Immunoglobulin replacement therapy by slow subcutaneous infusion. *Annals of Internal Medicine*. 1980;93:55-56.
7. Novaretti MCZ, Dinardo CL. Immunoglobulin: production, mechanisms of action and formulation. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2011;33:377-382.
8. NIH consensus conference. Intravenous immunoglobulin: prevention and treatment of disease. *JAMA*. 1990;264:3189-3193.
9. Wasserman RL. Personalized therapy: immunoglobulin replacement for antibody deficiency. *Immunology and Allergy Clinics*. 2019;39:95-11.
10. Peter JG, Chapel H. Immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiencies. *Immunotherapy*. 2014;6:853-869.
11. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen IK, Dorsey M, El-Gamal Y, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Mar;139(3S):S1-S46.
12. Afonso AFB, Joao CMP. The Production Processes and Biological Effects of Intravenous Immunoglobulin. *Biomolecules*. 2016 Mar 9;6(1):15.
13. No authors listed. Appropriate uses of human immunoglobulin in clinical practice: memorandum from an IUIS/WHO meeting. *Bull World Health Organ*. 1982. 60 (1):43-7.
14. Seite JF, Shoenfeld Y, Youinou P, Hillion S. What is the contents of magic draft IVIG? *Autoimmun Rev*. 2008;7:435-439.
15. Bolli R, Woodtli K, Bartschi M, Höfferer L, Lerch P. L-proline reduces IgG dimer content and enhances the stability of intravenous immunoglobulin (IVIG) solutions. *Biologicals*. 2010;38(1):150-7.
16. Dhainaut F, Guillaumat PO, Dib H, Perret G, Sauger A, Caupade C, et al. In vitro and in vivo properties differ among liquid intravenous immunoglobulin preparation. *Vox Sang*. 2013;104:115-126.
17. İmmünglobulin yan etkileri ve yönetimi. Multidisipliner yaklaşımlarla immünglobulin tedavisi rehberi 2023. *Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği. Buluş tasarımı*. Sf: 85-96.
18. Goubran H, Ragab G, Seghatchian J, Burnouf T. Towards personalized and rational use of immunoglobulins amid expanding indications and shortages. *Transfusion and Apheresis Science*. 2024;63:103987.

## Hereditör Anjioödem’de İlaç Uygulamaları Dr. Serdar Al

İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir hastanesi, Çocuk alerji ve İmmünoloji

Hereditör Anjioödem (HAÖ), dokularda bradikinin birikimi sonucu gelişen tekrarlayan anjioödem atakları ile kendini gösteren, otozomal dominant geçişli, nadir görülen bir hastalıktır. HAÖ atakları antihistaminik, kortikosteroid veya adrenalinin klasik etkisine yanıt vermez. Bu sunum, özellikle akut atakların yönetiminde kullanılan ilaçların özellikleri, uygulama yöntemleri ve tedaviye erişimini kolaylaştırılması için yardımcı sağlık personelinin eğitimi üzerinde durmaktadır.

### HAÖ Tanımı ve Patofizyolojisi

HAÖ, özellikle bradikinin yolları üzerinden kompleman, koagülasyon ve fibrinolitik sistemleri etkileyerek dokularda sıvı birikimine yol açmaktadır. Bu hastalıkta anjioödem genellikle kaşıntısızdır, ani başlangıçlıdır ve kendi kendini sınırlar. Başlıca ekstremiteler, karın bölgesi, genital bölge, baş-boyun gibi alanlarda görülür; larenks tutulumları ise hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonlar arasında yer alır.

### Tedavi Yaklaşımları

Tedavi seçenekleri, akut atakların yönetiminde acil müdahaleyi hedeflemekte ve uzun dönem profilaksiste atak sıklığını azaltmayı amaçlamaktadır. Başlıca tedavi seçenekleri arasında C1 esteraz inhibitör konsantreleri (Cinryze, Berinert), bradikinin reseptör antagonistleri (İkatibant) ve plazma kallikrein inhibitörleri bulunmaktadır. Evde tedavi uygulamaları ve uzun dönem profilaksi seçenekleri ile hastaların yaşam kalitesinin artırılması amaçlanmaktadır.

### Sonuç ve Öneriler

HAÖ tedavisinde en iyi sonuçları elde edebilmek için atakların erken dönemde tanımlanarak tedavi edilmesi önemlidir. Özellikle laringeal atakların hızla tedavi edilmesi ve profilaktik tedavi seçeneklerinin bireyselleştirilmesi gerekmektedir. Türkiye’de bulunan ve bulunmayan tedavi seçeneklerine yönelik bilgiler hemşireler için önemlidir, zira bu bilgiler, hasta eğitimi ve tedavi planlamasında temel oluşturmaktadır.

### Kaynaklar

1. Gelincik, A., & Güleç, M. *Hereditör Anjiyoödem Tanı ve Tedavi Rehberi 2022*. Editör: AID, Ankara, ss.93-100, 2022.
2. Burks, A. Wesley, et al., eds. *Middleton's Allergy E-Book: Principles and Practice*. Elsevier Health Sciences, 2019.
3. Maurer, M., et al. “The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update.” *Allergy*, 2022.
4. Betschel, S., Badiou, J., Binkley, K., et al. “The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline.” *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, vol. 15, no. 72, 2019. <https://doi.org/10.1186/s13223-019-0376-8>

## Anafilaksi geçiren hastanın yönetimi, pratik noktalar, anafilakside oto-enjektör eğitimi

Dr. Serkan Filiz

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniği

Anafilaksi; genellikle hızlı başlangıçlı ve ölümcül olabilen ciddi, sistemik bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Şiddetli anafilaksi, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden solunum ve/veya dolaşım bozukluğu ile karakterize edilir ve tipik cilt özellikleri veya dolaşım şoku olmadan da ortaya çıkabilir. Anafilaksi, tüm sağlık profesyonellerinin tanıyabilmesi ve yönetebilmesi gereken bir klinik acil durumdur. Yapılan çalışmalar maalesef hekimlerin ve sağlık çalışanlarının anafilaksi tanı ve tedavisi konusunda yeterli bilgi düzeyine sahip olmadıklarını göstermektedir. Ulusal allerji dernekleri ve allerji klinikleri tarafından anafilaksi tanı ve tedavisi konusunda sağlık çalışanlarına düzenli eğitimlerin verilmesi son derece önemlidir. 2020 yılında Dünya Alerji Organizasyonu (WAO), anafilaksi için tanı kriterlerini güncelledi. 2 kriterden herhangi biri varsa anafilaksi olasılığı yüksektir;

1. Ani olarak (dakikalar-saatler içinde) ortaya çıkan **deri, mukoza** veya ikisine ait tutulum belirtileri (yaygın ürtiker, kaşıntı, kızarıklık, dudaklar/dil/uvula şişliği)

### VE AŞAĞIDAKİLERDEN EN AZ BİRİ

A. **Solunum bozulması** (solunum sıkıntısı, hışıltı (vizing)/bronkospazm, stridor, PEF azalması, hipoksemi)

B. **Kan basıncında azalma veya uç organ disfonksiyonu** (hipotoni/kollaps, senkop, inkontinans)

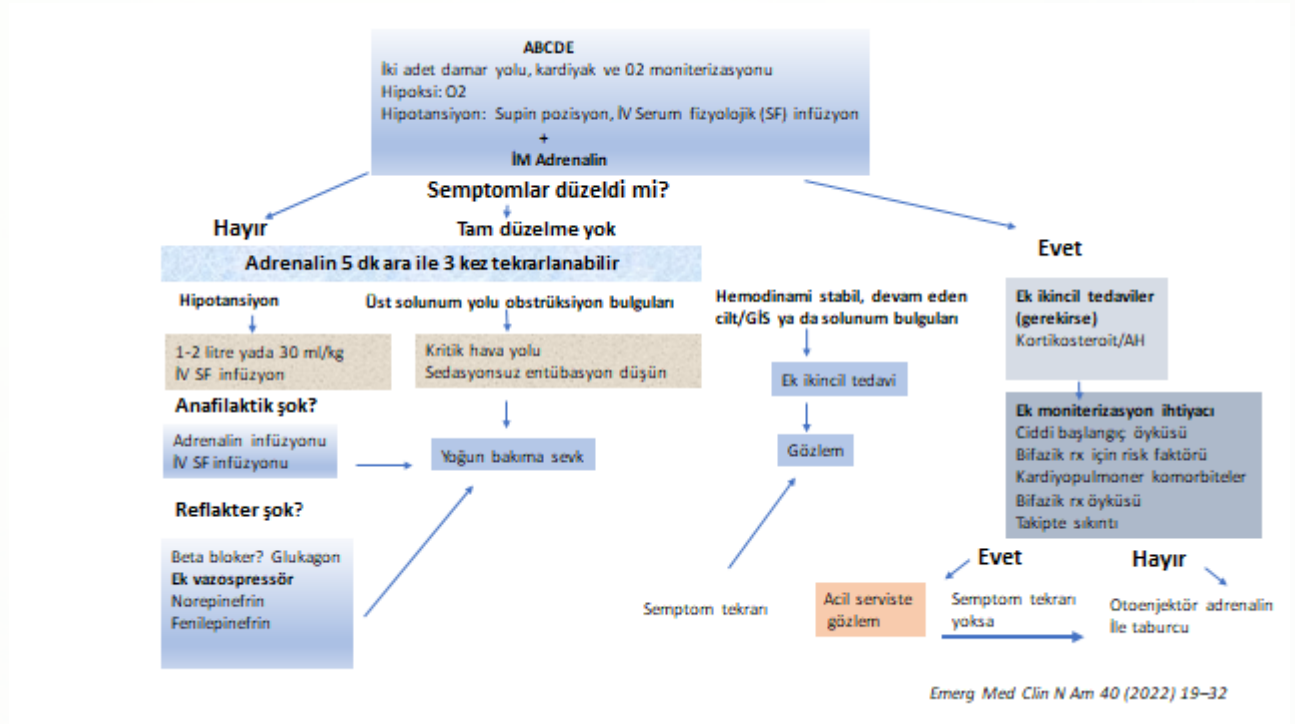
C. **Şiddetli GİS semptomları** (ağır kramp tarzı karın ağrısı, tekrarlayan kusma (özellikle besin olmayan alerjenler))

2. Hasta için bilinen veya yüksek olasılıklı bir allerjen ile karşılaştıktan sonra dakikalar ve saatler içinde tipik cilt bulguları olmasa da akut **hipotansiyon** veya **bronkospazm** veya **laringeal tutulum olması**

Anafilaksi şüphesinde; hasta sırtüstü ve bacakları yukarı gelecek şekilde yatırılmalı, tedaviye başlamadan önce hastanın vital bulguları değerlendirilmeli, solunum yolu açılmalı, antijenle teması hemen kesilmelidir. Maske ile oksijen alması (8-10 L/dk) sağlanmalı, ilk doz adrenalin, 0.01mg/kg/doz (1:1000 seyreltilmiş 1mg/ml) oranında uyluğun anterolateral bölgesine IM olarak yapılmalıdır. Gerekğinde 5-10 dakika aralıklarla tekrarlanabilir. Hipotansiyon, şok, bilinç kaybı durumda İV damar yolu ile serum fizyolojik 10-20 ml/kg olacak şekilde verilmeli, yoğun bakımla görüşülerek İV adrenalin infüzyonuna geçilmelidir. **Antihistaminler** (H1/H2) ve **kortikosteroidler**, anafilaksi tedavisi için ikinci basamak ilaçlardır, hayat kurtarıcı değildirler, başlangıç veya tek tedavi olarak kullanılmamalı. Anafilaksiye yaklaşım tablo 1’de verilmiştir.



Tablo1. Anafilaksiye yaklaşım



### Adrenalin oto-enjektörleri (AOE)

İlk AOE 1977'de patent aldı, 1989' de EpiPen 0.15 ve 0.3mg ABD'de onay verildi.

Dünya genelinde 0.1 mg, 0.15 mg, 0.30 mg ve 0.50 mg AOE bulunmaktadır (Anapen, EpiPen, Emerade vb). Ülkemizde de Penepin adlı preparatın 0.15 mg'lık ve 0.30 mg'lık formları vardır. Adrenalin oto-enjektörlerinin (AOE) iğne uzunluğu 12.7-23 mm arasında değişmektedir. AOE reçete edilen kişilere, cihazı ne zaman ve nasıl uygulayacakları ve uygulamadan sonra atılacak adımlar konusunda danışmanlık ve eğitim verilmelidir.

Anafilaksi yönetiminde belirti ve semptomların erken tanınması ve erken ve hızlı adrenalin uygulaması ile ciddi komplikasyonlar ve potansiyel ölümler önlenebilir. Antihistaminler (H1/H2) ve kortikosteroidler, anafilaksi tedavisinde ikinci basamak ilaçlardır, hayat kurtarıcı değildirler, başlangıç veya tek tedavi olarak adrenalin yerine kullanılmamalı. Anafilaksi riskini taşıyan hastalarla ilgilenen tüm profesyonel sağlık çalışanlarına da, adrenalin oto-enjektörlerinin kullanımı, anafilaksinin tanınması ve yönetimi kapsamında eğitim verilmelidir.

## Mesleksel Deri Alerjileri: Usta-Çıracak Oturumu, Vaka Sunumları

Dr. Sevgi Çolak

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Kliniği

Mesleki hastalıklarda deri, en sık etkilenen organlardan biridir. Mesleki dermatozların yaklaşık %90'ını kontakt dermatit oluşturur ve bu durum iritan veya alerjik nedenlerle gelişebilir (1). Mesleksel kontakt dermatit açısından risk gruplarını metal işçileri, kuaförler, sağlık personeli, gıda endüstrisi çalışanları, inşaat işçileri ve boyacılar oluşturmaktadır (2). Bu yazıda, mesleki maruziyet sonucu alerjik kontakt dermatit gelişen dört vakanın klinik özellikleri ve yönetim süreçleri sunulmuştur.

### Vaka 1: Savunma Sanayinde Çalışan Kimyasal Maruziyetli İşçi

32 yaşında erkek hasta, altı aydır ellerde, kollarda ve yüzde kaşıntı şikayetiyle başvurdu. Fizik muayenede kollarda ekskoriasyonlar, göz kapaklarında kızarıklık ve skuamalar görüldü. Hasta, savunma sanayinde kompozit bölümünde çalıştığını ve epoksi, cam tozu, fiber bez ve karbon reçine gibi kimyasallarla temas ettiğini belirtti. Hastanın maruziyeti azaltıldığında şikayetlerinin azaldığı, kimyasalların olduğu departmana yeniden döndüğünde ise yakınmalarının tekrarladığı öğrenildi. Yapılan ASS yama testinde, epoksi resin pozitif saptandı. Hastaya kimyasallardan korunma konusunda eğitim verildi ve alternatif koruma yöntemleri önerildi. Epoksi reçineleri, endüstride sık kullanılan yapıştırıcılar arasında yer alır ve mesleki dermatozların önemli nedenlerindedir (3). Kolofoni, p-terşiyer-butil-fenol formaldehit reçinesi ve epoksi reçineleri standart seride yer alan yapıştırıcı ve reçinelerdir.

### Vaka 2: Tren Boyama İşinde Çalışan Boyacı

25 yaşında erkek hasta, bir aydır yüzde, ellerde ve boyun çevresinde egzama bulguları ile başvurdu. Tren vagon imalatında kompresörlü boyama işinde çalışan hastanın, genellikle tüm vücudunu kapatan koruyucu ekipman kullandığı ancak bazen koruyucu ekipmansız çalıştığı öğrenildi. Yapılan Avrupa Standart Seri (ASS) yama testinde, kobalt klorit heksahidrat pozitif saptandı. Kobalt, boya ve verniklerde kurutucu ajan olarak kullanılan bir metaldir ve çeşitli mesleklerde alerjik duyarlılık nedeni olabilir. Mesleksel kobalt duyarlılığı en sık metal işçilerinde, boya imalatında çalışanlarda ve inşaat işçilerinde görülür(4). Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada, ASS testlerinde kobalt duyarlılığı üçüncü en sık pozitiflik olarak rapor edilmiştir (5).

### Vaka 3: Lateks Eldiven Kullanan Temizlik Çalışanı

48 yaşında kadın hasta, üç aydır ellerinde kızarıklık ve kaşıntı şikayetleriyle başvurdu. Fizik muayenede el dorsumlarında belirgin likenifikasyon ve hiperpigmentasyon görüldü. Hastanın, temizlik işlerinde kişisel koruyucu ekipman olarak kauçuk bazlı eldiven kullandığı ve şikayetlerinin izin dönemlerinde azaldığı öğrenildi. Yapılan ASS yama testinde, 48. saatte thiuram mix pozitif bulundu ve hastaya alerjik kontakt dermatit tanısı konuldu. Hastaya topikal tedavi başlandı ve lastik ürünlerine teması önlemek için alternatif koruyucu ekipman önerildi. Lastik ürünlerine karşı oldukça sık olarak gelişen alerjik kontakt duyarlılığın asıl nedeni lateks işlenmesi sırasında kullanılan hızlandırıcılar ve antioksidanlardır. Standart yama testinde bulunan thiuram mix, merkaptomix ve N-isopropil-N-fenil-PPD, lastik ürünlerinde sık karşılaşılan alerjenlerdir (6).

### Vaka 4: Metal İşleme Sıvılarına Maruz Kalan CNC Operatörü

27 yaşında erkek hasta, bir yıldır ellerinde tekrarlayan kaşıntı, kızarıklık, zaman zaman sulanma ve ciltte kabalaşma yakınmalarıyla başvurdu. Fizik muayenede ellerde kronik egzema ile uyumlu bulgular tespit edildi. Hasta, iki yıldır özel bir firmada CNC (Computer Numerical Control) operatörü olarak çalıştığını ve yakınmalarının işe başladıktan sonra ortaya çıktığını belirtti. Bazı çalışma arkadaşlarında da benzer yakınmalar olduğu öğrenildi. Hasta, iş yerinde eldiven kullanmadığını ve metal kesme tezgahlarında kullanılan bor yağ ve kızak yağ isimli yağlara çıplak elle temas ettiğini ifade etti. Avrupa Standart Seri

yama testinin 48. ve 72. saat okumalarında herhangi bir pozitiflik saptanmadı ancak mevcut öykü nedeniyle bu kimyasal yağların kontakt dermatiti tetiklemiş olabileceği düşünüldü. Hastaya bu yağlarla temastan kaçınması ve uygun kişisel koruyucu ekipman kullanması önerildi. 1 ay sonraki takiplerinde hastanın yakınmaları azaldı. Literatürde, metal işleme sıvılarında yapıştırıcı ya da koruyucu olarak yer alan monoetanolamin ve 2-butyl-1,2-benzisothiazol-3-one gibi maddelere karşı alerjik kontakt dermatit geliştiği bildirilmiştir (7,8). Standart serilerde yer almayan bu maddeler gibi potansiyel alerjenler söz konusu olduğunda, ayrıntılı maruziyet öyküsü alınması ve şüpheli tetikleyicilerden korunulması kritik öneme sahiptir.

#### Sonuç

Mesleki dermatozların önlenmesinde çalışanların maruziyet kaynaklarının doğru bir şekilde belirlenmesi ve korunma önlemlerinin etkin uygulanması kritik öneme sahiptir. Koruyucu ekipmanların düzenli ve doğru kullanımı, kimyasallarla teması azaltarak mesleki cilt hastalıklarının önlenmesinde temel bir rol oynar. Ayrıca, işverenlerin çalışanları potansiyel riskler ve alınması gereken güvenlik önlemleri konusunda bilgilendirmesi, meslek hastalıklarının sıklığını azaltabilir. Bu tür önlemlerin ihmal edilmesi, alerjik kontakt dermatit gibi cilt hastalıklarının görülme sıklığını artırabilir ve çalışanların hem sağlığını hem de yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir.

#### Kaynaklar:

1. Bepko J, Mansalis K. Common Occupational Disorders: Asthma, COPD, Dermatitis, and Musculoskeletal Disorders [Internet]. Vol. 93. 2016.
2. Peiser M, Tralau T, Heidler J, Api AM, Arts JHE, Basketter DA, et al. Allergic contact dermatitis: epidemiology, molecular mechanisms, in vitro methods and regulatory aspects. Cellular and Molecular Life Sciences 2011 69:5 [Internet]. 2011 Oct 14 [cited 2024 Nov 18];69(5):763–81.
3. Bangsgaard N, Thyssen JP, Menné T, Andersen KE, Mortz CG, Paulsen E, et al. Contact allergy to epoxy resin: risk occupations and consequences. Contact Dermatitis [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2024 Nov 19];67(2):73–7
4. Fowler JF. Cobalt. Dermatitis. 2016 Jan 1;27(1):3–8.
5. Koca R, Kocaturk E, Savk E, Baskan EB, Aydin F, Yalcin B, et al. Patch Test Results to European Baseline Series in Turkey: A Prospective and Multicenter Study. Dermatitis [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2024 Nov 19];32(6):397–405.
6. Boyvat A, Akyol A. Standart Patch Test Serisinde Yer Alan. Turkiye Klinikleri Journal of Allergy & Asthma [Internet]. 2000 [cited 2024 Nov 19];2(3):156–67.
7. Arias Irigoyen J, Garrido Borrero P. Occupational allergic contact dermatitis from monoethanolamine in a metal worker. Allergol Immunopathol (Madr) [Internet]. 2011 May 1 [cited 2024 Nov 18];39(3):187–8.
8. Obermeyer L, Dicke K, Skudlik C, Brans R. Occupational allergic contact dermatitis from 2-butyl-1,2-benzisothiazol-3-one in cutting fluids: A case series. Contact Dermatitis. 2024 May 1;90(5):520–2.



## Alerjen İmmünoterapi'de Lokal ve Sistemik Yan Etki Yönetimi ve Doz Ayarlanması Gerektiren Durumlar

Doç.Dr. Sevgi Sipahi Çimen

SBÜ Şişli Hamidiye Etfal EAH Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları

Alerjen immünoterapi (AİT), yeni alerjen duyarlılığının ve astım gelişiminin önlenmesi gibi alerjik hastalıkların doğal seyrini değiştirebilen tek tedavi yöntemidir. Doğru hastaya, doğru zamanda ve doğru endikasyon ile uygulandığında astım ve alerjik rinit gibi solunum yolu alerjilerinde semptom şiddetini ve ilaç kullanım sıklığını azaltmada etkili bir tedavi yöntemidir. Birçok farklı AİT uygulama yolu olmakla birlikte günümüzde klinik uygulamada subkutan ve sublingual (dil altı damla veya tablet) yollar kullanılmaktadır.

Solunum yolu alerjisi olan çocuklarda hem subkutan AİT (SKIT) hem de sublingual AİT (SLIT) güvenli ve iyi tolere edilen tedavilerdir. Ancak İT uygulama sonrası istenmeyen reaksiyonlar görülebilmektedir.

AİT'de istenmeyen reaksiyonlar sistemik ve lokal reaksiyonlar olarak iki gruba ayrılır. Lokal reaksiyonlar, SKİT uygulama sonrası enjeksiyon alanında ortaya çıkan şişlik ve kızarıklık ile kendini gösterir. İlk 30 dakika içerisinde ortaya çıkan lokal reaksiyonlar (LR) erken LR; 30 dakika sonra ortaya çıkanlar ise geç LR olarak adlandırılır. Çocuk hastalarda hastanın avuç içinden daha büyük çapta olan reaksiyonlar geniş LR olarak adlandırılır. Alerjen konsantrasyonunun yüksek olması, çok sayıda alerjen ile ve yüksek volümde AİT uygulaması geniş LR için risk faktörleridir. SLİT uygulama sonrası LR daha sık görülmekle birlikte çoğunlukla kendini sınırlayan hafif düzeydedir. SLİT uygulamasında ağız, dil veya dudakta kaşıntı/şişme, boğaz irritasyonu, mide bulantısı, karın ağrısı, kusma, ishal, mide yanması, uvula ödemi gibi farklı şiddette görülebilen LR'ın derecelendirme sistemine göre Evre 3 reaksiyonlarda tedavi kesilmesi önerilmektedir.

Sistemik reaksiyonlar (SR) ise ilk 30 dakikada gerçekleşen erken SR ve 30 dakika sonra gerçekleşen geç SR olarak gruplandırılır. Anafilaksi gibi ağır SR'lar çoğunlukla erken dönemde görülmektedir. SR'lar SKİT uygulaması sonrası daha sık ve daha şiddetli görülebilmektedir. SKİT'de SR risk faktörleri olarak uygulama sırasında alerji semptomlarının mevcut olması ve alerjene maruz kalma, enjeksiyon sırasında enfeksiyon varlığı, mast hücre hastalığı, daha öncesinde SR varlığı, kontrolsüz veya şiddetli astım varlığı, hastanın alerjen duyarlılığının yüksek olması, başlangıç fazında aşırı doz artışı yapılması, hastanın beta bloker kullanması, kötü enjeksiyon tekniği, aşırı dozda alerjen ekstraktı ve ağır egzersiz sayılabilir. SLİT uygulaması sırasında da özellikle kontrolsüz/orta şiddette astımı olan hastalarda ciddi SR bildirilmiştir.

AİT sonrası gelişen lokal reaksiyonların bir sonraki enjeksiyonda sistemik reaksiyonları öngöremediği bildirilmişse de sık görülen geniş LR'ların AİT süresince gelişebilecek SR sıklığını arttırdığı ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Ancak prospektif çalışmalarda LR'da doz azaltılmasının SR'ları önlemede etkisiz olduğu ve hastanın hedef doza ulaşma süresini uzattığı bildirilmiştir. Antihistaminikler ve omalizumab ile premedikasyonun özellikle venom İT'de "cluster" ve "rush" İT protokolleri sırasında lokal reaksiyonları azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak yaygın olarak kullanılmasına rağmen, antihistaminik ve montelukast ile premedikasyonun konvansiyonel SKİT protokollerinde başlangıç ve idame fazında lokal reaksiyonları azaltmadaki etkisi ile ilgili kesin veriler yoktur.

Sistemik reaksiyon varlığında reaksiyon şiddeti ağır değil ise çoğunlukla hastanın daha önce tolere ettiği en son dozun verilmesi şeklinde alerjen dozunun azaltılması ile İT'ye devam önerilse de bu konuda kararın risk ve fayda göz önüne alınarak hekim ve hasta işbirliği ile alınması gerekmektedir.

Hastanın yüksek düzeyde duyarlı olduğu alerjenlere artan düzeyde maruz kaldığı dönemlerde verilen AİT, SR riskinde artış ile ilişkili bulunmakla birlikte yapılan çalışmaların çoğunda polen mevsimlerinde AİT dozunun artışı ile SR arasında bir ilişki bulunamamıştır. Polen mevsimlerinde doz azaltılmasının SR sıklığını azaltıp azaltmadığı ile ilgili kesin veriler bulunmamaktadır.

AİT'nin başlangıç fazında haftalık veya iki haftada bir uygulanan enjeksiyonlar için, doz kaçırılmasından sonraki zaman aralıklarına göre Amerikan Alerji Astım ve İmmünoloji Akademisi (AAAAI)'nin doz ayarlanma önerileri ise şu şekildedir;

- Haftalık artış söz konusuysa, son dozun uygulanmasından sonra 14 güne kadar veya planlanmış dozun kaçırılmasından 7 gün sonrasına kadar İT planlandığı gibi devam edilir.
- Planlanmış enjeksiyonun kaçırılmasından 8 ila 13 gün sonra; önceki doz tekrarlanır.
- Planlanmış enjeksiyonun kaçırılmasından 14 ila 21 gün sonra; doz %25 azaltılır.
- Planlanmış enjeksiyonun kaçırılmasından 21 ila 28 gün sonra; önceki dozu %50 azaltılır.

Oluşabilecek SR açısından SKİT uygulaması sonrası hastanın en az 30 dakika, riskli hastaların ise daha uzun süre hastane ortamında izlenmesi önerilmektedir. SLİT uygulamasında ise ilk dozun hastane ortamında verilmesi ve hastanın en az 30 dakika izlenmesi, sonraki dozların evde uygulanabileceği ancak SLIT'in geçici olarak durdurulması gereken durumların (örn. orofaringeal enfeksiyonlar, akut gastroenterit, astım alevlenmeleri) yönetimi konusunda hastalara eylem planı verilmesi gerektiği bildirilmiştir.

#### Kaynaklar:

1. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018. Apr;73(4):765-798.
2. Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Sep;136(3):556-68.
3. Calderón M, Cardona V, Demoly P; EAACI 100 Years of Immunotherapy Experts Panel. One hundred years of allergen immunotherapy European Academy of Allergy and Clinical Immunology celebration: review of unanswered questions. *Allergy*. 2012 Apr;67(4):462-76.
4. Sin BA, Şahiner UM. Allerjen İmmünoterapisi Ulusal Rehber 2016. *Astım Allerji İmmünol* 2016;14( Ek sayı 1):7-9.
5. Aarestrup FM, Taketomi EA, Santos Galvão CE, et al. Good clinical practice recommendations in allergen immunotherapy: Position paper of the Brazilian Association of Allergy and Immunology - ASBAI. *World Allergy Organ J*. 2022 Sep 24;15(10):100697.
6. Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jan;127(1 Suppl):S1-55.
7. Roy SR, Sigmon JR, Olivier J, et al. Increased frequency of large local reactions among systemic reactors during subcutaneous allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007 Jul;99(1):82-6.
8. Passalacqua G, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, et al. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: speaking the same language. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jul;132(1):93-8.
9. 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 Feb;92(2):225-7.
10. Paoletti G, Di Bona D, Chu DK, et al. Allergen immunotherapy: The growing role of observational and randomized trial "Real-World Evidence". *Allergy*. 2021 Sep;76(9):2663-2672.
11. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020 May;31 Suppl 25(Suppl 25):1-101.
12. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, et al. Risk factors for fatal and nonfatal reactions to subcutaneous immunotherapy: National surveillance study on allergen immunotherapy (2008-2013). *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016 Apr;116(4):354-359

## Polkalsin ve Profilin Duyarlılığı Olan Hastalarda İmmünoterapi Dr. Şule Büyük Yayıtkıl, Doç.Dr. Fatma Duksal

Alerjenler farklı alerjik özellikler gösteren parçaların bir araya gelmesi ile oluşmaktadır. Bu parçaların bir kısmı bazen farklı alerjenlerde ortak olarak bulunmakta ve ‘**panalerjenler**’ olarak tanımlanmaktadır. Panalerjenler farklı alerjenler arasında çapraz reaksiyonların ortaya çıkmasına yol açmakta ve tanısal süreçte karışıklıklara yol açabilmektedirler. **Profilin** ve **polkalsin** ise ilk tanımlanan ve en sık saptanan polen panalerjenlerinden ikisidir. Polen alerjik bireylerin yaklaşık %15-30 ‘unda profilin; % 5 kadarında da polkalsin duyarlılığı bulunmaktadır. Özellikle çayır polenlerinin yoğun olduğu bölgelerde ise bu oranlar daha da artabilmektedir.

Profilin birçok polenin ve bitkisel besinlerin yapısında bulunan bir proteindir ve polen-besin çapraz reaksiyonlarının da önemli bir sebebidir. Polkalsinler ise hemen hemen bütün bitki polenlerinde bulunurken; besinlerde bulunmamaktadır. Profilin ve/veya polkalsin alerjenlerine karşı duyarlılık, panallerjenlere duyarlılığı olmayan hastalara kıyasla daha uzun süreli alerjik hastalık ve daha fazla sayıda türe özgü alerjen molekülüne karşı eş duyarlılıkla ilişkilendirilmiştir

Moleküler analiz testlerinde Phl p2 ve Bet v2 saptanması profilin duyarlılığını gösterirken; Phl p7 ve Bet v4 en sık saptanan polkalsin belirteçleridir. Eğer çoklu polen duyarlılığı olan olgularda bu belirteçlerden biri veya birkaçı pozitif ise çoklu duyarlılık bu pan-alerjen/lere bağlıdır ve buradaki diğer pozitifliklerin aslında birer çapraz reaksiyon olduğu anlamı taşımaktadır.

IgE aracılı alerjik hastalıklarda sorumlu alerjenin doğru olarak belirlenmesi tanı ve tedavinin temel taşıdır. Polkalsin ve profilin gibi panalerjenler ise doğru alerjenin belirlenmesini yani tanı ve tedaviyi zorlaştırabilmektedir. Polisensitize bir hastaya sIgE veya deri testi yaptığımızda saptadığımız pozitif reaksiyon major-minör ve pan alerjenlerin hepsinden de kaynaklanıyor olabilir. Bu bir gerçek reaksiyon mu veya çapraz reaksiyon mudur; bunu anlayabilmek için nazal/bronşiyal/konjonktival provokasyon testleri tavsiye edilmekle birlikte pratik olmamaları ve alerjenlerin çoğunun ticari olarak bulunmaması nedeniyle araştırma amacı dışında yaygın olarak kullanılmamaktadır. Birden fazla polen alerjenine karşı IgE duyarlılığının olduğu durumlarda, klinik olarak önemli polenleri belirlemek ve panalerjenlerin yol açtığı çapraz reaktivite sebebi ile oluşan yanlış pozitifliklerin giderilebilmesi için bileşene dayalı tanısal testlerin kullanılması önerilmekte ve gerekmektedir. Literatürde yapılan çalışmalarda bileşene dayalı moleküler analizin (BDMA) immünoterapi kararlarını önemli ölçüde değiştirdiği bildirilmiştir. BDMA’nin kullanılması özellikle uygun ve doğru alerjen ile immünoterapi yapılmasını sağlayabilmektedir. Doğru alerjen seçimi ise immünoterapi etkinliği ve başarısı için çok önemlidir.

Alerjik hastalıkların tedavisinde sorumlu alerjen ile immünoterapi önemli bir yer tutmaktadır. ‘**İmmünoterapi**’ sadece seçilen alerjene spesifik bir immun yanıtı değiştirdiği için doğru alerjenin seçilmesi iyi bir klinik yanıtın alınabilmesi için önemlidir. Çeşitli çalışmalarda; polisensitize hastalarda polkalsin ve profilin panalerjenleri ayırt edilmeden yapılan imünoterapilerde doğru alerjen seçimi yapılmadığı için alınan tedavi yanıtının da azaldığı bildirilmiştir.

Sonuç olarak; profilin ve polkalsin duyarlılığı; invivo ve invitro testlerde birden fazla polene karşı duyarlılık saptanan hastalarda tanı ve tedavi sürecini etkileyebilmekte ve immünoterapi kararlarını değiştirebilmektedir. Bu sunumda bu konu ile ilgili altı olgu örneği de sunularak konunun pekiştirilmesi planlanmıştır.



## Türkiye'nin Alerjenik Bitkileri Ve Mantarları

Prof. Dr. Talip ÇETER

Kastamonu Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Kastamonu/Türkiye

Tüm dünyada yapılan çalışmalar atmosferde görülen alerjen biyolojik partiküllerin en önemli iki gurubunun bitki polenleri ve mantar sporları veya hifleri olduğunu göstermektedir. Ülkemiz üç farklı fitocoğrafik bölgeye yayılmış 11.597 bitki taksonu olduğu bildirilmektedir. Bu bölgelerin her birinde yetişen bitkiler birbirlerinden oldukça farklıdır (Güner et al 2012).

Dünya'da tahmin edilen fungus tür sayısının 2.2-3.8 milyon arasında olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte mantar türlerinin büyük çoğunluğunun (%93' ün üzerinde) bilim adamları tarafından henüz tanımlanmadığı belirtilmektedir. Şimdiye kadar adlandırılmış ve sınıflandırılmış 144.000 kadar fungus türü bulunmaktadır. (Hawksworth ve Lücking, 2017).

Bitkilerin nesillerinin devamı için erkek organlarda oluşan polen tanelerinin dişi organ üzerine taşınması gerekmektedir. Bu olay tozlaşma (Polinasyon) olarak tanımlanmaktadır. Bitkilerin büyük çoğunluğunda tozlaşma için taşıyıcı bir vektöre ihtiyaç duyulmaktadır. Bu taşıyıcı vektör bazı bitkiler için su, bazıları için rüzgâr önemli çoğunluk için ise çeşitli hayvanlar olabilmektedir. Vektör olarak rüzgârı kullanan bitkilerin polenleri daha küçük ve bol miktarda üretildiğinden, diğer bitki polenlerine göre daha alerjenik olabilmektedir. Ayrıca bu bitkilerin gösterişli çiçekleri bulunmadığından çevremizde pek fazla dikkat çekmezler. Bu nedenle çiçeklenme dönemlerini de takip etmek oldukça zordur. Bunun yanı sıra, bazı böceklerle tozlaşan bitkilerde alerjiye neden olabilmektedir.

Mantarlar gıdalardan ayakkabı derisine organik madde içeren her türlü nemli substrat üzerinde gelişebilen, düşük sıcaklık ve karanlık ortamlara uyum toleransı gösterebilen türleri barındıran yeryüzü üzerinde en geniş dağılıma sahip canlılar alemidir. Mantarların insanlar için fermantasyon, biyodönüşüm, antibiyotik ve hormon üretimi, enzim üretimi, protein ve gıda üretimi, bitkisel üretimin artırılması ve biyolojik kontrol gibi yararlarının yanı sıra Bitki hastalıkları, hayvan ve insan enfeksiyonları, toksinler ve alerjik etkiler gibi birçok zararlı etkileri de söz konusudur.

Alerjiden korunmanın en temel yolu alerjiden uzak durmaktır. Bu açıdan hem alerji hastaları hem de alerji uzmanlarının çevrelerindeki bitki ve mantarlar hakkında bilgi sahibi olması, tozlaşma/sporulasyon şekillerini ve dönemlerini bilmesi alerjik hastalıkların tanısı ve korunması açısından oldukça önemlidir. Ayrıca her bölgeye uygun alerji testi panellerinin oluşturulabilmesi açısından alerji uzmanlarının bitkiler ve mantarlar konusunda bilgi sahibi olmaları da tanının doğru bir şekilde konulması açısından önem arz etmektedir.

Bu amaçla bu sunum kapsamında Kongre merkezi çevresinde yapılacak alan çalışması sırasında bitkilerin ve mantarların tanıtılması ve bunların tozlaşma/sporulasyon şekilleri, tozlaşma/sporulasyon dönemleri, polen ve spor üretme kapasiteleri ile alerjenite düzeyleri hakkında ayrıntılı bilgiler verilmesi planlanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Alerji, Bitki, Mantar, Polen, Tozlaşma, Polinasyon, Sporulasyon.

## Mesleksel Deri Alerjileri

Prof. Dr. Ülker GÜL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi,  
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Dermatoloji Kliniği

Mesleki deri alerjileri içinde en sık olarak mesleki alerjik kontakt dermatit gözlenir. Nadiren mesleki ürtiker ve protein kontakt dermatit görülür. Literatürde bir vaka ile mesleki fiks ilaç erüpsiyonu ve mesleki Stevens-Johnson sendromu bildirilmiştir.

Mesleki alerjik kontakt dermatit (MAKD):

İşte çalışmaya başladıktan sonra iş ortamında bulunan maddelerin temasına bağlı olarak ortaya çıkan alerjik kontak dermatitleri tanımlar. MAKD geç tip hipersensivite reaksiyonudur; genetik yatkınlığı olan bireyin düşük molekül ağırlıklı haptenlere karşı duyarlanması ve duyarlanılan bu molekül ile tekrar temas etmesi gereklidir. Oluşum mekanizmasına güneş ışınları da dahil oluyor ise ‘fotoalerjik kontakt dermatit’ adını alır; bu durum az sıklıkta gözlenir.

MAKD oluşumunda ırk, atopik yapı, çevresel faktörler ve spesifik mesleki riskler önemlidir. Hastalık genellikle alerjik maddenin sık olarak temas ettiği alan olan elde ortaya çıkar. Koruyucu eldiven kullanmayan ve atopik yapıda olmayan bireylerde; elde MAKD’in akut dönem lezyonları sıklıkla simetrik olarak her 2 elin dorsal yüzünden başlar. Parmakların dorsal yüzü ve periungual bölgelerde de lezyonlar gözlenir. Atopik olmayan bireylerde akut dönemde stratum korneum kalın olduğu için palmar bölge başlangıçta tutulmaz. Kronik seyirli lezyon varlığında, periungual bölgedeki lezyonlar ‘egzama tırnağı’ adı verilen tırnak değişikliklerinin ortaya çıkmasına neden olabilir. Eldiven kullanan kişilerde lezyonlar el tutulumu olmaksızın ön kolda gözlenebilir. Diğer temas yolları ile hastalık vücudun herhangi bir yerinde de ortaya çıkabilir. Bu durumda bazı olgularda tanı koymak zor bile olabilir. Örneğin, etken maddenin kıyafetlere bulaşı ile sırtın üst bölgesi, aksilla ve ayaklar gibi diğer vücut bölgelerinde; bazen de etken maddenin el ile taşınması sonucunda genital bölgede hastalık gözlenebilir. Bir diğer temas yolu da havadır: Havada asılı partiküllere direk maruziyet sonucu ile sıklıkla yüzde ve boyun V’inde, el sırtında ve açık ise ön kol ekstansör yüzünde dermatit ortaya çıkar.

MAKD için riskli olan meslekler şunlardır: Yapıştırıcı, dolgu macunu, reçine kullanan ve/veya plastik kullanan işçiler; çiftçi ve rençberler, çimento ile temasta olan işçiler, yapı işçileri, diş teknisyenleri, çiçekçiler, cam işçileri, grafikerler, bahçıvanlar, deri tabaklayıcılar, boyacılar, ilaç veya kimya sanayi işçileri, lastik işçileri, tekstil işçileri, çatı işçileri, ağaç işçileri. MAKD’e sık olarak neden olan allerjenler potasyum dikromat, epoksi resin ve kauçuk katkı maddeleridir.

Etken maddeyi tahmin edebilmek için hastanın mesleği sadece isim ile öğrenilmesi yeterli değildir. İşini yaparken hangi maddelere ne şekilde temas ettiği detaylı öğrenilmelidir. Bazı olgular için iş yerinde çalışma sırasında nelere temas ettiğini de görmek gerekebilir. Etken allerjen yama testi ile belirlenir. Pozitiflik gözlenen maddenin meslek ile ilişkisi belirlenmelidir. Takiben hastaya allerjenik maddeler ve nelere temasdan sakınması gerektiği ayrıntılı olarak anlatılır; bu bilgiler hastaya yazılı olarak da verilir. Hem kişisel ve hem de işe yönelik korunma stratejileri ayrıntılı olarak anlatılmalıdır.

Mesleki alerjik kontakt ürtiker:

Lezyonlar allerjen ile temas sonrası birkaç dakikada belirir; 1-4 saat sürer ve hiçbir iz bırakmadan kaybolur. İmmünojenik (Tip I, IgE aracılıklı) veya non-immünojenik mekanizmalarla olabilir. En iyi bilinen örneği latekse karşı gelişen tip I yanıtıdır.

Multisistem tutulumlu klinik görünümüne “kontakt ürtiker sendromu” (KÜS) adı verilir. KÜS ekzojen bir ajanın deri ve/veya mukozaya teması sonrası dakikalar içinde ürtikeryal lezyon gelişmesi ile karakterize,

sistemik tutulumun da eşlik edebileceği bir tablodur. KÜS için reaksiyon paternlerinin sınıflandırması şöyledir: Evre 1: Spesifik olmayan semptomları olan lokalize ürtiker; Evre 2: Jeneralize ürtiker; Evre 3: Ürtiker, astım ve rinokonjunktivit; Evre 4: Ürtiker ve anafilaksi

#### Protein kontakt dermatit (PKD)

Hayvan veya bitki kaynaklı proteinlerin neden olduğu alerjik deri reaksiyonunu ifade eder. PKD, immünojenik KÜ'ye neden olan ajanlarla tip I ve tip IV hipersensitivite reaksiyonunun bir arada görülmesi sonucu oluşur. PKD için spesifik kriterler şunlardır: (1) proteinli materyalle temasın neden olduğu kronik bir dermatit, (2) neden olan proteinle temastan dakikalar sonra ortaya çıkan akut ürtikeryal veya veziküler döküntü, (3) sıklıkla pozitif olan, prick- veya scratch-test sonuçları,ve (4) çoğunlukla negatif olan yama testi sonuçları. PKD'ine neden olan proteinler bitki, hayvan, un ve proteolitik enzimler.



## Astımda Tanı ve Solunum Fonksiyon Testlerinin Önemi

Doç. Dr. Zeynep Çelebi Sözen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları BD.

Astım global olarak 300 milyondan fazla kişiyi etkileyen ve iklim değişikliği, küresel ısınma, endüstri devrimi sonrası artan çevresel maruziyetler, sedanter yaşam tarzı ve batı tipi beslenmenin de etkileriyle sıklığı gün geçtikçe artan kronik inflamasyonla karakterize heterojen bir hastalıktır. Astımda erken ve doğru tanı, uygun basamaktan düzenli tedavi başlanarak hastalık kontrolünün sağlanabilmesi ve uzun dönemde risklerin önüne geçilebilmesi için en önemli basamaktır. Astımda tanı anamnez ve fizik muayene ile konulur ve solunum fonksiyon testlerinde (SFT) geriye dönen havayolu darlığının gösterilmesi ile desteklenir. Anamnezde ağırlığı ve sıklığı zaman içerisinde değişkenlik gösteren karakteristik semptom paterninin varlığı sorgulanmalıdır. Yani hastalar bazen tamamen normal bazen de semptomatiktir, semptomlar kimi zaman hafif kimi zaman ağır olabilir. Nefes darlığı, öksürük, göğüste baskı hissi ve hırıltılı solunumdan en az ikisinin varlığı, bu semptomların viral enfeksiyonlarla, egzersizle, ısı değişiklikleri ile, stress ile, alerjenlerle, mesleki maruziyetlerle ve sigara, hava kirliliği, çeşitli temizlik malzemeleri, kokular gibi iritan ajanlarla tetiklenmesi tipiktir. Semptomlar özellikle sabah erken saatlerde kötüleşir ve gece uykunun bölünmesine neden olabilirler. Kendiliğinden iyileşebileceği gibi verilen tedavilerle de gerileyebilir. Hastaların bol balgam çıkartması, göğüs ağrısı, stridor tariflemesi, nefes darlığına halsizlik yorgunluk çarpıntının eşlik ediyor olması astım tanısından uzaklaştırır. Fizik muayene sıklıkla normaldir. Ama hastaların aktif semptomları olduğu zamanlarda wheezing duyulabilir, oskültasyonda expirium uzun ya da ronkus işitilebilir, atakla gelen hastalar takipneik olabilir, yardımcı solunum kas katılımı ve sessiz akciğer görülebilir. Anamnez ve fizik muayene ile astım olduğu düşünülen hastalarda tanının SFT ile desteklenmesi gerekmektedir. Bu hastalarda GINA değişken hava yolu obstrüksiyonu gösterilene kadar SFT tekrar edilmesi gerektiğini önermektedir. Mümkünse ilk tanı anında, tedaviye başlanmadan ve ATS/ERS teknik komitesi tarafından belirlenen standartlara uygun şekilde SFT yapılmış olmalıdır. Solunum fonksiyon testlerini değerlendirmeye akım volüm halkasını incelenerek başlanmalıdır. Astımlı hastalarda FEV1/FVC'nin %75 altında olması durumunda hava yolu obstrüksiyonundan bahsedilir. Geriye dönüşebilir hava yolu obstrüksiyonunu tespit edebilmek için ilk tercih edilecek yöntem erken reversibilite testidir. Hastanın kullandığı inhaler tedavileri reversibilite testinden uygun zaman önce kestiğinden emin olunmalıdır. Kısa etkili betaagonistler (SABA) 4 saat, uzun etkili beta agonistler(LABA) 24 saat, Ultra-LABAlar 36 saat, uzun etkili muskarinik ajanlar(LAMA) ve ultra-LAMA'lar 36-48 saat önceden kesilmelidir. 200-400 mcg salbutamol inhahalsyonu sonrası ölçülen FEV1 değerinde %12 ve 200 ml artış olması durumunda reversibiliteden bahsedilir. Bu değer çocuklar için %12 olarak yeterlidir. Eğer SFT yoksa bu durumda PEF ölçümünde yetişkinlerde %20 çocuklarda %15 artış olması durumunda da erken reversibilite vardır kabul edilir. ATS/ERS teknik komitesinin 2021 yılında yayınladığı yeni raporunda bronkodilatör yanıtılığının ölçülen değilde beklenen FEV1 üzerinden değerlendirilmesi gerektiği belirtilmekte ve bu sayede yapılan yorumlamanın cinsiyet, ırk, kilo ve boydan etkilenimini en aza indireceği ve böylece yanlış yorumlamaların önleneyeği görüşü sunulmaktadır. Buna göre beklenen FEV1 ya da FVC değerinde %10'dan çok artış bronkodilatör cevaplılığı var şeklinde yorumlanmaktadır. GINA da bu öneriye yeni güncellenen kılavuzunda yer vermiş ancak tanı kriteri olarak belirleyebilmek için daha fazla çalışmaya gerek olduğuna değinmiştir. Erken bronkodilatör cevaplılığı bulunamaması durumunda geç reversibilite, PEF değişkenliği ya da takipler sırasındaki FEV1'ler arasında %12 ve 200 ml değişimin bulunması geriye dönebilen hava yolu obstrüksiyonunu göstermekte diğer seçenekler arasında yer alır. Hastalarda SFT de obstrüksiyon olmaması durumunda ise bronş provokasyon ile hava yolu aşırı duyarlılığının ortaya konması önerilir. Bronş provokasyon testlerinde sıklıkla bronkokonstriktör ajan olarak metakolin kullanılır ama yanı sıra histamin, mannitolde kullanılabilir. Çocuklarda ise egzersiz testi tercih edilmektedir. FEV1 de %20 düşme sağlayan metakolin dozu Pc20 değeri olarak adlandırılır ve 8 mg/ml altında olması durumunda test pozitif kabul edilir.

İnhaler kortikosteroid tedavi kullanıyor olarak tarafımıza başvurmuş olan hastalarda ise dört seçenek söz konusudur:

1. Eğer hastanın İnhaler kortikosteroid tedavi altında semptomları devam ediyor ve tedaviye rağmen değişken havayolu obstrüksiyonu gösteriliyorsa o zaman hastaya astım tanısı konulur.
2. Hastanın semptomları var ama değişken havayolu obstrüksiyonu yoksa öncelikle kullanmakta olduğu bronkodilatörler testten uygun süre önce kesilerek test tekrar edilmeli ve eğer yine gösterilemezse bu durumda FEV1<%70 ise 3 ay süre ile basamak çıkılmalı sonra test tekrar edilmeli, FEV1>%70 ise de basamak inerek 2-4 hafta sonra kontrolde tekrar değerlendirilmelidir.
3. Eğer semptomu da yok, SFT de normal ise bu durumda yine önce hastanın kullanmakta olduğu inhaleler kesilerek testin önce tekrar edilmesi önerilir ve reversibilite gösterilemez ise hastanın kontrol durumu, risk faktörleri gözden geçirildikten sonra uygun zamanda basamak inilmelidir. 2-4 haftada da bir kontrollerle en düşük basamağa inmeye rağmen geriye dönüşebilir hava yolu obstrüksiyonu gösterilemediyse hasta tedavisi kesilerek 12 ay izlenmelidir.
4. Persistan nefes darlığı ve hava yolu obstrüksiyonu olması durumunda ise hastalara 3 ay süreyle basamak çıkıp tekrar değerlendirmek gerekmektedir. Halen değişkenlik gösterilemezse başka tanımlar yönünden değerlendirilme önerilir. 40 yaş üzeri hastalarda astım ayırıcı tanısında en çok karşılaştığımız hastalık KOAH ve takiben kalp yetmezliği, bronşektazi ve parankimal akciğer hastalıkları, vokal kord disfonksiyonu iken, 40 yaş altı hastalarda ayırıcı tanıda üst hava yolu öksürük sendromu, yabancı cisim aspirasyonu, bronşektazi, kistik fibrozis ve vokal kord disfonksiyonu akla gelmelidir

#### Kaynaklar:

1. GINA 2024. Global Initiative for Asthma <https://ginasthma.org/gina-reports/.2024>
2. Stanojevic S et.al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. Eur Respir J 2022; 60: 2101499.

## Atopik Dermatit Tedavisinde Püf Noktalar ve Pratik Uygulamalar

Dr. Zeynep Güleç Köksal

Atopik dermatit, kronik ve tekrarlayan bir cilt rahatsızlığıdır; genellikle uzun süreli bakım ve semptom yönetimi gerektirir.

- Banyo:** Cilt için gerekli hidrasyonu sağlar, ayrıca zararlı iritan maddeleri ve alerjenleri gidermeye yardımcı olur. Haftada yaklaşık 2-7 kez, batırıp çıkarma şeklinde ve 5-10 dakika süren ılık suyla düzenli bir banyo veya duş yapılmalıdır. Ancak bu süreçte cilt, lif veya sert bir bezle ovulmamalı, ph dengeli/ asidik temizleyiciler kullanılmalıdır. Banyo sonrası cilt nemli iken hemen nemlendirici uygulanması önerilir.
- Nemlendirici Kullanımı:** Nemlendiriciler, cildin nemli kalmasını sağlayarak bariyer fonksiyonunu destekler. Bu, kaşıntıyı ve cilt kuruluğunu azaltmada önemlidir. İçerdiği su ve yağ oranlarına göre farklı tipte nemlendiriciler vardır (losyon, krem, jel, merhem); her birinin avantajları ve dezavantajları olup, hasta tercihlerine göre seçilmelidir.
- Topikal Tedavi Kullanımı:** Alevlenme dönemlerinde enflamasyonu kontrol altına almak için topikal kortikosteroidler ilk tercihtir. Bu ilaçların kullanım süresi ve miktarı, yan etkileri önlemek için dikkatle yönetilmelidir. Topikal kalsinörin inhibitörleri (örneğin, takrolimus, pimekrolimus), steroidlere alternatif olarak kullanılabilir. Özellikle yüz ve ince cilt bölgelerinde güvenli bir seçenektir. Bu tedaviler, özellikle steroid yan etkilerinden kaçınılması gereken uzun süreli tedavilerde önemlidir.
- Islak sargı tedavisi:** Özellikle orta ve şiddetli atopik dermatit vakalarında, yoğun kaşıntı, kızarıklık ve cilt kuruluğu yaşayan hastalarda kullanılan etkili bir tedavi yöntemidir. Cildin nemini artırma, topikal steroid ve nemlendiricinin daha etkili emilmesini sağlama, kaşıntıyı azaltma ve enflamasyonu kontrol altına almada faydalıdır. Islak sargı tedavisi genellikle kısa süreli (ideal süre 7 gün) uygulanır. Uzun süreli kullanım ciltte tahrişe veya enfeksiyon riskine yol açabilir.

Atopik dermatit tedavisinde semptomlar bireyden bireye değiştiği için kişiselleştirilmiş yaklaşımlar önemlidir. Tedavi sürecinde ailelerin ve çocukların uyumu, etkinliği artırır; bu nedenle bilgi ve eğitim kritik öneme sahiptir. Yazılı eylem planları, tedavi başarısını desteklemek için kullanılabilir. Bu sunumda, atopik dermatit tedavisinde püf noktalar ve pratik uygulamalar örnek olgularla paylaşılacaktır.



## Astımda İlaç Dışı Tedaviler

Doç. Dr. Zeynep Şengül Emeksiz

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Kliniği

Astımda ilaç dışı tedaviler; farmakolojik tedavilere ek olarak, semptom kontrolünü iyileştirmeye ve/veya gelecekteki riski azaltmaya yardımcı olmak için dikkate alınması gereken stratejiler olarak tanımlanır.

### 1) Sigara Bırakma Ve Çevresel Tütün Dumanından Kaçınma:

Sigara içmenin; akciğer kanseri, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar, intrauterin maruziyet ile çocuklarda astım ve alt solunum yolu enfeksiyonları riskinde artış gibi diğer iyi bilinen etkilerine ek olarak, astımlı olan kişilerde birden fazla zararlı etkisi vardır. Çevresel tütün dumanına maruz kalmak; sık hospitalizasyon ve kötü astım kontrolü riskinde artış, aktif sigara içmek ise; kötü astım kontrolü, hastaneye yatış, akciğer fonksiyonlarında azalma, inhaler ve oral kortikosteroidlerin etkinliğinde azalma ve bazı çalışmalarda astımdan ölüm riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Sigarayı bırakmak ile akciğer fonksiyonları artar ve hava yolu inflamasyonu azalır. Çevresel tütün dumanına maruz kalmanın azaltılması; yetişkinlerde ve çocuklarda astım kontrolünü iyileştirir ve hastane yatışlarını azaltır.

Her vizitte; hastaların sigarayı bırakmaya şiddetle teşvik edilmesi ve sigarayı bırakma programlarına erişiminin sağlanması önerilmektedir.

### 2) Fiziksel Aktivite

Genel popülasyonda olduğu gibi astımlı hastalarda da; düzenli-orta düzeyde fiziksel aktivite kardiyovasküler riskin azalması ve yaşam kalitesinin artması gibi önemli sağlık yararları sağlar. Fiziksel aktivite müdahalelerinin; astım semptomlarının azalması, yaşam kalitesinin artması üzerine etkili, hava yolu inflamasyonu üzerine ise etkisiz olduğu saptanmıştır. Ancak optimum aktivite rejimini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Genel sağlık yararları nedeniyle astım hastalarına düzenli fiziksel aktivite önerilmekle birlikte, astımlı gençlerde yüzme hariç, akciğer fonksiyonu veya astım semptomları üzerinde spesifik bir fayda sağladığına dair kesin kanıtlar yoktur. Hastalara egzersiz kaynaklı bronkokonstriksiyonun önlenmesi ve yönetimi hakkında tavsiyelerde bulunulması ve egzersiz öncesinde ısınma hareketleri yapılması önerilmektedir.

### 3) Mesleki Veya Evsel Maruziyetlerden Kaçınma

Alerjenlere mesleki maruziyet, erişkin başlangıçlı astımın önemli bir oranını oluşturur. Bir hasta mesleki bir alerjene karşı duyarlandığında, semptomları indüklemek için gereken maruziyet eşiği son derece

düşük olabilir ve ortaya çıkan alevlenmeler giderek daha şiddetli hale gelir. Mesleki maruziyeti azaltma girişimleri, özellikle endüstriyel ortamlarda başarılı olmuştur.

Yetişkin başlangıçlı astımı olan tüm hastalara iş geçmişleri ve evde dahil olmak üzere inhaler alerjenlere veya irrite edici maddelere maruz kalma durumları sorulmalıdır. Mesleki astımın yönetiminde; mesleki alerjenleri mümkün olan en kısa sürede tanımlanması ve ortadan kaldırılması ve duyarlı hastaları bu maddelere daha fazla maruz kalmaktan korumak önerilmektedir. Mesleki astım şüphesi olan veya doğrulanmış hastalar, tanının ekonomik ve yasal etkileri nedeniyle, varsa uzman değerlendirmesi ve tavsiyesi için sevk edilmelidir

#### **4) Astımı Kötüleştirebilecek İlaçlardan Kaçınma**

Aspirin ve diğer NSAID'ler ciddi alevlenmelere neden olabilir. Topikal oftalmik preparatlar dahil beta bloker ilaçlar bronkospazma neden olabilir. Ancak beta blokerlerin kardiyovasküler hastalıkların yönetiminde kanıtlanmış bir faydası vardır.

Astımlı kişilere göz damlaları dahil olmak üzere eş zamanlı kullanılan tüm ilaçlar sorgulanmalıdır. NSAID'leri reçete etmeden önce her zaman astım ve önceki reaksiyonlar sorgulanmalı, hastalara astım kötüleşirse bu ilaçları kullanmayı bırakmalarının önerilmesi gerekir. Aspirin ve NSAID'ler, bu ajanlara karşı daha önce reaksiyon öyküsü olmadığı sürece astımda kontrendike değildir.

Oral veya oftalmik beta-bloker tedavisinden fayda görebilecek astımlı kişiler için, bu ilaçları reçete etme kararı vaka bazında verilmeli ve tedavi yalnızca bir uzman tarafından yakın tıbbi gözetim altında başlatılmalıdır. Astım, akut koroner olaylar için endike olduklarında kardiyoselektif beta-blokerleri kullanmanın mutlak bir kontrendikasyonu olarak görülmemelidir, ancak göreceli riskler ve faydalar dikkate alınmalıdır. Reçeteyi yazan hekim ve hasta, tedavinin riskleri ve faydalarının farkında olmalıdır.

#### **5) Kapalı Alan Alerjenlerinden Kaçınma**

Birçok astım hastası çevrede yaygın olan birden fazla alerjene duyarlıdır, bu alerjenlerden tamamen kaçınmak genellikle pratik değildir ve hasta için çok külfetlidir. İyi astım kontrolünü sürdürmek için inhale kortikosteroid içeren ilaçlar önemli bir role sahiptir çünkü hastalar astımları iyi kontrol edildiğinde genellikle çevresel faktörlerden daha az etkilenirler. Kapalı alan alerjenlerine maruziyeti azaltma önlemlerinin astım semptomlarını azaltmada etkili olup olmadığı konusunda çelişkili kanıtlar vardır, Tekli müdahalelerin çoğu klinik iyileşmeye yol açacak kadar alerjen yükünü azaltmada başarısız olmuştur, maliyet etkin bulunmamıştır

#### **6) Sağlıklı Beslenme**

Taze meyve ve sebzeler açısından zengin bir beslenmenin birçok sağlık yararı vardır

Bunlara birçok kronik hastalığın ve kanser türünün önlenmesi de dahildir. Meyve ve sebzedeki zengin beslenmenin daha düşük astım riski, astım kontrolünde iyileşme ve alevlenme riskinin azalmasına yol açtığına dair bazı kanıtlar vardır. Astımlı hastaları genel sağlık yararları için meyve ve sebze açısından zengin bir beslenme tüketmeye teşvik edilmesi önerilmektedir.

### **7) Obez Hastalar İçin Kilo Verme**

Obez hastalarda astımın kontrolü daha zor olabilir, alevlenme riski daha yüksektir ve inhaler steroidlere yanıt azalabilir. Kilo kaybının astım kontrolü üzerindeki etkisine dair sınırlı kanıt vardır. Bazı çalışmalarda, kilo kaybı astım kontrolünü, akciğer fonksiyonunu ve sağlık durumunu iyileştirmiş ve astımlı obez hastalarda ilaç ihtiyacını azaltmıştır. En çarpıcı sonuçlar bariatrik cerrahiden sonra gözlemlenmiştir ancak diyetle, egzersizle veya egzersizsiz %5-10'luk kilo kaybı bile astım kontrolünün ve yaşam kalitesinin iyileşmesine yol açabilir. Astımlı obez hastalar için tedavi planına kilo vermeyi dahil etmek önerilmektedir.

### **8) Nefes Egzersizleri**

Astım yetişkinlerde Buteyko yöntemi ve Papworth yöntemi dahil olmak üzere, nefes alma ve/veya gevşeme egzersizleri üzerine yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde; semptomlarda ve yaşam kalitesinde artış saptandığı ancak akciğer fonksiyonu ve alevlenme riski üzerine katkısı olmadığı saptanmıştır. Nefes egzersizleriyle algılanan iyileşmenin büyük ölçüde gevşeme, kurtarıcı ilacı kullanımını gönüllü azaltma veya hastanın kendi öz bakımına katılım göstermesi gibi faktörlerden kaynaklanabileceği unutulmamalıdır. Bazı ticari programların maliyeti de potansiyel bir sınırlama olabilir.

### **9) Duygusal Stresle Başa Çıkma Stratejileri**

Duygusal stres çocuklarda ve yetişkinlerde astım alevlenmelerine yol açabilir. Gülme, ağlama, öfke veya korkuyla ilişkili hiperventilasyon hava yolunun daralmasına neden olabilir. Panik atakların da benzer bir etkisi vardır

Ancak, astımın öncelikli olarak psikosomatik bir bozukluk olmadığını belirtmek önemlidir. Hastaları, astımlarını kötüleştiriyorsa duygusal stresle başa çıkmak için hedefler ve stratejiler belirlemeye teşvik etmek önerilmektedir. Bir stratejiyi diğerine göre destekleyecek yeterli kanıt yoktur, ancak gevşeme ve nefes egzersizleri yardımcı olabilir. Anksiyete veya depresyon semptomları olan hastalar için bir ruh sağlığı değerlendirmesi gerekmektedir.

### **10) Hava Kirliliğinden Kaçınma**

Epidemiyolojik çalışmaların meta-analizi; ozon, azot oksitler, asidik aerosoller ve partikül madde gibi hava kirlenimci ile acil servis ziyaretleri ve hastane yatışları dahil olmak üzere astım semptomları veya



alevlenmeleri arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermiştir. Evde ve okulda ana yollara yakınlık, daha fazla astım morbiditesi ile ilişkilidir. Gök gürültülü fırtınalar gibi belirli hava ve atmosfer koşulları, toz ve kirlilik dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalarla, solunabilir alerjenlerin seviyesini artırarak ve sıcaklık ve/veya nemde değişikliklere neden olarak astım alevlenmelerini tetikleyebilir. Hava kirleticilerinin azaltılması genellikle ulusal veya yerel politika değişiklikleri gerektirir

Genel olarak, astım iyi kontrol edildiğinde, hastaların olumsuz dış mekan koşullarından (hava kirleticileri, hava) kaçınmak için yaşam tarzlarını değiştirmelerine gerek yoktur. Olumsuz çevre koşullarında (çok soğuk hava, düşük nem veya yüksek hava kirliliği) zorlu dış mekan fiziksel aktivitelerinden kaçınmak ve mümkünse iklimi kontrol edilen bir ortamda içeride kalmak ve viral enfeksiyonlar sırasında kirli ortamlardan kaçınmak faydalı olabilir

### 11) Besin ve Besin Kimyasallarından Kaçınma

Besin alerjisinin astım için bir tetikleyici faktör olması nadirdir. Doğrulanmış besin alerjisi astımla ilişkili ölüm için bir risk faktörüdür. Doğal olarak oluşan veya işleme sırasında eklenen besin kimyasalları, özellikle astım yeterince kontrol edilmediğinde astım semptomlarını tetikleyebilir. Astımlı kişilere herhangi bir besinle ilişkili semptom varlığı sorulmalıdır. Alerji veya besin kimyasal duyarlılığı açıkça gösterilmediği sürece besin eliminasyonu önerilmemelidir

#### Kaynaklar:

1. Thomson NC, Chaudhuri R. Asthma in smokers: challenges and opportunities Curr Opin Pulm Med 2009 Jan;15:39-45.
2. Persistent impact of cigarette smoking on asthma. Niedoszytko M, Niedoszytko MG, Chelminska M, Sieminska A. J Asthma 2008 Aug;45(6):495-9.
3. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 127-133.
4. Rayens MK, Burkhart PV, Zhang M, et al. Reduction in asthma-related emergency department visits after implementation of a smoke-free law. J Allergy Clin Immunol 2008; 122: 537-541.
5. Beggs S, Foong YC, Le HC, et al. Swimming training for asthma in children and adolescents aged 18 years and under. Cochrane Database Syst Rev 2013; 4: CD009607.
6. Effects of Exercise and Diet in Nonobese Asthma Patients-A Randomized Controlled Trial Toennesen LL. J Allergy Clin Immunol Pract 2018 May-Jun;6(3):803-811
7. Covar RA, Macomber BA, Szeffler SJ. Medications as asthma triggers. Immunol Allergy Clin North Am 2005; 25:169-190.
8. Current use of beta blockers in patients with reactive airway disease who are hospitalized with acute coronary syndromes. Olenchock BA. Am J Cardiol. 2009 Feb 1;103(3):295-300.
9. Wood LG, Garg ML, Smart JM, et al. Manipulating antioxidant intake in asthma: a randomized controlled trial. AMJ Clin Nutr 2012; 96: 534-543.
10. 2024 Global Initiative for Asthma – GINA, Report GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2023. <https://ginasthma.org/2024-gin-a-main-report/>
11. Crocker DD, Kinyota S, Dumitru GG, et al. Effectiveness of home-based, multi-trigger, multicomponent interventions with an environmental focus for reducing asthma morbidity: a community guide systematic review. Am J Prev Med 2011; 41: S5-32