

Konuşma Özetleri



ASTIM ATAĞI TANIMI, TETİKLEYİCİLER VE ATAĞA BAĞLI ÖLÜM İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Dr. Hülya ANIL

Astım atakları, nefes darlığı, öksürük, hırıltı veya göğüste sıkışma semptomlarında ilerleyici bir artış ve akciğer fonksiyonunda ilerleyici bir azalma ile karakterize edilen epizodlardır. Önceden astım tanısı olan hastalarda veya bazen astımın ilk prezentasyonu olarak da bu ataklar ortaya çıkabilir. Astım atak tetikleyicileri; viral solunum yolu enfeksiyonları (Rinovirüs A-C, RSV, influenza, adeno, pertussis, H1N1, coronavirüs, insan metapnömo virüs, parainfluenza, bocavirüs..), alerjen maruziyeti, besin alerjisi, hava kirliliği, mevsim değişiklikleri (sonbaharda okula dönüş) ve inhale kortikosteroid uyumsuzluğu olarak özetlenebilir. Epidemik ağır astım alevlenmeleri aniden oluşur. Bu tür epidemiler, ilkbahardaki fırtınalar, çavdar otu, çimen poleni, mantar sporları ve soya fasulyesi tozuna çevresel maruz kalma ile ilişkili olarak rapor edilmiştir. Klinik pratikte, astım atakları yavaş kötüleşen ataklardan, aniden gelişen ataklara kadar değişkenlik göstermektedir. Ani ortaya çıkan ataklardan çoğunlukla viral enfeksiyonlar veya allerjenler sorumlu iken, yavaş gelişen ataklardan öncelikle antiinflamatuvar tedavinin yetersizliği sorumlu tutulmaktadır.

Astım atağına bağlı ölümlerdeki risk faktörleri ise şunlardır; bir önceki yılda astım atak nedeniyle acil servis başvurusu veya hastane yatışı, astım nedeniyle entübasyon ve mekanik ventilasyon öyküsü halen oral kortikosteroid kullanmakta ya da yakın zamanda bırakmış olmak (astım şiddet belirteci), inhale kortikosteroid kullanmıyor olmak, kısa etkili beta agonistleri fazla kullanıyor olmak (1 ayda 1 den fazla kutu), inhaler kortikosteroid içeren tedavi ve/veya yazılı eylem planına uyumsuzluk, psikiyatrik veya psikososyal problemler, beraberinde besin alerjisi olması ve komorbid durumlar (Pnömoni, diyabet ve aritmiler gibi çeşitli komorbiditeler bağımsız olarak astım alevlenmesi nedeniyle hastaneye kaldırıldıktan sonra artan ölüm riskiyle ilişkilendirilmiş).

ERİSKİNDE EVDE ATAK TEDAVİSİ

Dr. Nilay Orak Akbay

Astım tanılı hastalarda hastaya özel olarak hazırlanan kişisel astım eylem planı vermek, hastanın atak anında yapması gerekenler konusunda yolunu aydınlatacaktır. 27 yaşında kadın hasta, 19 yıldır astım tanısı ile takip edilmiş. 10 yaşından sonra yakınmalarında azalma ile beraber 11-12 yaşlarından sonra inhalerleri kesilmiş. 17 yaşından sonra dönem dönem nefes darlığı, öksürük yakınmalarında artış farketmiş. O dönem yapılan solunum fonksiyon testlerinde obstrüksiyon izlenmemiş. Son 4 yıldır gündüz eforla nefes darlıkları başlamış, özellikle bahar dönemlerinde hırıltı hışıltı hissetmeye başlamış. 2022'de yapılan solunum fonksiyon testlerinde FEV1: 1,92%68, FVC 3,5 %108 FEV1/FVC: 54, post bronkodilatör FEV1 2,61 690 ml %36 saptanarak hastaya Hastaya formoterol/ budesonid inhaler tedavi başlandı. Gündüz semptomları kontrol altına alındı. Mevsimsel rinit yakınmaları için antihistaminik ve nazal kortikosteroid verildi. Yaklaşık yılda bir, özellikle kış aylarında 3-5 gün süren, gündüz ve gece semptomlarında artış, hışıltı yakınmalarıyla acil başvurusu olurmuş. Hasta 1 yıl önce eğitim amaçlı 6 aylık yurt dışı seyahati planlamış. Bunun üzerine hastaya yazılı astım eylem planı düzenlendi. PEFmetre ve aerochamber kullanım eğitimi verildi ve temin edildi. Hasta gittiği dönem ÜSYE ile tetiklenen nefes darlığında artış, göğüste baskı hissi, hışıltı ile tarif ettiği ve PEFmetrede %30'luk düşüş izlediği astım atak yaşadı. Eylem planındaki basamakları takip ederek kurtarıcısının dozunu 3 gün süre ile arttırdı. Yakınmaları geriledikten sonra inhalerini önceki dozunda devam etti. O hafta inhalerini aerochamber ile kullandığını ifade etti. Eylem planı izlenerek evde atak tedavisini tamamlamış oldu. Bu yaklaşım hem gereksiz hastane başvurusunu önlemiş hem de hastanın tedaviye uyumunu arttırmıştır.

ERİŞKİNDE EVDE ATAK TEDAVİSİ

Dr. Hale Ateş

Astım atakları nefes darlığı, öksürük, hırıltı veya göğüste baskı hissi semptomlarında progresif artış ile buna solunum fonksiyonlarında bozulmanın eşlik etmesi ile karakterize epizodlardır. Ataklar sıklıkla tetikleyiciler ile karşılaşma ya da inhale kortikosteroid içeren tedavinin yetersiz kalması durumunda meydana gelir. Atak riskini artıran faktörlerin yanı sıra bazı özellikler astım ilişkili ölüm riskinde artışa neden olmaktadır. Bu özelliklere sahip hastalarda ataklar erken acil tıbbi müdahale gerektirir.

Astım atağı yönetimi, eğitilmiş hastanın semptomları kötüleşmeye başladığı andan itibaren doktoru tarafından kendisine daha önceden yazılıp verilmiş bir "Yazılı Astım Eylem Planı" ile kendi kendini yönetmesinden, daha ciddi semptomların birinci basamakta veya acil servis ve hastanedeki tedavisine kadar uzayan bir süreçtir.

Tüm hastalara semptomların ve/veya akciğer fonksiyonlarının moniterizasyonu, yazılı astım eylem planı ve bir sağlık personeli tarafından düzenli değerlendirmeyi içeren kişisel astım öz yönetim eğitimi sağlanmalıdır.

Yazılı astım eylem planı hastalara astım kötüleşmesini tanımları için yardımcı olur, bu durumda rahatlatıcı ve/veya idame tedavilerinde yapabilecekleri değişiklikler, gerektiğinde ne zaman ve nasıl oral kortikosteroid kullanacakları ve tıbbi bakıma nasıl ulaşacakları konularında özel talimatları içerir (Şekil 1).

Eylem planı semptom ya da zirve akım hızı (PEF) değişikliklerine göre yapılır. Hastaların bir PEF metre cihazı temin etmeleri sağlanabilir ve astımlarındaki kötüleşmeyi kendi kendilerine saptayabilmeleri için evde ölçüm yapmaları öğretilir. PEF ölçümü ile akciğer fonksiyonunun seri ölçümleri, hava akımı obstrüksiyonunun şiddetini ve tedaviye yanıtı ölçmeyi kolaylaştırır. Bu durumda, bireysel yönetim planı kişisel en iyi PEF değerine dayanacaktır.

Erken dönemde ya da hafif ataklarda tüm hastalar kendilerine belirtilen şekilde kurtarıcı tedaviyi ve erken dönemde kontrol edici tedaviyi artırmalı ve tedavi cevabını değerlendirmelidir. PEF değeri öngörülen ya da kişisel en iyi değer <60 ise veya 48 saat sonra düzelme izlenmemiş ise kurtarıcı ve kontrol edici tedaviye devam ederken tedaviye 40-50 mg/gn prednisolon eşdeğeri oral kortikosteroid eklemesi ve doktoru ile iletişime geçmesi önerilmektedir.

Şekil-1: Astım ataklarının 'Yazılı Eylem Planı' ile hasta tarafından yönetimi

TEDAVİ	ASTIM KÖTÜLEŞMESİNDE KISA SÜRELİ (1-2 hafta) DEĞİŞİKLİK	KANIT DÜZEYİ
<i>Kullanmakta olduğu kurtarıcıyı artır:</i>		
Düşük doz IKS-formoterol (sadece AIR / MART)	Sıklığını artır	A
SABA	Sıklığını artır ÖDİ için spacer ekle	A A
Kombine IKS-SABA	Sıklığını artır	B
<i>Kullanmakta olduğu idame tedaviyi artır:</i>		
İdame ve kurtarıcı IKS-formoterol (MART)	Kullanmakta olduğu IKS-formoterol dozuna devam et ve gereklikçe kurtarıcı IKS-formoterol dozunu artır.	A
İdame IKS ve kurtarıcı SABA	IKS dozunu dört katına çık.	B
İdame IKS-formoterol ve kurtarıcı SABA	IKS-formoterol dozunu dört katına çık.	B
İdame IKS-diğer LABA ve kurtarıcı SABA	IKS-diğer LABA dozunu daha yüksek doza çık. IKS dozunu dört katına çıkmak için ayrı bir inhale IKS eklemeyi düşün.	B D
<i>Oral kortikosteroid ekle ve doktorun ile iletişime geç</i>		
OKS	Ağır atak durumunda (PEF/FEV1 <%60) veya 48 saat geçmesine rağmen tedaviye yanıt yoksa Başladıktan sonra sabah dozu tercih edilir. 40-50 mg/gn prednizolon ve eşdeğeri, sıklıkla 5-7 gün. İki haftadan kısa süreli kullanımlarda doz azaltarak kesmeye gerek yok.	A D B

ÇOCUK HASTADA EVDE ATAĞI TEDAVİSİ

Dr. Ahmet Selmanoğlu

4 yaş kız hasta / Ankara

Şikâyet: Ateş, burun akıntısı, öksürük, nefes darlığı

Hikaye: Hastanın 5 gün önce ateş ve burun akıntısı şikayeti başlamış. Ateşi 38 °C civarında 2 gün sürmüştü. Son 3 gündür öksürükleri giderek şiddetlenmiş. Hastanın öksürüğü kuru, eforla, gece yatarken ve sabaha karşı artış gösterdiği öğrenildi. Hastanın gece boğulur tarzda öksürük, nefes darlığı, hızlı nefes alıp verme ve hırıltı şikayetleri gelişmiş. Aile tarafından solunum sayısını 36/dk, KTA:100 /dk, ateşi 37.4 °C, oksijen saturasyonu % 91 ölçülmüş. Aile hastaya astım eylem planına uygun olarak; rahatlatıcı tedavi olarak salbutamol ölçülü doz inhaler ilacı maskeli aracı tüp ile 3 puff uygulanmış ve bu tedavi 1 saat içinde 20 dakika ara ile 3 kez tekrarlamış. Hastanın flutikazon propiyonat dozu 4 katına kadar arttırılmış. Semptomları düzelen hasta aralıklarla günde 6 kez 3 puff salbutamol, 2x200 mcg flutikazon propiyonat şeklinde tedavisine 1 hafta daha devam etmiş sonrasında eski idame dozunda ilacına devam etmiş.

Hastanın ilk 3 yaşta semptomu olmadığı, 3-4 yaş arasında yılda 3-4 kez evde ve hastanede hişilti atakları nedeniyle nebülizatör ile salbutamol ve budesonid tedavisi kullanma öyküsü olan hasta 3.5 yaşında çocuk alerji polikliniğimize başvurdu. Ayrıca hastanın ataklar arasında da uzamış öksürük ve gece nefes darlığı şikayetleri olduğu öğrenildi. Hastaya kliniğimizde Flutikazon Propiyonat 50 µcg 2x1 tedavi başlandı. İnhalan alerjen paneli ile yapılan deri prick testinde atopi saptanmadı. Gastroözefajial reflü, alerjik rinit, adenoid vejetasyon gibi herhangi bir komorbid hastalık eşlik etmiyordu .

Özgeçmiş: Prenatal ve natal öyküsünde özellik yok. Atopik dermatit mevcut.

Soygeçmiş: Annede astım mevcut ve aralıklı inhaler kullanımı mevcut. Anne baba akrabalık yok

Laboratuvar:

Tam Kan Sayımı		Referans
Lökosit (/mm ³)	7900	4800-12000
Mutlak lenfosit sayısı (/mm ³)	3600	1500-6000
Mutlak nötrofil sayısı (/mm ³)	3000	1700-8100
Mutlak eozonofil sayısı (/mm ³)	500	20-700
Eozonofil %	%6.3	% 0,5 - 5,5
Trombosit (/mm ³)	375000	150.000-450.000
Serum immünoglobulinleri		
IgA (mg/dl)	65	57-282
IgG (mg/dl)	820	745-1804
IgM (mg/dl)	90	52-297
Total IgE (IU/ml)	45	0.5-393

PAAG; Patolojik değişiklik yok

Deri prik testi: Grass mix: (-) Artemisia: (-) Secale (-) Oleacea: (-) D. pteronyssinus: (-) D. farinea: (-) Kedi: (-) Köpek: (-) Cockroach: (-) Aspergillus: (-) Alternaria: (-) Cladosporium: (-) Histamin: 4x4 mm Negatif: (-)

Astım

Çocukluk çağı astımı, çocukların solunum sistemini etkileyen ve genellikle allerjenlere, hava yolu enfeksiyonlarına veya diğer çevresel faktörlere tepki olarak ortaya çıkan bir durumdur. Astım, solunum yollarında daralma ve bronş spazmlarına neden olan kronik bir inflamasyon durumunu içerir. Çocuklar genellikle bu durumu, öksürük, hırıltı, göğüs sıkışması ve nefes almada zorlanma gibi semptomlarla yaşarlar. Çocukluk astımının nedenleri çeşitlilik gösterir ve genetik yatkınlık, hava kirliliği, pasif sigara dumanı, ev içi allerjenler, solunum yolu enfeksiyonları ve stres gibi faktörlerle ilişkilidir. Bu karmaşıklık, çocukluk astımının bireyden bireye farklılık gösteren bir seyir izlemesine ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulmasına yol açar (1).

Astım atakları, çocuklarda morbiditenin ve hatta ölümün başlıca sorumlusu olan önemli bir faktördür. Astım atağı, astımlı bir hastada ilerleyen nefes darlığı, öksürük, hırıltı veya göğüste baskı hissi yakınmalarının ortaya çıkması ve bunlara PEF, FEV1 azalması gibi solunum fonksiyon testi (SFT) bozukluklarının eşlik etmesi olarak tanımlanır. Atak tanısı öykü ve fizik muayene bulguları ile konulur [2]. Astımın genel yükü üzerindeki önemi göz önüne alındığında, atakların nedenleri üzerine odaklanılmıştır; Atak tetikleyicileri içerisinde; viral enfeksiyonlar (rhinovirus, influenza, adenovirus, RSV), allerjenler (polen, küf, ev tozu akarları, hamaböceği, evcil hayvan teması), ilaçlar, egzersiz, soğuk hava, gastroözefageal reflü, emosyonel faktörler, çevresel iritanlarla temas (hava kirliliği, sigara) gibi nedenler bulunmaktadır[3].

Hafif-orta atak: Hastanın hâlâ cümleler kurarak konuşabildiği, uzanmak yerine oturmayı tercih ettiği ancak ajite olmadığı, yardımcı solunum kaslarının henüz devreye girmediği, nabzın hızlanarak 100-120 civarında seyrettiği, oksijen saturasyonunun minimal düştüğü (oda havasında %90-95 saturasyon) ve PEF değerinin beklenen ya da kişinin sahip olduğu en iyi değerin yarısının üzerinde olduğu (PEF>%50) ataklardır.

Astım hastaları atakta hızlıca tedavilerine başlamalıdır. Astım hastalarına poliklinik kontrolünde yazılı bir şekilde astım eylem planı verilmesi gerekir. Bu planın içeriğinde;

Astımı günlük olarak nasıl yöneteceğinizi ve semptomların kötüleştiği durumlarda veya bir astım atağında ne yapmanız gerektiğini belirtir (4,5). Genellikle üç bölge içerir: yeşil, sarı ve kırmızı.

Yeşil Bölge: Bu bölge, kişinin astımının kontrol altında olduğu bölgedir. Günlük yönetim talimatlarını içerir, örneğin kontrol edici ilaçların düzenli kullanımını içerir.

Sarı Bölge: Bu bölge dikkatli olunması gerektiğini belirtir ve astım semptomlarının olası bir kötüleşmesini gösterir. Semptomlar kötüleştiğinde yapılması gerekenleri içerir, örneğin acil inhaler kullanımını arttırmak veya ilaç dozlarını ayarlamak.

Kırmızı Bölge: Bu, tehlike bölgesidir ve tıbbi acil durumu gösterir. Semptomlar acil inhaler kullanımıyla düzelmezse ne zaman acil tıbbi yardım alınması gerektiğini net bir şekilde belirtir.

Astım eylem planları genellikle sağlık profesyonelleri ile işbirliği içinde oluşturulur ve bireyin özel ihtiyaçlarına ve tetikleyicilerine uyacak şekilde düzenlenir. Astımı etkili bir şekilde yönetmek için bu planlar önemli bir rol oynar

5 yaş altı astım eylem planında; Semptomlar başladığında; evde ilk basamak olarak kısa etkili beta agonist (SABA) (100 mcg salbutamol) 2-4 puf olarak uygulanmalıdır. Yeterli yanıt alınamaması durumunda 20 dakika aralar ile toplam üç sefer tekrarlanabilir. Birinci saatin sonunda uygulanan bronkodilatör tedaviye yanıt değerlendirilmelidir. Hastanın

semptomları düzelir ise, ilave bir tedaviye gerek yoktur. Ancak ilk iki saatte altı puftan fazla salbutamol gereksinimi olursa veya 24 saatte düzelme olmaz ise dikkatli olunmalıdır.Çocukta hızlı bir kötüye gidiş varsa, bronkodilatatör tedaviye rağmen beklenen rahatlama olmadıysa, bronkodilatatör sonrasında rahatlama periyodları git gide kısalıyorsa ve ilk bir yaş içinde birkaç saat içerisinde tekrarlayan dozlarda bronkodilatatör gereksinimi oluyorsa mutlaka acil tıbbi yardıma başvurmak gerekliliği konusunda aileye bilgi verilmeli

Kaynaklar

1. 2023 Gina Main Report - Global Initiative for asthma. GINA. (2023, August 15). <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>
2. Moorman JE,Akin bami LJ,Bailey CM, et al.National surveillance of asthma:United States,2001–2010. Vital Health Stat 2012;35:1–67. 30
3. Sears MR .Epidemiologyofasthmaexacerbations. J Allergy Clin Immunol 2008;122:662–670.
4. Ulrich, L., & Palacios, S. (2019). Asthma self-management: it’s not one size fits all. Immunology and Allergy Clinics, 39(4), 573-582.
5. Tanı, A., & Rehberi, T. (2020). Türk Toraks Derneği, 172-80.

ÇOCUK HASTADA EVDE ATAK TEDAVİSİ

Doç Dr. Zeynep Şengül Emeksiz

Astım çocukluk çağının en sık rastlanan kronik hastalıklarından biridir. Günümüzde astım gelişimini engelleyebilecek veya uzun vadede doğal seyrini değiştirebilecek herhangi bir müdahale yoktur. Bu nedenle hastalar çeşitli faktörlere bağlı olarak atak yakınmaları yaşayabilirler. Yıllık acil servise başvuran hastaların 1.8 milyonundan fazlası astım atağı nedeniyle gerçekleşmektedir. Aynı zamanda hastane yatışlarına, okul devamsızlığına, ailelerde endişeye ve tedavi giderlerinde artışa neden olmaktadır.

Astım atağı, astımlı bir hastada ilerleyen nefes darlığı, öksürük, hışıltı veya göğüste baskı hissi yakınmalarının ortaya çıkması ve bunlara PEF, FEV1 azalması gibi solunum fonksiyon testi (SFT) bozukluklarının eşlik etmesi olarak tanımlanır. Atak tanısı öykü ve fizik muayene bulguları ile konulur.

Astım atağı tetikleyici faktörlerle karşılaşma sonrasında dakikalar içinde ortaya çıkabileceği gibi, koruyucu anti-inflamatuar tedavinin uygunsuz veya yetersiz kullanılması sonucunda saatler, günler içinde de gelişebilir. Bir grup hastada akut olarak ve bilinen risk faktörlerine maruz kalmadan da atak meydana gelebilir. Atak astımın ilk prezentasyonu olabilir. Astım atakları hafiften, hayatı tehdit edecek şiddette farklı klinik ağırlıkta ortaya çıkabilir. Hafif bulguları olan veya iyi kontrollü hastalarında şiddetli atak geçirebileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca özellikle küçük çocuklarda astım atağı ile karışabilecek alternatif tanılar (yabancı cisim aspirasyonu, konjenital kalp hastalıkları, kistik fibrosis, gastroözefageal reflü...) , daha büyük çocuklarda panik atak, hiperventilasyon sendromları, vokal kord disfonksiyonu gibi durumlar her zaman düşünülmelidir.

Atak tetikleyicileri içerisinde; viral infeksiyonlar (rhinovirus, influenza, adenovirus, RSV), alerjenler (polen, küf, ev tozu akarları,hamaböceği, evcil hayvan teması), ilaçlar, egzersiz, soğuk hava, gastroözefageal reflü, emosyonel faktörler, çevresel iritanlarla temas (hava kirliliği, sigara) gibi nedenler sayılabilir.

Tüm hastalara; hastalıkları hakkında bilgi vermek, kontrol edici ve kurtarıcı ilaçlarının kullanım farklılıklarını anlatmak, inhaler cihazları doğru kullanmasını sağlamak, atak bulgularını öğretmek ve atak anında yapılması gerekenleri içeren yazılı tedavi planının uygulanması konusunda desteklemek gerekmektedir.

İdeal bir astım eylem planı; hastaların astımının kötüleştiğini anlayacağı şekilde acil durum bulgularını ve bu durumda ne yapması gerektiğini içermelidir. Hastanın halihazırda kullandığı kontrol edici ve kurtarıcı ilaçları dozları ile birlikte kayıt edilmelidir. Rahatlatıcı ilacın ne zaman ve nasıl kullanılacağı, kontrol edici ilaçların nasıl arttırılacağı ve hangi durumlar varlığında acil sağlık hizmetine başvurması gerektiği eylem planında yer almalıdır.

Beş yaşın altında ve üstündeki çocukların anatomik ve fizyolojik özelliklerindeki farklılıklar sebebiyle hem idame hemde atak tedavileri farklılık göstermektedir. Atak anında yapılması gerekenlerle ilgili tedavi planı yaparken hastaların yaşına uygun değerlendirme yapılmalıdır.

Beş yaşın altındaki çocuklarda evde astım atak tedavi uygulama basamakları

Beş yaşın altındaki çocuklarda; solunum yolu enfeksiyonu semptomlarının başlaması, hırıltıda ve nefes darlığında akut veya subakut artış, özellikle çocuk uyurken öksürüğün artması, egzersiz toleransının azalması, beslenme dahil günlük aktivitelerin bozulması, rahatlatıcı ilaçlara zayıf yanıt atağın erken belirtileri içerisinde sayılabilir.

Semptomlar başladığında; evde ilk basamak olarak kısa etkili beta agonist (SABA) (100 mcg salbutamol) 2-4 puf olarak uygulanmalıdır. Yeterli yanıt alınamaması durumunda 20 dakika aralar ile toplam üç sefer tekrarlanabilir. Birinci saatin sonunda uygulanan bronkodilatör tedaviye yanıt değerlendirilmelidir. Hastanın semptomları düzelir ise, ilave bir tedaviye gerek yoktur. Ancak ilk iki saatte altı puftan fazla salbutamol gereksinimi olursa veya 24 saatte düzelme olmaz ise dikkatli olunmalıdır.

Çocukta hızlı bir kötüye gidiş varsa, bronkodilatör tedaviye rağmen beklenen rahatlama olmadıysa, bronkodilatör sonrasında rahatlama periyodları git gide kısalıyorsa ve ilk bir yaş içinde birkaç saat içerisinde tekrarlayan dozlarda bronkodilatör gereksinimi oluyorsa mutlaka acil tıbbi yardıma başvurmak gerekliliği konusunda aileye bilgi verilmelidir.

Bazı ülkelerde bakım veren tarafından atak tedavisinde oral kortikosteroid tedavisi başlanması şeklinde uygulamalar yer almakla birlikte bu veriyi destekleyen kanıtlar çok zayıftır. Yüksek doz inhaler kortikosteroid uygulamasını öneren yayınlar olmakla birlikte sürekli ve uygun olmayan uygulamalar yan etki riski taşır. Yalnızca sağlık hizmeti verenlerin gerekli gördüğü durumlarda düşünülmelidir.

Beş yaşın üzerindeki çocuklarda evde astım atak tedavi uygulama basamakları

Hastaların elinde kendisine özel hazırlanmış, semptomlarını, kişisel en iyi PEF değerini ya da beklenen en iyi PEF değerini içeren "yazılı bir eylem planı" olmalıdır. Hasta ya da çocuk hastalar için hasta yakını bu yazılı eylem planları sayesinde semptom kötüleşmesini ve hafif atakları evde kolayca tanıyabilir ve ilk tedavisini uygulayabilir.

Beş yaş altında olduğu gibi, beş yaş üzerindeki hastalarda da akut astım atağı solunum sıkıntısı, öksürük, hışıltı, akciğer fonksiyonlarında ilerleyici bozulma ile seyretmektedir. Ancak tedavide ve izlemde bazı farklılıklar bulunmaktadır. Hastanın kullanmakta olduğu kurtarıcı (SABA, Düşük doz IKS/formeterol) ve kontrol edici ilacı kısa süreli (1-2 hafta) arttırılır(formeterol maksimum 72 mcg/gün). Kurtarıcı ilaç verilmesi ve kontrol edici ilacın doz artımına rağmen şikayetleri düzelmeyen, hızla kötüleşen , ani ve şiddetli atak varlığında hastalarda kısa süreli sistemik steroidler olası yan etkiler göz önüne alınarak değerlendirilmelidir.

Hasta tarafından yönetilen bir atak tedavisinden sonra mümkünse hastalar 1-2 hafta içinde takip altında oldukları hekimleri tarafından semptom kontrolü ve risk faktörleri yönünden değerlendirilmeli, yazılı eylem planı, inhaler tekniği ve tedaviye uyum kontrol edilmelidir. Bu değerlendirmede eğer atağın kontrol altına alınamamış bir astım sonucu ortaya çıktığı düşünülürse, kullandığı tedavi, inhaler teknik, komorbiditeler gözden geçirilmeli ve tedavide bir üst basamağa çıkılması açısından değerlendirilmelidir. Kontrol ile ilgili şüphe yoksa alevlenmeden 2-4 hafta sonra idame tedavisinde önceki dozuna inilir.

Hastanın almakta olduğu TEDAVİ	ASTIM KÖTÜLEŞMESİNDE KISA SÜRELİ DEĞİŞİKLİK (1-2 HAFTA)	KANIT DÜZEYİ	ÖNERİ DÜZEYİ
İnhale SABA/her SABA kullanımında İKS	Orta doz İKS yi düzenli başla	A	Güçlü
	SABA kullanım sıklığını arttır	A	Güçlü
	ÖDİ için spacer ekle	A	Güçlü
Gereğinde İKS/formoterol kullanımı	Orta doz İKS/formoterol tedaviyi idamede kullan	D	Güçlü
	Kurtarıcı olarak ihtiyaca göre artır (maksimum 72 mcg/gün formoterol)	A	Güçlü
Kurtarıcı ve idame İKS/formoterol*	İKS/formoterol idame olarak devam et	A	Güçlü
	Rahatlatici olarak ihtiyaca göre artır (günde maksimum 72 mcg/gün formoterol olacak şekilde)	A	Güçlü
Düzenli İKS, gereğinde SABA	İKS'yi en az iki kat (maksimum 4 kat) artır Yüksek doza çıkmayı düşün (maksimum 2000 mcg BDP/gün/ eşdeğeri)	B	Güçlü
Düzenli İKS/formoterol, gereğinde SABA	İKS/formoterol dört katına çık (maksimum toplam 72 mcg/gün formoterol)	B	Güçlü
Düzenli İKS/diğer LABA, gereğinde SABA	İKS/diğer LABA yüksek doza çık veya Ek İKS düşün (maksimum 2000 mcg BDP/gün / eşdeğeri)	D	Orta
ORAL KORTİKOSTEROİD EKLE VE HEKİMİNİ ARA			
OKS (prednizolon 40-50 mg/gün ya da eşdeğeri)	Ağır atak durumunda (PEF/FEV ₁ < %60 beklenenin ya da kişisel en iyi değer) veya 48 saat içinde tedaviye yanıt yoksa OKS ekle	A	Güçlü
	40-50 mg/gün prednizolon ya da eşdeğeri 5-7 gün	D	Güçlü
	İki haftadan kısa süreli kullanımlarda azaltarak kesmeye gerek yok	B	Güçlü

* Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020 Güncellemesi

ÇOCUK HASTADA HASTANEDE ATAK TEDAVİSİ

Dr. Özge Yılmaz Topal

Olgu1: 12 yaş kız hasta / Ankara

Şikayet: Öksürük, nefes darlığı

Hikaye: Hastanın son 3 gündür olan kuru vasıfta, eforla ve gece yatarken artışın eşlik ettiği öksürükleri vardı. Hastanın elinde olan evde astım eylem planı yönergelerine göre salbutamol tedavisi vermesine rağmen, öksürüklerinin artması, hışıltısının olması, konuşmakta zorlanması sebebiyle tarafımıza başvurdu.

Hastanın öyküsünden astım semptomlarının ve tanısının 4 yaşından beri var olduğu, alerjik rinit semptomlarının da eşlik ettiği öğrenildi. Onun dışında reflü, kardiyak problemler gibi başka komorbid hastalıklar eşlik etmiyordu.

Hastanın 1 ay önce kliniğimizde yapılan rutin kontrolleri sırasında, önceden önerilmiş olan Budesonid 160 mcg/ Formoterol 4,5 mcg tedavisini aksattığı ve düzensiz kullanımlarının olduğu öğrenilmiş ve hastaya ilaçlarını düzenli kullanması gerekliliği anlatılmıştı. Hastanın yapılmış olan laboratuvar testlerinde IgG:1000 mg/dl IgM: 112 mg/dl IgA: 120 mg/dl; absolu eozinofil sayısı:200/µl; Total ıgE: 700 IU/ml; deri prik testinde ise D. pteronyssinus: (4*4) D. farinea: (5*5), Kedi: (8*8) mm olarak ölçülmüştü. Bakılan kedi spesifik IgE: 36 kU/lt idi. Kedi ve ev tozu akarı atopisi var olan hastanın atak başlamadan önce kedi olan bir eve misafirlğe gittiği öğrenildi. Atağının başlaması ile birlikte evde Salbutamol tedavisine ek olarak 2 gündür de Budesonid/ Formoterol 2*160 mcg şeklinde uyguladığı öğrenildi.

Hastanın özgeçmişinde prenatal ve natal öyküsünde özellik yoktu. Soygeçmişinde ise ailede anne ve babada alerjik rinit semptomları olduğu öğrenildi.

Fizik muayene: Vital bulguları vücut sıcaklığı: 36,7 °C, oksijen saturasyonu (sa O2):%88; kalp hızı:125/dak, solunum sayısı 38/dak idi. Hasta bilinci açık, koopere-oryante görünümde idi; ancak ajite görünümü ve konuşmakta zorlanması dikkat çekiyordu. Solunum sistemi muayenesinde her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyordu; ancak bilateral ronküsleri olup, ekspirasyonu belirgin uzundu ve interkostal ve suprasternal retraksiyonları mevcuttu.

Tedavi ve İzlem: Hastaya geri solumasız rezervuarlı maske ile oksijen tedavisi başlandı. 2,5 mg Salbutamol ve 250 mcg İpratropium bromid nebul 1 saat içinde 20 dakika ara ile 3 kere verildi. Geri solumasız rezervuarlı maske ile hastanın sa O2 düzeyi %94 olarak ölçüldü. Hastanın salbutamol tedavisi sonrasındaki değerlendirmesinde solunum bulguları devam etmesi üzerine astım atağındaki hasta yakından izlem ve tedavi amaçlı hastaneye yatırıldı. Hastaya sistemik steroid tedavisi 1mg/kg/gün Metilprednisolon başlandı. Maske ile düzenli oksijen tedavisi almaya devam eden hastanın düzenli solunum sistemi muayenesi yapılarak Salbutamol nebul tedavisine ihtiyaca göre devam edildi. İpratropium bromid 4*250 mcg nebulize olarak hastaya uygulanmaya devam edildi. Oksijen alırken ölçülen sa O2 ölçümü %95 idi. Ayrıca ağır şiddette atak olması, hastanın takibinde düzenli tedavilere rağmen yeterli yanıt alınamaması, solunum bulgularında gerileme görülmemesi sebebiyle hastaya iv Magnezyum sülfat 40 mg/kg (maksimum 2 gr olacak şekilde) dozu ile 30 dakikada infuzyon şeklinde başlandı.

Oksijen almadan O2 saturasyon ölçümü 97 olan, salbutamol ihtiyacı gerileyen hastanın 7. gün taburculuğuna karar verildi. Hastaya almakta olduğu Budesonid 160 mcg/Formoterol 4,5 mcg tedavisini düzenli bir şekilde kullanması gerektiği konusunda gerekli uyarılarda bulunuldu. Hastaya olası acil durumlar hakkında bilgi verilerek taburculuktan 72 saat sonra ayaktan poliklinik kontrolüne çağırıldı.

Tetikleyicilerle karşılaşma ve kullanılan antiinflamatuvar tedavinin yetersiz kalması astım atağını tetikleyen nedenler

içerisindedir. "Ağır astım atağı" huzursuz, ajite hastanın ancak kelimeler ile konuşabildiği ve ortopedik durumda olduğu, solunum sayısı $>30/\text{dak}$, kalp hızı $>120/\text{dak}$, oda havasında $\text{sa O}_2 > \%90$, PEF'in beklenen ya da kişinin geçmişteki en iyi değerinin $\leq \%50$ 'si olduğu ataklardır. Ağır astım atağında arteriyel $\text{sa O}_2 \%93-95$ (çocuklarda $\%94-98$) olacak şekilde maske veya nazal kanül ile oksijen verilmelidir. İnhalasyon kısa etkili beta agonist tedavisi sık aralıklarla başlanmalıdır. Atağın düzelmesini hızlandırdığı ve relapsları engellediği için ağır astım ataklarında sistemik steroid tedavisi önerilmektedir. Ayrıca intravenöz magnezyum sülfat tedavisinin astım ataklarında rutin kullanımı önerilmemekle birlikte, 20 dakikadan uzun sürede maksimum 2 gr olacak şekilde tek sefer yapılan infüzyonun, başvuru anında FEV1 değeri beklenen değer $< \%25-30$ 'u, ilk tedaviye yanıt vermeyen ve persistan hipoksemisi olan hastalarda hastane yatışlarını azalttığı görülmüştür.

ÇOCUKTA ATAK ŞİDDETİNE GÖRE HASTANEDE TEDAVİ

Dr. Burcu T. Köksal

Astım atağı, astımlı bir hastada ilerleyen nefes darlığı, öksürük, hırıltı veya göğüste baskı hissi yakınmalarının ortaya çıkması, buna PEF, FEV1 azalması gibi solunum fonksiyon testi bozukluklarının eşlik etmesi ve klinik, fonksiyonel düzelleme için sistemik steroid gerekmesi olarak tanımlanır. Beş yaşından küçük çocuklarda astım atağının bulguları semptomlarda artış; özellikle gece artan öksürük veya egzersiz toleransında azalma, beslenmede bozulma gibi günlük etkinliklerde kısıtlanma ve kısa etkili beta2 agonist (SABA) ihtiyacında artıştır.

Hasta hastaneye başvurduğunda astım atak şiddeti belirlenerek hastanın yaşı da göz önünde tutularak tedaviler planlanmalıdır. Akut dispne ve vizing nedeni olabilecek diğer ek hastalıklar açısından mutlaka iyi bir ayırıcı tanı yapılmalıdır. Anafilaksi ihtimali gözden geçirilmelidir.

Hızlı bir şekilde kısa öykü alınırken aynı anda tedaviye başlanmalıdır. Oksijen saturasyon (SpO2) düzeyi, yardımcı kasların solunuma katılması, yaşa göre solunum sayısı ve nabız, siyanoz varlığı, bilinç düzeyi, hışıltı şiddetine göre alevlenmenin şiddet derecesi belirlenmelidir.

Alevlenmenin şiddetini değerlendirirken hızlıca aracı tüp ile SABA (ilk bir saat içinde 20 dakika aralar ile ≤ 5 yaş salbutamol 100 mcg/puf, 2-6 puf; ≥ 6 yaş 4-10 puf) ve oksijen (SpO2 %94-98 seviyesinde tutacak şekilde) başlanır. Hipoksemi varlığında kontrollü oksijen tedavisine devam edilir. Doz sayısı ve sıklığı hastanın ilk 1-2 saat içinde tedaviye verdiği yanıtla göre ayarlanır. Eğer semptomlar devam ederse veya tekrarlırsa saatte bir 2-3 puf daha verilir. 3-4 saat içinde salbutamol ihtiyacı >10 puf ise hastane yatırılarak izlenmelidir. Acil serviste/hastanede ağır ataklarda oksijen ile birlikte SABA (2,5 mg salbutamol veya eşdeğeri, 3mL steril normal salin ile sulandırılarak) oksijen kaynağı ile veya varsa oksijen kaynağı ile çalışan bir nebulizatör ile verilmelidir.

Hasta kötüleşiyorsa, ağır ataktaysa ya da başvurudan önce kontrol edici ve kurtarıcı tedavisini kendisi artırmış olmasına rağmen kötüleşerek başvurmuşsa oral kortikosteroid (OKS) tedavisi hemen başlanmalıdır. Şiddetli alevlenmelerde oral prednizolon/metilprednizolon (1-2 mg/kg maks. 20 mg <2 yaş; 30 mg 2-5 yaş) veya eş değeri veya oral/parenteral metilprednizolon (ilk gün için 1 mg/kg 6 saate bir) uygulanır. Çocuklarda 3-5 gün OKS yeterli olmaktadır.

Orta-ağır şiddetteki ataklarda veya ilk doz salbutamole yeterli yanıt vermeyenlerde tedaviye ipratropium bromid 1 saat boyunca (aracı tüp ile 80 mcg 2-4 puf veya nebulizatör ile 250 mcg), 20 dakika ara ile 3 kez eklenebilir. Ağır atakta olan ve ≥ 2 yaş çocukta, nebulize izotonik magnezyum sülfat (150mg) 3 doz olarak ilk 1 saatte önerilmektedir, ancak ülkemizde bulunmamaktadır. Ağır atakta başlangıç tedavilerine yanıt alamadıysa intravenöz magnezyum sülfat, tek doz (40-50mg/kg, maksimum 2gr) yavaş infüzyon (20-60 dak.) olarak ve yan etkiler açısından moniterize ederek verilebilir. Ağır astım alevlenmelerinde rutin IV SABA kullanımını destekleyen kanıt yoktur. İnhalasyon mümkün değilse IV bolus terbutalin (2 mcg/kg, >5 dakika infüzyon sonrasında 5 mcg/kg/sa) verilebilir.

Astım atağındaki hasta yakından izlenmeli, ilk tedavilere verdiği yanıtla göre tedavilerinin nasıl devam edileceği planlanmalı, tedaviye yanıt yeterli değilse yatırılarak takip edilmelidir. Oksijen ve SABA verilmeden önce SpO2 <92 olması yüksek morbidite ve olası hastane yatışı gerekliliğini gösterir. Solunum durması veya solunumun durmaya yakın olması, evde veya birinci basamakta tedavi ve gözlemin yapılamayacağına yönelik izlenim, oral kortikosteroid verilmesine rağmen ağır atak belirti ve bulgularının 48 saat içinde tekrarlaması, iki yaş altında çocuklarda evde bakım koşullarının uygun olmamasından şüphe duyulması hastaneye yatış endikasyonlarıdır. Hastanın ilk başvurusunda veya hastanede izlemi sırasında ağır ve yaşamı tehdit eden atak varlığında, semptomlarının kötüleşmesi durumunda yoğun bakıma yatış açısından değerlendirilmelidir.

Referanslar

1. Çelik EG, editors. Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020 Güncellemesi. Ankara: BULUŞ Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri San. Tic.; 2020.
2. GINA. Global strategy for asthma management and prevention 2023. Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports/>

ERİŞKİN HASTADA HASTANEDE ATAK TEDAVİSİ BİR OLGU İLE

Dr. Leyla ÇEVİRME
ADANA ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ASTHMA FLARE-UPS (EXACERBATIONS)

A flare-up or exacerbation is an acute or sub-acute worsening in symptoms and lung function from the patient's usual status; occasionally it may be the initial presentation of asthma.

For discussion with patients, the word 'flare-up' is preferred. 'Episodes', 'attacks' and 'acute severe asthma' are often used in medical literature, but they have variable meanings, particularly for patients.

The management of worsening asthma and exacerbations should be considered as a continuum, from self-management by the patient with a written asthma action plan, through to management of more severe symptoms in primary care, the ED and in hospital.

Astım Atağı ile Karşılanabilecek Acil Klinik Durumlar

- Akut epiglottitis
- Vokal kord disfonksiyonu (adolesan ve erişkinlerde)
- Yabancı cisim aspirasyonu
- Akut bronşit, bronşiolit
- Pnömoni
- Pulmoner ödem
- Pulmoner emboli
- KOAH, bronşektazi gibi kronik solunum yolu hastalıklarının alevlenmesi
- Sol kalp yetmezliği
- Hiperventilasyon sendromu

Öykü

- İlkokul zamanından beri, sadece bahar aylarında olan gece öksürükleri
- Aynı yaşlarda başlayan hapsirik, burunda kaşıntı, vücutta kaşıntı atakları
- Nazal polip veya sinüs cerrahisi/girişimi yok
- Çocukluktan beri genelde iyi seyreden, aralıklı ilaç kullanmayı gerektiren astımı var
- Son 2 yıldır astımda kötüleşme tarif ediyor
- 03/02/2023'de kliniğimizde Omalizumab başlanmış ve takipte

ASTİM

What is asthma? Asthma causes respiratory symptoms such as wheezing, shortness of breath, chest tightness and cough that vary over time, including in their frequency and intensity. These symptoms are associated with variable expiratory airflow limitation, i.e. difficulty breathing air out of the lungs due to bronchoconstriction (airway narrowing), airway wall thickening, and increased mucus. Some variation in airflow can also occur in people without asthma, but it is greater in untreated asthma. There are different types of asthma (also called phenotypes), and different underlying disease processes.

- Astım atağı, astımlı bir hastada ilerleyen nefes darlığı, öksürük, hırıltı veya göğüs baskı hissi yakınmalarının ortaya çıkışı, buna PEF, FEV1 azalması gibi solunum fonksiyon testi bozulmalarının eşlik etmesi ve klinik fonksiyonel düzelmeye için sistemik steroid gerekmesi olarak tanımlanır.
- Atak: astımlı hastalarda akut olarak ya da saatler, günler içerisinde subakut olarak gelişebileceği gibi daha önceden astım tanısı almamış bir kişide akut olarak da ortaya çıkabilir. Semptomların aniden ortaya çıkışı daha çok "atak" olarak tanımlanırken, kronik zayıf astım kontrolü zemininde var olan semptomların günler içerisindeki ilerleyici bozulmaları için de "atak" tanımı da kullanılabilir.
- Astım kontrolündeki geçici bozulmalar astım atakları ile karıştırılmamalıdır. Hafif atakların astım kontrolündeki geçici bozulmalardan ayrılmasındaki tanımlama gücünü nedeniyle en güncel uluslararası astım tanı ve tedavi rehberi olan GINA'da 2014 yılından itibaren hafif atak tanımı kaldırılmış (semptomlarda artış olduğu dönemde sorulan sorulara uzun cümlelerle yanıt verebilen, sırt üstü yatabilen, oksijen saturasyonunun >95 üzerinde olduğu, PEF değerinin beklenen/kişisel en iyi değerinin >80 olduğu klinik durum), onun yerine orta atak belirtisi ve bulgularının olduğu hafif-orta atak tanımı kullanılmaya başlanmıştır (1).

Hasta: V.S.

- 44 yaşında kadın hasta
- Evli 2 çocuk sahibi
- BMI: 35.4

Özgeçmiş: 7 Aylıkken Bronşit geçirme, 13 yıldır hipotroidi nedeniyle levotiron kullanmakta, insülin direnci var

Soygeçmiş: Annede astım, baba akciğer kanserinden vefat etmiş

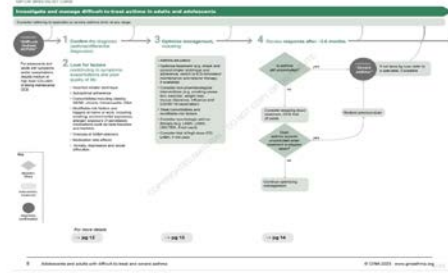
Öykü -2

- Şehir merkezinde büyümüş
- Bahçeli bir evde yaşamış
- Bahçede tavuk ve keçi besleniyormuş
- 2 normal doğum var ve gebelik süreci astım açısından kötü geçmemiş
- 25 yıl yarım paket/gün sigara öyküsü var
- Meslek, 10 yıldır anaokulunda çalışıyor öncesinde ev hanımı

Öykü -3

- Hasta Şubat 2023'de kliniğimize başvurduğunda son 2 yıldır sık acil başvurusu ve OKS kullanımı vardı
- Son 1 yıllık geriye dönük kayıtlarına ulaşıldığında hemen her ay acil servis başvurusu olduğu
- 2-3 ayda bir OKS reçete edildiği izlendi
- Hasta sistematiik olarak değerlendirilip biyolojik ajan ihtiyacı olup olmadığına karar verilmesi planlandı

Biyolojik ajan için değerlendirilmesi

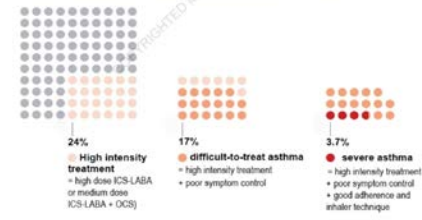


Hastanın inhaler tedavi başlamasından önce ve sonrasında Tedaviye ne zaman geçildiği	Kullanıldığı inhaler cihazın ne zaman ve ne kadar kullanıldığı değerlendirildi. Mediyasyon kullanımı, eylem ve azaltıcılar kontrol edildi. Tedavinin olumsuz etkileri, alerjik reaksiyonlar ve komplikasyonları hakkında hasta ile görüşüldü.
Astımın tedaviye yanıtı değerlendirildi ve hastanın	İnhalerlerin kullanımı, eylem ve azaltıcıların kullanımı değerlendirildi. • İlaçların kullanımı değerlendirildi. • 2-3 hafta sonra tedaviye yanıt değerlendirildi. • Hastanın tedaviye yanıtı değerlendirildi. • Hastanın tedaviye yanıtı değerlendirildi. • Hastanın tedaviye yanıtı değerlendirildi.
Fiziksel kontrolün değerlendirilmesi ve diğer alerjik reaksiyonların değerlendirilmesi için yapılan	Klinik tablo kontrol edilerek hastanın tedavi etkililiği değerlendirildi. • Hastanın tedaviye yanıtı değerlendirildi. • Hastanın tedaviye yanıtı değerlendirildi. • Hastanın tedaviye yanıtı değerlendirildi.
Hastanın tedaviye yanıtının değerlendirilmesi için	Hasta tedavisinde kullanılan ilaçların değerlendirildi. • Hastanın tedaviye yanıtı değerlendirildi. • Hastanın tedaviye yanıtı değerlendirildi. • Hastanın tedaviye yanıtı değerlendirildi.
Bir sonraki tedavi için hastanın değerlendirilmesi için	2-3 ayda bir kullanımı, 4-6 kez kullanımı değerlendirildi. • Hastanın tedaviye yanıtı değerlendirildi. • Hastanın tedaviye yanıtı değerlendirildi. • Hastanın tedaviye yanıtı değerlendirildi.

PREVALENCE: HOW MANY PEOPLE HAVE SEVERE ASTHMA?

A study in the Netherlands estimated that around 3.7% of asthma patients have severe asthma, based on the number of patients prescribed high-dose ICS-LABA, or medium or high-dose ICS-LABA plus long-term OCS, who had poor symptom control (by Asthma Control Questionnaire) and had good adherence and inhaler technique (Box 3-15).²⁸¹

Box 3-15. What proportion of adults have difficult-to-treat or severe asthma?



See list of abbreviations (p. 55). Data from the Netherlands, reported by Hekking et al (2015)²⁸¹

Hasta

- Hasta kliniğe geldiğinde; 500 mcg flutikazon+formoterol kombinasyonu,
- 2x1 montelukast+levosetirizin, 1x1 kullanmakta ve son 20 gün önce oks kullanma öyküsü vardı
- SFT, akciğer görüntülemesi, AKT yapıldı
- Inhaler tekniği kontrol edildi
- Fizik muayenesi yapıldı (bilateral tüm zonlarda yaygın ronküs)
- Tedaviye LAMA eklendi (Tiotroplum 18 mcg 1x1)
- AKT: 13
- Kontrolde AKT: 15 ve tekrar acil başvurusu olması üzerine tedavisi Formoterol+budesonid 2x2 düzenli ve lüzum halinde+ LAMA+ LTRA+ levosetirizin+ nasal steroid olarak devam edildi
- Sonuçlarla birlikte biyolojik ajan başlanması planlandı

sft 1

pa veya bt ve eski bt

Hasta

Hastanın görüldüğü andaki alerjik değerlendirmesi;

- Müstakil bahçeli bir evde oturmakta, Ev 35 yıllık
- Evde aşkar küf ve rutubet yokmuş ??
- Evde saklı bitkileri var
- Bahçede kediler var ancak temasla yakınına artışı yok

Hasta

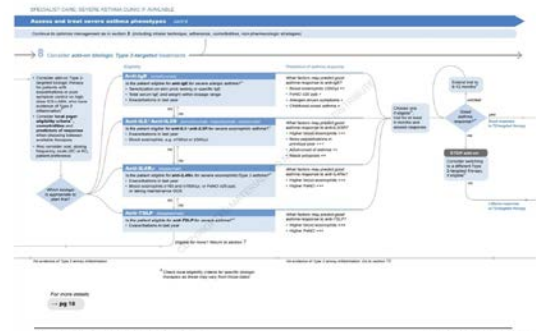
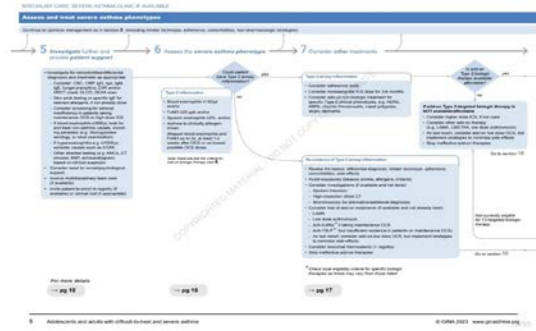
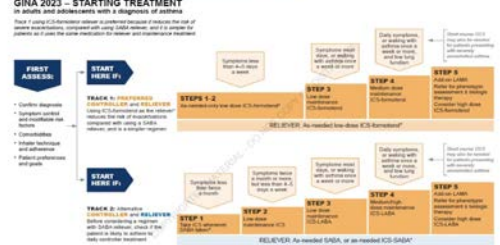
- Total iğ: 746
- MES: 200-430 arasında
- Deri prik testi: Der f: 8x9, Der p: 7x7 ve mik küf karşımı: 6x5 ölçüldü
- Mix küf spesifik iğE: 1,41 şeklinde laboratuvar bulguları vardı.

Hasta

Komorbiditeler:

- Aktif sigara içmekte, bırakması önerildi
- GÖR ve endoskopik tanıli gastrit var (sık oks ???)
- Dexa: osteopeni yok
- Horlama, tanıklı apne ve GAUH yok
- BMI: 35.1

Box 3-7. Selecting initial treatment in adults and adolescents with a diagnosis of asthma



Hasta

- Hastaya 03/02/2023 tarihinde değerlendirmelerle birlikte Omalizumab dozda başlandı
- İlk kontrolde AKT: 20 acil başvurusu yok, OKS ihtiyacı yok, Rinit bulguları kontrol altında
- Ekim 2023 Omalizumab dozunu almak üzere geldi.

Hasta

- Hasta görüldüğünde:
 - 2 haftadır olan öksürük,geniz akıntısı ve nefes darlığı artışı
 - İKS+LABA ilacını sık kullanım ihtiyacı (10 kere)
 - 2 gün işe gidememe
 - FM: bilateral yaygın ronküs ve Wheezing
 - AKT: 12

Hasta

- Pa akciğer garfisi, SFT ve rutinler çalışıldı
- Biyokimyasal parametrelerde anormallik yoktu
- CRP: 12, Eos: 200 WBC: 9300 ldi
- Vital bulguları: TA: 112/60 mmHg, Ateş: 36.4 santigrat °C, nabıs: 108, DSS: 26 ve O₂ saturasyonu: % 93 idi
- Rahatlıkla cümleler kurabiliyor ve çoğunlukla düz yatabiliyordu
- Ajiye değildi

Tablo 6.4. Acil Serviste/hastanede astım atakna yaklaşım (2,11, 12)

Değerlendirme	• HIZLI BİR ANAMNEZ VE FİZİK MUAYENE SONRASI TEDAVİYE HEMEN BAŞLA
Öykü	• Atak başlangıç, anamnez ve bilginiz varsa not ediniz! • Astım semptomlarının ciddiyeti (egzersiz kısıtlaması ve sıkı kalite vb.) • Anafilakoid semptomları varlığı • Astım başlangıç (özellikle akut risk faktörleri) • Kullanılmakta olduğuna göre kontrol edici ve bastırıcı ilaçların dozları ve ebatları, ilaç sistemi, doz ayrıntıları ve alınmakta olduğuna tedavileri yazınız!
Fizik muayene	• Atakın şiddeti ile ilgili vital bulguları (özellikle durumun, vital cisim, kalp atım hızı, solunum sayısı, kan basıncı, ekspiratuar kaza kullanımı vb.) değerlendiriniz. • Kompleks durumları (anafilaksi, peritonisi, pulmoner tıkanıklık vb.) ayırt et. • Akut nefes darlığı şiddetini belirleyin (daha yorulmuş, sık hava yolu distansiyonu, pulmoner emboli, yuhano cium vb.) yordanan arayın.
Okült ölçümler	• PEF veya FEV1: Mümkünse tedaviyi gerçekleştirmeden tedavi öncesi değeri kaydedin, ilk 1 saatte monitörize et, daha değeri değerlendirin kaydedin. • Okült saturasyonu: Nüfus okültürüne ile monitörize edilmeli. • Hasta ajiye: göğüs ağrısı veya halsizlik vb. • SO₂: % 92 ise hastayıy alma kriteri. • SO₂: % 90 ise ajiye tedavisi ihtiyacı gösterir. • AKG: rutin değerlendirin. • PEF/FEV1: % 50 veya bağlanıp tedavisi sağlanan hasta kontrolüyle ARG bul. • AKG/ÖZÜR GRAPHS: Kompleks durumlar ve alternatif tedaviler için bilginiz varsa atakna yazınız.

atak sft ve pa ekle

Tablo 6.1. Semptom ve bulgulara göre atak şiddetinin belirlenmesi (4)

	Hafif-Orta Atak	Ağır Atak	Yaşamı Tehdit Eden Atak
Hasta Pozisyonu	Yatmaksızın oturmayı tercih eder	Öne eğilmiş şekilde oturmayı tercih eder	Öne eğilmiş şekilde oturmayı tercih eder
	Ajite değildir	Ajitedir	Uykuya meyil, konfüzyon
Konuşma	Kısa cümleler kurabilir	Kelime kelime konuşur	Konuşamaz
Solumun sayısı	Solumun sayısı artmıştır (Fakat <30/dk)	>30/dk	>30/dk
			Solumun için eforun yetersizliği, beklentik ve solumun yetersizliğine göyç
Kalp hızı	100-120 atım/dk	>120 atım/dk	>120 atım/dk
			Hipotansiyon, aritmi, bradikardi
Oksijen saturasyonu	%90-95	<%90	<%90
			Siyanoz
Okültasyon	Wheezing	Wheezing	Sesiz akciğer
PEF	PEF (Beklenen/kişisel en iyi değerin) >%50	PEF (Beklenen/kişisel en iyi değerin) <%50	PEF yapılabilecek performansı yoktur

PEF: Peak Expiratory Flow

Tablo 4.2. Atak gelişimi için risk faktörleri (1)

Tanı anında, izlemde ve özellikle atak geçiren hastalarda düzenli olarak risk faktörleri değerlendirilmelidir.

1) Astım semptomlarının kontrolsüz olması astım atağı için önemli bir risk faktörüdür

2) Astım atağı için düzeltilebilir olası risk faktörleri

(Hastanın semptomları minimal dahi olsa aşağıdaki faktörlerin bulunması atak için oluşturmaz)

- Yüksek doz kortikosteroid ilaç kullanıyor olması (Ayda≥1kutu)
- Yeterli inhaler kortikosteroid kullanımı (Reçete edilmiş olması, hasta uyumsuzluğu ve inhalasyon tekniğinin iyi olmaması)
- FEV1'in düşük olması (<%60) veya yüksek reverzibilite varlığı
- Komorbiditeler (Obesite, GÖRH, rinosinüzit, besin alerjisi, psikiyatrik-sosyoekonomik sorunlar)
- Aktif veya pasif sigara içiciliği, hava kirliliği maruziyeti
- Duyarlı hastalarda alerjen maruziyeti
- Gebelik
- Kanı/balgam ezozinofilisi; soluk havasında artmış FeNO*

Bunlardan herhangi birine sahip olmak o an için astım semptomları olmayan bir hastada bile astım atağı riskini artırır.

3) Astım atağı için diğer bağımsız majör risk faktörleri

- Astım atağı nedeniyle entübasyon veya yoğun bakıma yatışı öyküsü
- Son 1 yılda ≥1 ağır atak varlığı

*Inhaler kortikosteroid kullanan erişkin hastalar için

Common exacerbation triggers include:

- Viral respiratory infections, ⁶²⁹ e.g. rhinovirus, influenza, adenovirus, pertussis, respiratory syncytial virus
- Allergen exposure e.g., grass pollen, ⁶³⁰ soybean dust, ⁶³¹ fungal spores
- Food allergy ⁶²⁵
- Outdoor air pollution ^{11,112,632}
- Seasonal changes and/or returning to school in fall (autumn) ⁶³³
- Poor adherence with ICS ⁶³⁴
- Epidemics of severe asthma exacerbations may occur suddenly, putting high pressure on local health system responses. Such epidemics have been reported in association with springtime thunderstorms and either rye grass pollen or fungal spores, ⁶³⁵ and with environmental exposure to soy bean dust. ⁶³¹

Atak risk faktörleri

- Hastanın GÖR ve gastriti vardı
- Sigara içmeye devam ediyordu
- Muhtemel iç ortam alerjen maruziyeti artmıştı (kreş çalışını)
- Bu sene maske takmadığını ifade etti

Astım Atağının Tetikleyen Nedenler

1. Tetikleyicilerle karşılaşma.

2. Kullanılan antiinflamatuar tedavinin yetersiz kalması.

- Tetikleyiciler olarak; alerjenler, mevsiki faktörler, ilaçlar gibi kişiye özel spesifik tetikleyiciler atak başlamasından sorumlu olabilirken, viral enfeksiyonlar, egzersiz, soğuk hava, emosyonel faktörler gibi çok sayıda nonspesifik sık karşılaşılan tetikleyici de atak başlatan, ya da kötü gitmesinden sorumlu olan nedenlerden olabilirler.

• Nonspesifik tetikleyiciler:

- o Akında pek çok atağın altında özellikle rinovirüslerin oluşturduğu viral enfeksiyonlar yatmaktadır (7-8). Virüsler, hava yollarında ezozinofil ve/veya nötrofil ağırlıklı inflamasyon yaratarak veya viral olan inflamasyona katkıda bulunarak hava yolu duyarlılığı artırıp bronş obstrüksiyonuna neden olurlar.
- o Soğuk hava ve egzersiz gibi bazı tetikleyiciler doğrudan dör kas spazmı yaparak atağı neden olurlar, çok sayıda ve sık karşılaştığımız, ancak daha az farkında olduğumuz mevsiki ilaçlar, iç ve dış ortam hava kirliliği ise yine alita var olan hava yolu inflamasyonunu hızla artırarak atağı neden olurlar.

• Spesifik tetikleyiciler:

- o Duyarlı olan alerjenlerle karşılaşmayı takiben astım atağı gelişmesi bir diğer sık karşılaşılan atak nedenidir. Alerjen maruziyetinin ek olarak, viral enfeksiyonlar ile sinerjik etkileşime girecek atak riskini önemli oranda arttırdıkları gösterilmiştir (9).
- o Aspirin, diğer nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAID) ve beta-blokerler ise her astım hastası için değil, bilinen NSAID duyarlılığı olan hastalar için astım atağının tetikleyen ilaçlar içinde en sık karşılaşılanlardır.

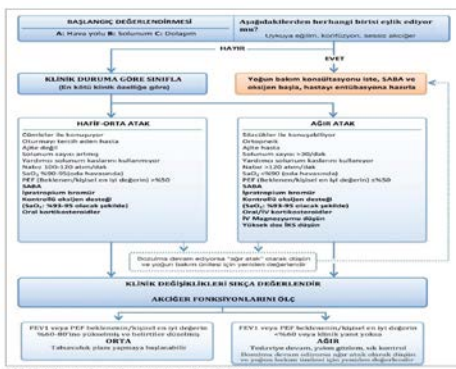
Klinik pratikte; astım atağının yaygın kökenleri arasında, aniden gelişen atağın kadar değişiklik göstermektedir. Anı ortaya çıkan ataklardan çoğunlukla viral enfeksiyonlar veya alerjenler sorumlu iken, yaygın gelişen ataklardan öncelikle antiinflamatuar tedavinin yetersizliği sorumlu tutulmaktadır (10).

Tedavi

- Nebülize form salbutamol+ ipratropium 2,5/0,5 mg/ 2,5 ml
- Nebülize form flutikazon 2 mg/2 ml
- 2-3 lü/dk oksijen nazal kanül ile verildi.

20 dk sonraki değerlendirilmede;

- Oksijen saturasyonu %95 ve bilateral ronküsleri devam etmekte idi
- Salbutamol nebül 20 dk ara ile 2 kere daha tekrar edildi.



Şekil 6.8. Acil Serviste/ Hastanede astım atağının tedavisi (2, 6, 11, 12).

Sistemik kortikosteroidler: Atağın düzelmesini hızlandırdığı ve ritüplerin engelleme için hafif orta, ağır tüm astım ataklarında (Kanıt düzeyi A) (24). Mümkünse bayırından sonraki ilk 1 saat içinde başlanması gerekir.

* Bu durumlarda acilde sistemik kortikosteroid kullanımı özellikle önemlidir:

- SABA tedavisi semptomlarda kalıcı iyileşmeye sağlanmazsa.
- Atak hasta OCS kullanılmakla beraber tedaviyi sürdürür.
- Hastanın geçmişte OCS gördüğünü risk yükünü muvazene eder.

- 1 saat sonra oksijen saturasyonu %98 ve muayenede hafif ronküsleri devam etmekte idi
 - 0,5 mg/kg dozunda Metilprednizolon i.v. yapıldı
- Gözlemlen tutulan hastanın yaklaşık 3 saat sonraki gözleminde:
 - Vital bulguları stabil,
 - Oksijeniz saturasyonu %98,
 - DSS 20/dk,
 - Rahat uzanabilir ve konuşabilir halde,
 - Hasta Levofloksasin 750 mg 1x1, Prednol 32 mg 5 günde azaltılarak kesilecek, mevcut astım tedavisinin x2 kat doz ile 2 hafta devamı, KBB konsültasyonu ve acil eylem planı ile taburcu edildi.

Taburculuk Sonrası Öneriler

- Hastanın acil servise ya da hastanede başlanılan sistemik steroid tedavisinin taburculuk sonrası devam etmesinden emin olunmalıdır. İki haftadan daha kısa süreli OCS kullanan hastalar doz azaltması yapmadan ilaçlarını kesebilirler.
- İdame inhale steroide kullanmayan hastalara mutlaka İKS başlanmalı veya kullanıyorsa Yazılı Eylem Planı eşiğinde 2-4 hafta süre ile uygun doz artış yapılmalıdır (Kanıt A).
- Bronkodilatör tedavisi aynı doza devam edilmeli, hastanın semptomlarına ve objektif bulgularına uygun kademeli korunma yapılmalıdır (Kanıt D).
- Atak tedavisi sırasında kesilmiş olan LABA tekrar başlanmalıdır (Kanıt D).
- Inhaleler kullanılan teknikleri ve yapıyorsa evde PEFmetre kullanımı gözden geçirilmeli, atağa götüren nedenlerden korunma öğretilmelidir.
- Acil servisten taburcu edilen hastaya veya çocuk hastaların sorumlu aile üyelerine takiplerini yapan doktorla ilk hafta içerisinde tekrar görüşmeleri önerilir. Bu "Erken kontrol viziti"nde klinik semptomlarının gerilemesi, atağın düzelmiş olması, ve OKS'ye olan ihtiyacın sonlanması beklenir. Hastaların taburculuk sonrası tedavi uyumları gözden geçirilir.
- Taburcu edilen her hastaya bu bilgileri içeren bir Yazılı Astım Eylem Planı verilmeli ve taburcu edilmeden bir sonraki rutin kontrol vizitleri planlanmalıdır. Astım atağı ile acil servise kabul edilen hastalara acil servise veya acilenden çıktuktan sonra uygulanan eğitimle, acile bayırına ve hastaneye yatışların azaldığı, kendi kendilerine ataklarına müdahale etmelerinde ilerlemeler sağlandığı gösterilmiştir (11, 33).
- Her astım hastası için önerilen rutin poliklinik kontrol viziti 3-12 ay aralıklarla olmalıdır. Atağı takiben ilk hafta içerisinde planlanan "erken kontrol viziti"ni takiben, atak geçiren astım hastalarının da rutin kontrol vizitlerini aksatmadan vaxmaları sağlanmalıdır.

WRITTEN ASTHMA ACTION PLANS

All patients should be provided with a written asthma action plan appropriate for their level of asthma control and health literacy, so they know how to recognize and respond to worsening asthma.

The written asthma action plan should include:

- the patient's usual asthma medications
- when and how to increase inhaled medications, and start OCS if needed
- how to access medical care if symptoms fail to respond.

Action plans can be based on symptoms and/or (in adults) PEF. Patients who are deteriorating quickly should be advised to seek urgent care immediately.

Acil servisten hastaneye yatış için değerlendirme kriterleri:

- Tedavi öncesi FEV1 veya PEF < %25 (beklenen yada kişisel en iyi değerin) veya tedavi sonrası FEV1 veya PEF < 40% altında olan hastalar hastaneye yatırılmadır.
- Tedavi sonrası akciğer fonksiyonları beklenenin %40-60'ı ise risk faktörleri değerlendirildikten sonra takip tedavisi sağlanabilecek ise taburcu edilebilir.

Yatış için değerlendirilmesi önerilen riskli hasta grupları şu şekilde özetlenebilir;

- Kadın cinsiyet,
- İleri yaş,
- Önceki 24 saatte >8 puff ve üzeri beta2-agonist almış olmak,
- Daha önce ciddi atak öyküsü (entübyasyon, sık bayırına),
- Daha önce oral kortikosteroid kullanımı gerektiren planlı hastane ve acil servis bayırına olması
- Atağın şiddeti (örneğin bayırında istirahatın yada huzur bulma ihtiyacı, solunum sayısı >22 /dk, oksijen saturasyonu < %95, son PEF beklenenin < %50)
- Tedavi sonrası akciğer fonksiyonları beklenenin ya da hastanın en iyi değerinin > %60 ise risk faktörleri değerlendirildikten sonra takip tedavisi sağlanabilecek ise taburcu edilebilir.

Sistemik Kortikosteroid Kullanımı	ATILAN KORTİKOSTEROİDLERİN KISA SÜRELİ ETKİLERİ	SİBELİ DİNLENİMLİ	ÖNERİLEN DİNLENİMLİ
Atak başlangıcında LABA/Fluor LABA kullanılmadıkça	Oral ilaç 90'ya düşene kadar LABA kullanılmaya devam etmelidir. OCS ile beraber alınır.	A	60/80
Görüşme	Oral ilaç 90/Fluor LABA tedavisi ile birlikte kullanılmadıkça LABA kullanılmaya devam etmelidir. OCS ile beraber alınır.	A	60/80
Kontrolün varlığına ilişkin değerlendirilme	Oral ilaç 90/Fluor LABA tedavisi ile birlikte kullanılmadıkça LABA kullanılmaya devam etmelidir. OCS ile beraber alınır.	A	60/80
Dinlenen OCS, gözlemlenmiş SABA	Oral ilaç 90/Fluor LABA tedavisi ile birlikte kullanılmadıkça LABA kullanılmaya devam etmelidir. OCS ile beraber alınır.	B	60/80
Dinlenen OCS kullanılmadıkça gözlemlenmiş LABA	Oral ilaç 90/Fluor LABA tedavisi ile birlikte kullanılmadıkça LABA kullanılmaya devam etmelidir. OCS ile beraber alınır.	B	60/80
Dinlenen OCS kullanılmadıkça gözlemlenmiş LABA	Oral ilaç 90/Fluor LABA tedavisi ile birlikte kullanılmadıkça LABA kullanılmaya devam etmelidir. OCS ile beraber alınır.	D	60/80
OCS	Oral ilaç 90/Fluor LABA tedavisi ile birlikte kullanılmadıkça LABA kullanılmaya devam etmelidir. OCS ile beraber alınır.	D	60/80
Oral Kortikosteroid	Oral ilaç 90/Fluor LABA tedavisi ile birlikte kullanılmadıkça LABA kullanılmaya devam etmelidir. OCS ile beraber alınır.	D	60/80

ERİŞKİNDE ATAK ŞİDDETİNE GÖRE HASTANEDE TEDAVİ

Dr. Raziye Tülümen Öztürk

Astım atak kliniği ile başvuran hastalarda, bilinen astım tanıları olsa bile öncelikle akut dispne ve wheezing nedeni olabilecek diğer ek hastalıklar açısından mutlaka iyi bir ayırıcı tanı yapılmalıdır. Astım atağı olarak değerlendirilen olgularda da, semptom ve bulgulara göre astım atak şiddeti belirlenmelidir.

Semptom ve Bulgulara Göre Atak Şiddetinin Belirlenmesi:

	Hafif-Orta Atak	Ağır Atak	Yaşamı Tehdit Eden Atak
Hasta Pozisyonu	Yatmaktansa oturmayı tercih eder Ajite değildir	Öne eğilmiş şekilde oturmayı tercih eder Ajitedir	Öne eğilmiş şekilde oturmayı tercih eder Uykuya meyil, konfüzyon
Konuşma	Kısa cümleler kurabilir	Kelime-kelime konuşur	Konuşamaz
Solunum sayısı	Solunum sayısı artmıştır (Fakat <30/dk)	>30/dk	>30/dk Solunum için eforun yetmemesi, bitkinlik ve solunum yetmezliğine geçiş
Kalp hızı	100-120 atım /dk	>120 atım /dk	>120 atım /dk Hipotansiyon, aritmi, bradikardi
Oksijen saturasyonu	%90-95	<%90	<%90 Siyanoz
Oskültasyon	Wheezing	Wheezing	Sessiz akciğer PEF yapabilecek performansı yoktur
PEF	PEF (Beklenen/kişisel en iyi değerin) >%50	PEF (Beklenen/kişisel en iyi değerin) <%50	

PEF: Peak Expiratory Flow

Atak şiddeti nasıl belirlenir?

Öykü, fizik muayene, kan gazı/pulse oksimetri, PEF metre/solunum fonksiyon testleri(SFT) yardımcıdır. Solunum fonksiyon testleri yapılabiliyorsa, hastanın özellikle kendi en iyi değeri ile karşılaştırılarak değerlendirilen FEV 1 ya da PEF değerleri astım atağının şiddeti hakkında objektif bir veri sağlayacaktır ve tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılabilir.

Acil Serviste/hastanede astım atağına yaklaşım:

Anamnez:

- Mevcut atağın başlangıç zamanı ve nedeni (biliniyorsa),
- Astım semptomlarının şiddeti (Egzersiz sınırlayan veya uykuyu bozan semptomlar da dahil),
- Herhangi bir anafilaksi belirtisi,
- Astıma bağlı ölüm için risk faktörleri ,
- Tüm mevcut kontrol edici ve kurtarıcı tedavileri, reçete edilen dozlar ve cihazlar, ilaç uyumu, varsa son doz değişiklikleri ve bu tedaviye yanıtı değerlendirilmelidir.

Fizik muayene:

-Atak şiddeti ile ilgili vital bulgular değerlendirilir. (Bilinç durumu, ateş, nabız hızı, solunum hızı, kan basıncı, cümleleri tamamlama becerisi, aksesuar kasların kullanımı gibi)

-Komplike edici faktörleri ayırt edilmelidir. (Anafilaksi, pnömoni, ateletazi, pnömotoraks veya pnömomediastinum gibi)

-Akut nefes darlığını açıklayabilecek alternatif tanılar da gözden geçirilmelidir. (Kalp yetmezliği, üst hava yolu disfonkiyonu, yabancı cisim aspirasyonu veya pulmoner emboli gibi).

Objektif değerlendirmeler:

Fizik muayene tek başına atak ciddiyetini göstermeyebileceğinden objektif değerlendirmelere de ihtiyaç vardır. Ancak tedavinin odak noktası laboratuvar değerleri değil hastalar olmalıdır.

Akciğer fonksiyonlarının ölçülmesi: Şiddetle tavsiye edilir. Mümkünse ve tedaviyi gereksiz yere geciktirmeden, tedaviye başlanmadan önce PEF veya FEV1 kaydedilmelidir. İlk bir saatte ve tedaviye net bir yanıt oluşana veya bir platoya ulaşılan kadar aralıklarla izlenmelidir.

Oksijen saturasyonu: Pulse oksimetre ile yakından izlenmelidir.

Arteriyel kan gazı: Rutin olarak önerilmez. PEF/FEV1 <%50, oksijen saturasyonu %90-92 veya altında olan veya başlangıç tedavisine yanıt vermeyen veya kötüleşen hastalar için düşünülmelidir.

Akciğer Grafisi: Rutin önerilmez, komplike durumlar ve alternatif tanıdan şüphelenilmesi durumunda istenebilir.

Hızlı bir anamnez ve fizik muayene sonrası tedaviye hemen başlanmalıdır.

Hafif/Orta Atak Tedavisi:	Ağır Atak Tedavisi:
-SABA (Kısa etkili beta2-agonistler) -İpratropium bromide düşün -Kontrollü oksijen desteği (SaO ₂ : %93-95 olacak şekilde) - Oral kortikosteroidler	-SABA -İpratropium bromide -Kontrollü oksijen desteği (SaO ₂ : %93-95 olacak şekilde) - Oral/İV kortikosteroidler -İv magnezyum düşün -Yüksek doz İKS düşün

Astım Atağında Acil Servis/Hastanede Kullanılacak İlaçlar:

Oksijen: Arteriyel oksijen saturasyonu %93-95 olacak şekilde nazal kanül ya da maske ile oksijen verilmelidir. Hasta stabil duruma geçince oksijen tedavisi ihtiyaca göre pulse oksimetre ile değerlendirilip azaltılarak kesilebilir.

İnhale kısa etkili beta2-agonistler: İnhale SABA tedavisi sık aralıklarla başlanmalıdır. Uygulama şekli olarak en maliyet etkin ve verimli yöntem ara parça (spacer) kullanılmasıdır, ancak ara parçanın ağır ve çok ağır astım ataklarında kullanımı ile ilgili kanıt daha zayıftır.

İnhale SABA'ya alternatif olarak İKS/Formeterol: Formoterol ile yapılan acil servis çalışmalarında ve budesonid/formoterol ile yapılan bir çalışmada İnhale SABA ile benzer etkinlik ve güvenlik tesbit edilmiştir. Yüksek doz budesonid/formoterolün, yüksek doz SABA kullanımı ile benzer etkinlik ve güvenlik profiline sahip olduğu tesbit edilmiştir.

Sistemik kortikosteroidler: Atağın düzelmesini hızlandırdığı ve relapsları engellediği için hafif-orta, ağır tüm astım ataklarında önerilmektedir. Mümkünse başvurudan sonraki ilk 1 saat içinde başlanması gereklidir. Özellikle de SABA tedavisi semptomlarda kalıcı iyileşme sağlamazsa, hasta OKS kullanmaktayken atak ortaya çıktıysa, hastanın geçmişte OKS gerektiren atak öyküsü mevcutsa sistemik kortikosteroid verilmesi oldukça önemlidir. Oral yolla uygulama intravenöz yol kadar etkili, daha hızlı, daha az invazif ve daha ucuz olması nedeniyle tercih edilir. OKS'nin klinik olarak etkisi en az 4 saat sonra ortaya çıkmaktadır. Hasta yutamayacak kadar dispneikse, kusuyorsa, noninvaziv ventilasyon desteğine ihtiyacı varsa ya da entübe edilecekse intravenöz kortikosteroidler verilebilir. Birçok hasta için sabah tek doz şeklinde uygulanan 50 mg prednizolon yeterlidir. Erişkinlerde 5 ve 7 gün uygulama, 10 ve 14 gün uygulama ile karşılaştırıldığında aynı oranda etkili bulunmuştur. Oral kortikosteroid 2 haftadan daha kısa süre verilmişse doz azaltımı yapılmadan kesilebilir.

İnhale Kortikosteroidler (İKS): Acilde, sistemik kortikosteroid verilmeyen hastalarda başvurunun ilk saati içinde verilen yüksek doz İKS hastaneye yatış oranlarını azaltmaktadır. Sistemik kortikosteroidde ek olarak verilirse kanıt çelişkilidir. Sonuç olarak, İKS iyi tolere edilmesine rağmen, astım atağının acil serviste tedavisinde maliyet önemli bir faktördür. Ayrıca, uygulanacak doz, ajan ve tedavinin süresi konuları netlik kazanmamıştır.

Diğer Ek Tedaviler:

İpratropium bromide: Acil serviste SABA ve kısa etkili bir antikolinergik olan ipratropiumun birlikte kullanılması, tek başına SABA ile kıyaslandığında daha az hastane yatışı ve PEF/FEV1'de daha fazla düzelmeye ilişkili bulunmuştur. Hastaneye yatış riski taşıyan ağır ataklarda SABA tedavisine eklenebilir.

Aminofilin ve teofilin: Astım ataklarında intravenöz aminofilin ya da teofilin, zayıf etkinlik ve güvenilirlikleri nedeniyle kullanılmamalıdır. Özellikle kontrollü salınlı teofilin kullanmakta olan hastalarda, intravenöz aminofilin uygulanması ağır ve potansiyel olarak fatal yan etkiler ile ilişkilidir. Astım atağı ile acil servise başvuran erişkin hastalarda, SABA tedavisine intravenöz aminofilin eklenmesinin ek bronkodilatasyon sağlama ya da hastane yatışlarını azaltma bakımından tek başına SABA'ya üstünlüğü gösterilmemiştir. Aminofilin alan grupta kusma, aritmi ya da çarpıntı daha çok görülmüştür.

Magnezyum: İntravenöz magnezyum sülfatın astım ataklarında rutin kullanımı önerilmemekle birlikte, en az 20 dakikadan uzun sürede toplam 2 gr olacak şekilde tek sefer yapılan infüzyonu başvuru anında FEV1 değeri beklenen değerlerin <%25-30'u, ilk tedaviye yanıt vermeyen ve persistan hipoksemisi olan hastalarda hastane yatışlarını azalttığı görülmüştür.

Helyum oksijen terapisi: Helyum-oksijen (heliox) tedavisiyle hava-oksijen tedavisini karşılaştıran çalışmaları inceleyen bir sistematik derlemenin sonuçları heliox tedavisinin rutin pratikte rolü olmadığını düşündürmektedir,

ancak standart tedaviye yanıt vermeyen hastalarda maliyet, teknik konular ve ulaşılabilirlik göz önünde bulundurularak tedaviye eklenmesi düşünülebilir.

Lökotrien reseptör antagonistleri: Akut astım atağında oral ya da intravenöz LTRA'lerin rolü ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Küçük çaplı çalışmalar akciğer fonksiyonlarında iyileşme gösterse de bu ajanların klinikte kullanımlarıyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Antibiyotikler: Enfeksiyonu destekler nitelikte güçlü bulgular olmadığı sürece astım ataklarında antibiyotik kullanımı destekleyecek kanıt yoktur.

Noninvazif ventilasyon (NİV): Astımda NİV'in rolü ile ilgili kanıt zayıftır. Ajite hastalarda NİV denenmemeli, NİV uygulanan hastalar yakından takip edilmeli ve hastalar NİV uygulamak için sedatize edilmemelidir.

Sedatifler: Anksiyolitik ve hipnotik ilaçlar solunum depresyonu yapıcı etkilerinden dolayı astım ataklarında kullanımlarından mutlak kaçınılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2023 [updated]. www.ginasthma.org
2. Çelik G, Aydın Ö, Bacceoğlu A, ve ark. TTD_AİD. ASTİM TANI VE TEDAVİ REHBERİ; ASTİMİN KRONİK TEDAVİSİ BASAMAK TEDAVİSİ 2022 GÜNCELLEMESİ. Mayıs 2022, <https://www.aid.org.tr/wp-content/uploads/2020/12/astim-rehberi-2020.pdf>
3. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, et al. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(3):CD000195.
4. Balanag VM, Yunus F, Yang PC, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol compared with salbutamol in the treatment of acute asthma. Pulm Pharmacol Ther 2006; 19: 139-147.

TABURCULUK SONRASI TEDAVİ PLANI VE PROGNOZ

Prof. Dr. Kurtuluş Aksu

Astım tüm yaş gruplarını etkileyen en yaygın kronik hastalıklardan biridir. Ülkemizde yaklaşık 3-4 milyon astımlı kişi olduğu tahmin edilmektedir. Küresel Astım Girişimi astım alevlenmelerini “nefes darlığı, öksürük, hırıltılı solunum veya göğüste sıkışma semptomlarında ilerleyici bir artış ve akciğer fonksiyonlarında ilerleyici azalma ile karakterize edilen dönemler” olarak tanımlar.

Günümüzde çok iyi ve çok çeşitli tedavi seçeneklerine rağmen, astımlı hastalar halen alevlenme yaşamakta ve alevlenme nedeniyle hastaneye başvurmak zorunda kalmaktadırlar. Yüksek alevlenme oranları sağlık hizmeti sistemleri üzerinde ciddi bir yük oluşturmaktadır.

Astım alevlenmeleri tedavi uyumunu değerlendirmek için bir fırsattır çünkü tedavi uyumsuzluğu kötü hastalık kontrolü ve artmış alevlenme ile çok yakından ilişkilidir. Taburculuk sonrası tedavi uyumu mutlaka kontrol edilmeli ve gerekirse hasta yakınlarından bu konuda destek alınmalıdır.

Yanlış inhaler teknik de tedavi uyumu gibi kötü hastalık kontrolü ile ilişkilidir. Alevlenmeler inhaler teknik değerlendirmesi için bir fırsattır. Taburculuk sonrası inhaler teknik mümkünse her vizitte kontrol edilmeli ve doğru inhaler tekniğe ulaşana kadar çaba gösterilmelidir.

Düzenli olarak aşırı SABA kullanımı astım alevlenme riskinde artışla ilişkili bulunmuştur. SABA aşırı kullanımını kontrol edilmeli ve bunun nedenlerini kontrol ederek hastaya çözüm önerileri sunulmalıdır.

Sık alevlenen astımlılarda mutlaka kan eozinofilisi ve nazal polip varlığı kontrol edilmeli ve bu yönde tedavi stratejisi geliştirilmelidir. Astımı ve beraberinde nazal polibi, kan eozinofilisi olan olgular mutlaka ilaç alerjisi ve EGPA açısından kontrol edilmelidir.

Tütün kullanımı, OSA ve obezite ile ilgili gerekli müdahaleler yapılmalıdır.

Alevlenmeler genellikle astım tedavisinin başarısız olmasından kaynaklandığı için tedavinin ve yazılı eylem planının gözden geçirilmesi için fırsattır. Astım hastalarının hastalık yönetimini ve alevlenmeler esnasında ne yapması gerektiğini bilmeleri önemlidir. Astım eylem planı bu konuda en önemli yol gösterici araçtır.

ERKEN REAKSİYONLARDA DESENSİTİZASYON OLGU SUNUMU

Doç. Dr. Nida Öztıp Uz

VAKA ÖZETİ: 44 yaşında erkek hasta, fistülizan crohn hastalığı nedeniyle gastroenteroloji tarafından azatiopürin 100 mg/gün oral ve TNF-alfa'ya karşı kimerik monoklonal antikor olan infliksimab 400 mg 2 ayda bir intravenöz (iv) olacak şekilde tedavi başlanmıştır. Hasta infliksimab ilk dozunu sorunsuz olarak tolere edebilmiş ancak 2. dozunda ilacın bitmesine yakın, kollarda, bacaklarda ve gövdede ürtiker plakları gelişmiş; bunun üzerine infüzyon durdurularak iv metilprednizolon 40 mg ve im 1 ampül difenhidramin verilmiştir. Semptomatik tedavi ile şikayetleri gerileyen hasta bir sonraki ilaç uygulaması için çağırılmış. Üçüncü infliksimab 400 mg iv uygulamasının 15. dakikasında hastada yüzde, kollarda, karın bölgesinde, bacaklarda yine basmakla solan çevresi eritemli ortası soluk döküntüsü, nefes darlığı, fenalık hissi ile birlikte karın ağrısı gelişmiş. Nazal oksijen, metilprednizolon 40 mg iv ve difenhidramin 1 ampül im yapılmıştır. Semptomları rahatlayana kadar gözlem altında tutulan hasta, semptomları gerileyince, infliksimab ilaç reaksiyonu değerlendirilmesi amacıyla allerji polikliniğe yönlendirilmiştir. Hastanın tarafımızca değerlendirilmesinde İnfliksimab'ın ilk dozunu sorunsuz aldığı, ikinci dozunda ilacın bitimine yakın aktif ürtiker plakları ile birlikte nefes darlığı olduğunu ve semptomatik tedavi ile rahatladığını, üçüncü dozunun daha başlangıç döneminde yine aktif döküntüler ve nefes darlığına eşlik eden fenalık hissi ile birlikte kramp tarzında karın ağrısı olması üzerine Hasta, İnfliksimab'a bağlı Tip-1 ilaç hipersensitivitesi reaksiyonu/ anafilaksi olarak değerlendirildi. İnfliksimab'ın mümkünse kesilmesi, infliksimab'a alternatif bir ilaç var ise tedavisinin değiştirilmesi ve eğer kullanılabilecek başka alternatifi yok ise ve İnfliksimab kullanılması hasta için mutlak gerekli ise bilgi verilmesi amacıyla gastroenterohepatoloji yeniden konsülte edildi. Ancak hastanın, İnfliksimab kullanmasının hastalığı için gerekli olduğu ve alternatif başka ajanın etkin olamayabileceği belirtildi. İlacın kullanımının hasta için şart ve hayati önemi olduğu bilgisi üzerine İnfliksimab'a karşı desensitizasyon planlandı ve desensitizasyon öncesi hastaya infliksimab ile prik ve intradermal testleri yapıldı. İnfliksimab ile 1/1000'lik dilüe formunda yapılan intradermal testi pozitif saptandı (Resim 1). Tedavi devam zorunluluğu olması üzerine de Castells'in ilaç erken hipersensitivite reaksiyonlarında hızlı desensitizasyon amacıyla oluşturulan 12 basamaklı protokolü kullanılarak hastaya desensitizasyon planlandı (TABLO 1). Desensitizasyonun 12. basamağına kadar infliksimabı sorunsuz alan hastada, solüsyon 3 verilirken 12. basamağın yaklaşık 15. Dakikasında, kaşıntı, kızarıklık ile beraber kollarda, bacak ön yüz ve boyun bölgesinde ürtiker plağı gelişti. Vitalleri stabil olan hastada ek başka semptom mevcut değildi. İnfüzyon durdurularak iv metilprednizolon 40 mg ve im 1 ampül difenhidramin yapıldı ve hastanın lezyonları tamamen gerileyene kadar beklendi. Semptomatik tedavi ile lezyonu tamamen gerileyen hastaya, en son tolere edebildiği bir önceki basamak olan 11. basamağa geri dönüldü ve öncesinde metilprednizolon 40 mg iv ve difenhidramin 1 ampül im ile yeniden premedikasyon yapılarak infüzyona başlandı. Reaksiyon öncesi planlanan infüzyon süresi 11. basamak için 15 dakika iken 30 dakikaya çıkarıldı. 11. basamakta herhangi bir semptomu gelişmeyen hastaya 12. basamağa geçildi. Hasta yakın gözlemlerle 12. basamağı da sorunsuz tolere edebildi ve desensitizasyon protokol süresi başlangıçta planlanana göre uzatılmış bir şekilde başarı ile tamamlandı. İnfliksimabı her 2 ayda bir alması gerektiğinden devam eden dozları mutlaka desensitizasyon protokolü ile verilmesi konusunda gastroenteroloji birimine bilgi yazısı verildi ve hasta halen infliksimab tedavisini mevcut protokol ile almakta ve sorunsuz tolere edebilmektedir.



RESİM 1: İnfliksimab (Remicade â) ile intradermal test. (Paylaşım için hasta onamı alınmıştır.)

TABLO-1: İnfliksimab desensitizasyon protokolü

RESULTS:						
Patient Name: b.ç						
Drug: infliksimab						
Solution:	Total Volume	Concentration	Dose			
Solution 1	250 mL	0.016 mg/mL	4 mg			
Solution 2	250 mL	0.16 mg/mL	40 mg			
Solution 3	250 mL	1.60 mg/mL	400 mg			
Step	Solution#	Rate (mL/hr)	Time (minutes)	Volume infused per step (mL)	Dose administered with this step (mg)	Cumulative Dose (mg)
1	1	2	15	0.5	0.008	0.008
2	1	5	15	1.25	0.02	0.028
3	1	10	15	2.5	0.04	0.068
4	1	20	15	5	0.08	0.148
5	2	5	15	1.25	0.2	0.348
6	2	10	15	2.5	0.4	0.748
7	2	20	15	5	0.8	1.548
8	2	40	15	10	1.6	3.148
9	3	10	15	2.5	4	7.148
10	3	20	15	5	8	15.148
11	3	40	15	10	16	31.148
12	3	80	172.90	230.53	368.852	400

GEÇ REAKSİYONLARDA DESENSİTİZASYON

Doç. Dr. Hakan Güvenir

Geç tip ilaç reaksiyonları, ilaç son dozundan sonraki 1 saatten birkaç güne kadar farklı sürelerde ortaya çıkabilen ve çoğunlukla T hücreleri aracılığıyla veya daha nadiren tip 2 ve tip 3 aşırı duyarlılık mekanizmalarıyla gelişebilen reaksiyonlardır. Geç ortaya çıkan ürtiker, makülopapüler ekzantem (MPE), fiks ilaç erupsiyonu (FİE), vaskülit, toksik epidermal nekrolizis (TEN), Stevens-Johnson Sendromu (SJS), yaygın büllöz FİE, ilaç ilişkili eozinofili ve sistemik semptomlar (DRESS) sendromu, akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP), simetrik ilaç ilişkili intertriginöz fleksüral ekzantem, serum hastalığı benzeri sendrom, hepatit, böbrek yetmezliği, pnömoni, anemi, nötropeni ve trombositopeni gibi organ tutulumları bu grupta yer alır.

Herhangi bir ilaca karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu geliştiğinde, en uygun olan yaklaşım sorumlu ilacı kullanmamak ve eşit derece etkili ve sorumlu ilaçlara çapraz reaksiyona girmeyen alternatif ilaçla tedaviye devam edilmesidir. Ancak bazen uygun alternatif ilaç bulunmayabilir ya da alternatif ilaç daha az etkin veya daha toksik olabilir. Bu durumda hastanın tedaviye devam edilmesi için sorumlu ilaç ile desensitizasyon yapılmalıdır.

Desensitizasyon, alerjik olan ilacın çok düşük dozdan başlanıp, belirli aralıklarla kademli doz artımı ile hastaya verilerek, bu şekilde hastanın ilacı alabilmesinin sağlanması işlemidir. Desensitizasyon esas olarak Tip I /IgE aracılı) mekanizma ile meydana gelen ilaç alerjilerinde başarıyla uygulanabilmektedir. Geç tip reaksiyonlarda desensitizasyon ile ilgili kontrollü çalışmalar olmamakla birlikte, bazı hafif-geç tip reaksiyonlarda başarılı desensitizasyona ilişkin çok sayıda vaka raporu bulunmaktadır.

Geç tip (tip 4) ilaç reaksiyonlarında desensitizasyon mekanizması ile ilgili veriler de çok sınırlıdır. Literatürde allopurinol ile fiks ilaç erupsiyonu olan bir olguda, desensitizasyon sonrası lezyon bölgesindeki CD4+ CD25+ T regülatör hücrelerin belirgin arttığı, CD8+ T hücrelerin ise belirgin azaldığı saptanmıştır. CD4+ CD25+ T regülatör hücrelerin desensitizasyon sırasında lezyonlu bölgeye göç ettiği ve CD8+ T hücrelerin efektör fonksiyonlarını baskıladığı olduğu gösterilmiştir.

Desensitizasyon sırasında gelişen tolerans durumu geçici olup ilaç alınmaya devam edildiği sürece tolerans devam etmektedir. İlaç tedavisi bırakıldığında veya ara verildiğinde ilaç hipersensitivitesi yeniden görülebilir. İlaç tekrar kullanılacaksa yeniden desensitizasyon gereklidir.

Geç tip ilaç reaksiyonlarında desensitizasyon kararı için gerekli koşullar

- Sorumlu ilacın kullanılması mutlaka gerekli olmalı
- En az eş değer etkinlikte ve güvenilir alternatif ilaç olmamalı
- Ağır ilaç reaksiyonu olmamalı
- Mümkünse alerji testleri yapılarak reaksiyonun mekanizması belirlenmiş olmalı
- İlacın faydaları potansiyel risklerinden fazla olmalı

Geç tip ilaç reaksiyonlarında desensitizasyon kontrendikasyonları

I. Kesin kontrendikasyonlar:

- Ağır veya hayatı tehdit edici ilaçla indüklenen reaksiyonlar (SJS/TEN, DRESS sendromu, kutanöz veya sistemik vaskülit, ağır mukozal ülserasyonlar)
- İlaçla indüklenen otoimmün hastalıklar
- İlaçla indüklenen ağır genel semptomlar (ilaç ateşi, artrit, jeneralize lenfadenopati)
- İlaçla indüklenen organ tutulumu (hepatit, nefrit, akciğer tutulumu, sitopeni, ciddi eozinofili)

II. Rölatif kontrendikasyonlar:

- Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP)
- Altta yatan otoimmün hastalık
- Altta yatan ağır renal veya hepatik hastalık
- Şiddetli kalp hastalığı/hemodinamik açıdan stabil olmayan hasta
- Potansiyel olarak etkileşime neden olabilecek ilaçlarla eş zamanlı tedavi

Ağır geç tip reaksiyonlarda desensitizasyon kontrendike olmakla birlikte durumun ciddiyeti nedeniyle istisnaların yapıldığı bazı durumlar vardır. AGEP'te, ağır böbrek yetmezliği olan bir hasta epoetin-alfa ile başarılı şekilde desensitize edilebilmiştir. Yine ko-trimoksazol bağlı SJS ve ilaca bağlı hepatit hastalarında başarılı desensitizasyonlara ilişkin raporlar da vardır. Yine de bu durumlarda desensitizasyon yapılmaması önerilmektedir.

Geç tip ilaç reaksiyonlarında desensitizasyon protokolü

Geç tip ilaç reaksiyonları için bugüne kadar evrensel veya fikir birliğine varılmış desensitizasyon protokolü bulunmamaktadır. Geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında desensitizasyona ilişkin kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Yayınlar çoğunlukla vaka raporları şeklindedir. En kapsamlı literatür verisi, özellikle HIV pozitif hastalar olmak üzere, ko-trimoksazol ile desensitize edilmiş hastalar hakkında mevcuttur.

Bir ilaçla desensitizasyon prosedürünü planlarken, mümkünse 10'dan fazla hastayı içeren ve başarı oranlarını detaylandıran yayınlanmış protokollerin kullanılması önerilmektedir. Eğer hazır protokol yoksa sorumlu ilacın farmakokinetiği, reaksiyonunun patofizyolojisi, hastanın klinik geçmişi ve komorbiditeleri göz önüne alınmalıdır.

Uygulama yolu: Erken tip reaksiyonlarda mümkünse intravenöz uygulama yaygın ve tercih edilen bir seçenek olmakla birlikte, geç tip reaksiyonlarda ilaç formülasyonuna bağlı olarak genellikle oral yol da intravenöz yol seçilebilir. İntravenöz yolla ilacın yavaş infüzyonla uygulanması, infüzyon hızının kademeli olarak arttırılması veya artan dozda bolusların infüze edilmesi mümkündür. Oral uygulama daha uygundur ancak kan seviyeleri mide pH'ından ve emiliminden etkilenebilir.

Başlangıç dozu: Başlangıç dozu, terapötik dozun milyonda biri ile sekizde biri arasında değişebilir.

Doz aralığı ve kümülatif doz: Doz aralığı, ilaca ve hastanın indeks reaksiyonuna göre seçilmelidir.

Süre: Geç tip reaksiyonlarda saatlerden, günlere ve hatta birkaç haftaya kadar süren yavaş protokoller kullanılmıştır. Hızlı protokoller, terapötik dozlara birkaç saat veya 1-2 gün içinde ulaşabildiği için yavaş protokollere göre daha

avantajlı olsa da, aynı zamanda daha yüksek risk ve başarısızlık oranları da görülmektedir.

Premedikasyon: Premedikasyon konusunda fikir birliği yoktur. Antihistaminikler ve kortikosteroidler sıklıkla kullanılmaktadır. Erken tip reaksiyonlar için yapılan desensitizasyonlarda kullanımı tartışmalı olmakla birlikte geç reaksiyonlar için yapılan desensitizasyonlarda kullanılabilir.

Antibiyotik direnci: Protokole bağlı olarak günler, hatta haftalar boyunca subterapötik dozların uygulanmasıyla antibiyotik direnci gelişme riski olasıdır, ancak bu konuda çalışma bulunmamaktadır.

Anahtar noktalar:

- Desensitizasyon, reaksiyondan sorumlu bir ilaca karşı geçici tolerans durumunun uyarılmasıdır.
- Tolerans durumu hasta ilacı almaya devam ettiği sürece devam eder. Tedaviye ilaç yarı ömrünün >2-3 katı ara verildiğinde tolerans kaybolur.
- Desensitizasyon protokolleri her hasta ve her ilaç için spesifiktir.
- Desensitizasyon yapılması için ilaç alerjisi tanısı kesin olmalı, en az eşit etkinlikte-güvenilir alternatif ilaç bulunmamalıdır.
- Geç tip reaksiyonlarda hem erken tip reaksiyonlarda kullanılan hızlı protokoller, hem de yavaş protokoller kullanılabilir. İlacın farmakokinetiği, reaksiyonunun patofizyolojisi, hastanın klinik geçmişi ve komorbiditeleri göz önüne alınarak hastaya ve ilaca özel protokol oluşturulmalıdır.

KAYNAKLAR:

1. Cernadas J, Vasconcelos MJ, Carneiro-Leão L. Desensitization in children allergic to drugs: Indications, protocols, and limits. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023; 34(6): e13965.
2. Alvarez-Cuesta E, Madrigal-Burgaleta R, Broyles AD, et al. Standards for practical intravenous rapid drug desensitization & delabeling: A WAO committee statement. *World Allergy Organ J.* 2022; 15(6): 100640.
3. Madrigal-Burgaleta R, Guzman-Melendez MA, Alvarez-Cuesta E. Drug allergy desensitization is not a unique recipe. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2022;22(3):167-174.
4. Yang BC, Castells MC. The Who, What, Where, When, Why, and How of Drug Desensitization. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2022; 42(2): 403-420.
5. Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JH, Demoly P, Romano A, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions - an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2013;68(7):844-52.
6. Caimmi S, Caffarelli C, Saretta F, et al. Drug desensitization in allergic children. *Acta Biomed.* 2019; 90(3-5): 20-29.
7. de Las Vecillas Sánchez L, Alenazy LA, Garcia-Neuer M, Castells MC. Drug Hypersensitivity and Desensitizations: Mechanisms and New Approaches. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(6): 1316.
8. Caitlin M.G, Park M.A. Delayed cutaneous hypersensitivity reactions to antibiotics. Management with Desensitization. *Immunol Allergy Clin N Am* 2017; 37: 751-60.

9. Katayama I, Sato T, Yamazaki S, Yokozeki H, Nishioka K. Mechanisms of desensitization in delayed cutaneous hypersensitivity--modulation of T-cell response by haptenezed amino acid. J Dermatol. 1992; 19(11): 741-743.
10. McNulty CMG, Park MA. Delayed Cutaneous Hypersensitivity Reactions to Antibiotics: Management with Desensitization. Immunol Allergy Clin North Am. 2017;37(4) :751-760.
11. Ruano FJ, Garcimartin MI, Vazquez de la Torre M, Blanca M, Canto G. Desensitization of epoetin-alpha in a confirmed case of acute exanthematic pustulosis. Allergy 2009; 64(12): 1797-8.
12. Teraki Y, Shiohara T. Successful desensitization to fixed drug eruption: the presence of CD25+CD4+ T cells in the epidermis of fixed drug eruption lesions may be involved in the induction of desensitization. Dermatology 2004;209(1):29-32.

KEMOTERAPÖTİK AJAN DESENSİTİZASYONU

Dr. Gülistan Alpagat

GİRİŞ: Kemoterapötik ilaçlara bağlı artan sıklıkta hipersensivite reaksiyonları (HSR) görülmektedir. Platin ajanlarının tüm kemoteropatik ilaçlardan daha fazla HSR riski vardır. HSR'ların çoğu ciddi değildir. İlacın alternatifi yoksa ilaç desensitizasyon protokolü ile verilebilir. Biz burada, erken tip HSR geçiren ve başarılı desensitizasyon yoluyla kemoterapi kürünü tamamlayan hasta sunduk.

OLGU SUNUMU: 55 yaşında kadın hasta evre 3b over kanseri nedeniyle 7 kür karboplatin-paklitaksel almış. 8. kürde karboplatin infüzyonu esnasında grade 2 reaksiyon geçiren hastaya 3 hafta sonra deri prik testi yapıldı, prik testi negatifti; intradermal testi pozifti. Onkoloji ile görüşüldü, alternatif ilacı olmayan hastaya karboplatin tedavisinin 12 basamak desensitizasyon protokolü ile verilmesine karar verildi. İşlem öncesinde hastadan bazal triptaz için kan alındı. Premedikasyon yapıldı, infüzyon esnasında olan şikayete göre hastaya ilaç verildi. İlaç infüzyon hızı azaltıldı, ilacın verilme süresi uzatıldı. Kemoterapi kürü tamamlandı, sonraki kürleri de desensitizasyon protokolü ile verildi.

SONUÇ: Desensitizasyon ile hastalara gerekli olan ilaç dakikalar saatler içinde verilebilir. Ani tip (erken) reaksiyonlarda ve seçilmiş geç, ağır olmayan ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında endikedir. Mast hücrelerinden mediator salınımını önler. İyi merkezlerde ve seçilmiş hastalarda güvenlidir. Farklı KT rejimleri için standardize protokoller mevcuttur. Kemoterapi ile reaksiyonlar ilgili klinik bölüm, onkoloji ve alerji hastalıkları arasında multidisipliner yaklaşım gerektirir.

BİYOLOJİK AJANLAR İLE DESENSİTİZASYON OLGU SUNUMU

Dr. Özcan Gül

Konuşmam biyolojik ajanlar ile desensitizasyon konusunda bir olgunun sunumu olup, olgum 42 yaşında marjinal zon lenfoma tanısıyla haftalık rituksimab planlanan, ancak ilk kür tedavinin 10. dakikasında ateşlenme hissi (ateş:37.5 C ölçülmüş), flushing, boğazda takılma ve midede şişkinlik hissi yaşaması nedeniyle tedavisine ara verilen tedavi sonrası yavaş infüzyonla tekrar verilmeye çalışılsa da benzer şikayetleri olup desensitizasyon açısından tarafımıza yönlendirilen bir hastadır. Hastadan kliniğimizde ayrıntılı anamnezi alınmış ve sistem sorgulaması yapılmış, sonrasında hematolojiden tedavinin alternatifi olup olmadığı konusundaki görüşü alınarak ön planda sitokin salınım sendromu düşünülen hasta için desensitizasyon kararı alınmıştır. Gerek reaksiyon tarihinin yakınlığı, gerekse de ilgili branşın tedaviyi mümkün olduğunca yakın tarihte verme isteği nedeniyle hastaya cilt testleri yapılamamıştır. Hastanın yazılı onayı alındıktan sonrasında bir gece öncesi ve desensitizasyon sabahı premedikasyon verilerek hastaya 3 şişe 12-basamaklı desensitizasyon protokolü eşliğinde ilgili biyolojik verilmiştir. Aynı protokol ile 3 başarılı desensitizasyon sonrası literatür verileriyle benzer etkinlik ve güvenliğe sahip, aynı zamanda zaman ve emek tasarrufu sağlanan tek şişe-12 basamaklı desensitizasyon protokolü ile devam kararı alınmıştır. Hastanın 5.desensitizasyon işlemi sırasında 10.basamakta flushing, nefes darlığı ve mide bulantısı şikayetleri olmuş, adrenalin uygulaması sonrası stabilize edilen hastanın desensitizasyon işlemi tamamlanmıştır. Reaksiyon anı ve basal triptaz ölçümleri ile hastanın anafilaksisi laboratuvar olarak da doğrulanmış sonraki desensitizasyon işlemlerinde ilgili basamak öncesi ek premedikasyon verilerek 5 tek şişe desensitizasyon işlemi daha başarı ile tamamlanmıştır.

ANTI-TÜBERKÜLOZ İLAÇLARLA DESENSİTİZASYON: OLGU SUNUMU

Özge Can Bostan^{1,2}

Bilinen kronik hastalığı olmayan 24 yaşındaki İspanya uyruklu kadın hasta acil servise iki haftadır olan, solunum hareketleri ile artan, batıcı tarzda sağ yan ağrısı nedeniyle başvurdu. Herhangi bir travma öyküsü olmayan hastanın son bir haftadır 38 dereceyi geçen ateşi, son haftalarda artan kuru öksürük ve eforla tetiklenen nefes darlığı şikayeti olduğu öğrenildi. Muayenesinde sağda solunum seslerinde azalma olan hastanın PA akciğer grafisinde sağ akciğerde plevral efüzyon saptanması üzerine yapılan torasentez sonucunda mononukleer eksudatif sıvı ve yüksek ADA düzeyi (70.2 IU/L) nedeniyle tüberküloz şüphesi ile plevra biyopsisi yapıldı. Plevra biyopsisinde tüberkülozu düşündüren nekrotizan epitelioid granülomlar saptanması üzerine hastaya plevra tüberkülozu tanısı konularak izoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol tedavisi başlandı. Tedavinin 7. gününde kuru kaşıntı şikayeti başlayan hastanın tedaviye devam etmesi üzerine tedavinin 27. gününde boyun ve sırt bölgesinde kaşıntılı eritematöz mikropapüler lezyonlar ve dudak ve göz kapaklarında anjiyoödem gelişti. Acil serviste uygulanan antihistaminik ve steroid tedavisi ile 2 saat içinde semptomatik düzelme sağlayan hastanın aynı gün içinde gelişen yaygın makulopapüler ekzantematöz lezyonlarının ortaya çıkması üzerine yakın takip amaçlı hastaneye yatırıldı. Yatışında mevcut reaksiyonuna ek olarak karaciğer fonksiyon testlerinde de artış (GGT: 316, AST: 120) saptanan hastanın tedavisine hem hepatotoksisite hem de alerjik reaksiyon nedeniyle ara verildi. Anti-tüberküloz ilaçlar ile geç reaksiyon olarak değerlendirilen hastanın alerji ünitesinde yapılan izoniazid, rifampisin, pirazinamid ve etambutol yama testi her dört ilaç için de negatif saptandı. Lenfosit transformasyon testi (LTT) pirazinamid ve rifampisin için pozitif saptanan hastanın pirazinamid ve etambutol tedavileri göğüs hastalıkları tarafından sonlandırılarak, izoniazid ve rifampisin tedavileri ile devam edilmesinin planlanması üzerine hastaya geç reaksiyona yönelik olarak oral rifampisin desensitizasyonu uygulandı. Hasta 6 aylık tedavisini sorunsuz olarak tamamladı.

ANTI-TÜBERKÜLOZ İLAÇLARLA DESENSİTİZASYON

Dr. İlkey Koca Kalkan

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonu (ADR) düşünülen ve tedavi gereksinimi olan bir hastada birkaç yaklaşım seçeneği söz konusudur. Bu seçenekler tanıya yönelik yaklaşım, hastanın kullanabileceği emniyetli alternatif ilaç bulunması ve desensitizasyondur. Antitüberküloz ilaçlarla ADR gelişmesi durumunda gelişen alerjik reaksiyonun tipi ve mekanizmasına göre farklı yaklaşımlar söz konusu olabilir. Tüberküloz hastalarının yönetiminde tanısal ilaç provokasyon testleri ile suçlu ajanın tespit edilmesi sonrasında tedaviden çıkarılıp alternatif tedaviye geçilmesi optimal metot değildir. Aynı anda birden fazla ilaç ile ADR gelişmesi de söz konusu olabilmektedir. Alternatif ilaç sayısının kısıtlı, alternatif ilaçların daha az etkili, yan etkileri daha fazla olması ve daha uzun tedavi süreleri gerektirmeleri nedeniyle suçlu ajan/ajanlar tedaviden kolayca çıkarılamamaktadır. Bu yüzden de ADR olan tüberküloz hastalarında öncelik ilaçların tekrar kullanılabilmesini sağlayacak hızlı ve güvenli bir metot geliştirilmesidir.

İlaç desensitizasyonu hastanın duyarlı olduğu ilacı almak zorunda olduğunda ve efektif alternatifi bulunmadığında yapılan bir işlemdir. Başarılı işlem sonrasında suçlu ilaca karşı tolerans gelişir. Oluşan tolerans geçicidir, doz aralığı ilacın yarı ömrünün 2 katını geçerse tolerans durumu kaybolur. Tanımlanan ilaç öyküsü desensitizasyon kararında önemlidir. Genel olarak ilaç allerjilerinde alerjik olunan ilaç öyküsü tip 1 IgE aracılı reaksiyon veya tip 4 reaksiyonlardan makülopapüler erupsiyon veya fiks ilaç erupsiyonu ise desensitizasyon düşünülebilir. İlaç öyküsü Tip 2, Tip 3 reaksiyon veya ciddi yaşamı tehdit eden tip 4 reaksiyon (DRESS, SJS, TEN, AGEP gibi) ise desensitizasyon kontrendikedir.

Erken Tip Reaksiyonlarda Desensitizasyon

Literatürde antitüberküloz ilaçlara karşı gelişen erken tip ADR larda ilaç desensitizasyonları bildirilmekle birlikte standart bir protokol yoktur. Genellikle olgu sunumları şeklinde olup bazıları saatler içinde tamamlanan hızlı desensitizasyon protokolleri olmakla birlikte diğerleri günler haftalar süren uzamış desensitizasyon protokolleridir. Uzamış desensitizasyon protokollerinin antitüberküloz tedavide dezavantajı ise ilaç rezistansı geliştirebilme riski bulunmasıdır

Desensitizasyon protokolleri sırasında reaksiyonlarla karşılaşılabilir, ciddi reaksiyonlar gelişmesi de olasıdır. Bu nedenle bu işlemler mutlaka deneyimli allerji/klinik immünoloji merkezlerinde yapılmalıdır. Reaksiyon gelişmesi desensitizasyonun devamı için kontrendikasyon oluşturmaz uygun tedavi sonrasında protokol modifikasyonları ile devam edilmesi denenebilir ama bu aşamada olası alternatifler varsa veya ciddi reaksiyon gelişmiş ise ilacın tedaviden çıkarılması düşünülebilir.

Kliniğimizde yaptığımız bir çalışmada 76 hastada kullandığımız tanımlı protokol ile 44 olguda (%57,9) reaksiyon gelişmeden desensitizasyon tamamlandı, 32 olguda (%42,1) desensitizasyon esnasında 34 reaksiyon izlendi. Bunlardan 12 tanesinde prosedüre devam edildi; 9 tanesi başarılı, 3 tanesi başarısız sonuçlandı. Sonuçta 56 hastanın 53'ünde (%94,64) ünde protokollerimizin başarılı olduğu izlendi. Desensitizasyon sırasında görülen reaksiyonların hepsi grade 1 reaksiyonlardı.

Geç Tip Reaksiyonlarda Desensitizasyon

Genel literatürde erken olmayan ADR larında desensitizasyon verisi kısıtlıdır ve rehberlerde erken olmayan ADR larında desensitizasyonun komplike olmayan hafif reaksiyonlar (örn makulopapüler erüpsiyon veya fix ilaç erüpsiyonu) ile sınırlandırılması önerilmektedir.

Literatürde antitüberküloz ilaçlarla erken olmayan tipte reaksiyonların yönetimi ile ilgili veriler kısıtlıdır ve genellikle vaka sunumları şeklindedir. Standardize desensitizasyon protokolleri henüz bulunmamaktadır. Tanımlanan protokollerin bir kısmında uygulama süresi uzun olup median süre 4-18 gün arasında bildirilmiştir. Uzun süreli desensitizasyon protokollerinde direnç gelişime riski akılda tutulmalıdır. Kliniğimizde erken olmayan tip ilaç ADR olarak değerlendirdiğimiz vakalar için yaklaşımımız reaksiyonun ağırlığına göre değişmektedir.

ÇOCUKTA ATOPIK DERMATİT TANISI & AYIRICI TANISI: OLGU SUNUMU

Dr. Zeynep Güleç Köksal

Dört aylık erkek olgu, tekrarlayan egzematöz deri lezyonları nedeni ile çocuk alerji ve immünoloji kliniğimize başvurdu. Egzemalarının iki aylıkken, yanak, boyun ve gövdede başladığı öğrenildi. Lezyonlar, başlangıçta kızarıklık ile karakterize olup, ardından kuruyarak üzerinde puanlanmış egzematöz döküntüler gelişmiş. Tüm vücutta yaygın ciddi kaşıntı eşlik etmekteymiş. Sadece anne sütüyle beslenmekte olan hastamızın annesinin şüphelendiği tetikleyici herhangi bir besin olmamış.

Özgeçmiş ve Soygeçmiş: 26 yaşındaki anneden 40. gestasyonel haftada sezaryen ile 3.940 gram doğum öyküsü mevcut. Bilinen bir hastalık yok. Anne- baba arasında akrabalık yok. Babasında kronik ürtiker mevcut.

Fizik muayene: Yanaklarda papüloveziküller impetiginöz döküntüler, enfekte eritematöz erozyonlar, sızıntı ve kabuklaşma, infraorbital kıvrım çizgileri (denie morgan çizgileri). Bacaklarda ve gövdede eritematöz lezyonlar, hafif pullanma, deride kalınlaşma ve ekzoriyasyonlara ek olarak yaygın cilt kuruluğu mevcuttu. Hastalık ağırlığı SCORAD'a göre 67 olarak hesaplandı. Diğer sistem muayeneleri olağandı.

Laboratuvar: Hastanın tam kan sayımı eozinofili dışında olağan saptandı. Karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, immünglobulinleri (Ig A, Ig M, IgG) normal olup total Ig E<7 saptandı. Hastamızın yumurta spesifik Ig E : 0.06 ve süt spesifik Ig E: 0.11 saptandı. Yapılan deri testinde yumurta beyazı, yumurta sarısı, ceviz, fındık, inek sütü, yoğurt duyarlılığı saptandı.

Tanı: Çok erken başlangıçlı, besin alerjisinin eşlik ettiği ağır atopik dermatit olarak değerlendirildi. Atopik dermatit ayırıcı tanısında skabies (uyuz), seboreik dermatit, allerjik kontakt dermatit, iktiyoz, kutanöz lenfoma, psöriazis ve immün yetmezlikler dışlandı.

Tedavi Önerileri:

- Haftada 2-7 kez, ılık su kullanarak 5-10 dakika boyunca batırıp çıkarma şeklinde, sabun olmayan, tahriş etmeyen, hipoalerjenik ve nötr pH temizleyicilerle cildi lif veya sert bir bezle ovmadan düzenli banyo yaptırılması önerildi.
- Enfekte lezyonlar ve akut alevlenme bölgeleri dışında kalan tüm alanlara günde en az 3-4 kez, banyodan hemen sonra 3 dakika içinde nemlendirici kullanımı önerildi.
- Yanaktaki enfekte bölgelere, enfeksiyon geriledikten sonra günde bir kez hidrokortizon asetat; gövde ve bacaklardaki alevlenmelere ise günde bir kez metil prednizon aseponat kullanılması önerildi. Kaşıntı düzeleneye kadar tedavisine devam edildi.
- Sorumlu alerjenlerden (süt, yumurta, ceviz ve fındık) kaçınma önerildi. Anne sütü yetersiz olması nedeni ile ileri hidrolize mama beslenmesine eklendi.
- İlaçlar kesildikten kısa bir süre sonra sık nüks görülmesi nedeni ile, relaps süresini uzatmak ve aktif lezyonları yok etmek için proaktif tedavi başlandı.

Sonuç: Atopik dermatit, çocukluk çağında sıkça görülen kronik bir cilt hastalığıdır. Genellikle akut alevlenmeler ve remisyonlarla seyreder. Tanı klinik olarak konulmaktadır. Atopik dermatit ayırıcı tanısında skabies (uyuz), seboreik dermatit, allerjik kontakt dermatit, iktiyoz, kutanöz lenfoma, psöriazis ve immün yetmezlik gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalıkların dışlanması, doğru tanıyı belirleme ve etkili tedavi stratejilerini geliştirme açısından önemlidir.

AĞIR ATOPIK DERMATİTLİ BİR ADOLESAN OLGU SUNUMU

Deniz İlgün Gürel, Uzm Dr

Olgu

On altı yaşında kız hasta, son bir buçuk yıldır artan egzema şikayeti ile Hacettepe Üniversitesi Çocuk Allerji Bölümü'ne başvurdu. Nemlendiriciler ve topikal kortikosteroid içeren ilaçlar dışında başvuru anına kadar herhangi bir ek tedavi almamıştı. Yapılan fizik muayenesinde hastanın gövde ön ve arka yüzlerinde, bilateral bacaklarında ve kollarında yaygın kserotik eritemli zeminde plaklar mevcuttu. Başvuru anındaki objektif SCORAD değeri 83 olarak hesaplandı. Tetkiklerinde tam kan sayımında eozinofil yüksekliği (%9,6; n=1000) mevcuttu. Karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testleri normal olup total IgE değeri 9169 kU/L olarak saptandı. Hiper IgE sendromu açısından çocuk immunoloji bölümüne konsülte edildi. Yeni nesil dizileme analizi sonucunda patolojik varyant saptanmadı. Siklosporin 5 mg/kg dozunda başlandı. Ekstremitelerde, boyunda ve gövdede eritem, ödem, ekskoriasyon ve likenifikasyon tedaviye rağmen devam etti. Siklosporin tedavisi 6 ay süre ile tam dozda verildikten sonra kademeli olarak azaltılıp 10 aya tamamlandı. Siklosporin tedavisinin kesilme fazında, immunsupresif tedavi altındayken bacaklarında selülit gelişen hasta hastaneye yatırılarak tedavi edildi. Tedavisi kesildikten sonraki objektif SCORAD skoru 75'di. Altı aylık sürede dört kez sistemik steroid almasını gerektirecek alevlenmeleri oldu. Janus Kinaz inhibitörü başlanması açısından değerlendirmek için konsey yapıldı. Tromboza yatkınlık yapabilmesi ve hastanın mevcut hipereozinofilisi nedeni ile hasta çocuk hematoloji, immunoloji, göğüs hastalıkları ve kardiyoloji bölümleri tarafından değerlendirildi. Trombofili paneli istendi ve sonucu normal olarak belirlendi. Kemik iliği biyopsisi ve akım sitometri sonuçları normal olarak değerlendirildi. Bazal ve ileri immünolojik testleri normal olarak sonuçlandı. Tetkiklerinde organ tutulumunu düşündürecek herhangi bir patolojik bulgu saptanmadı. Hastanın Dupilumab temin etmesi nedeni ile 200 mg dozunda ve iki haftada bir olacak şekilde dupilumab tedavisi başlandı. İlk dozdan itibaren belirgin düzelmesi oldu ve objektif SCORAD skorları sırası ile 1, 2. ve 3. ayın sonunda 40-18-11'e geriledi. Halen hasta dupilumab tedavisine devam etmekte olup son Objektif SCORAD değeri 4 dür. Hastamızda takip ettiğimiz süre zarfında dupilumab tedavisine bağlı herhangi bir yan etki gelişmemiştir.

KRONİK KAŞINTIYA YAKLAŞIM ALLERJİST GÖZÜNDEN

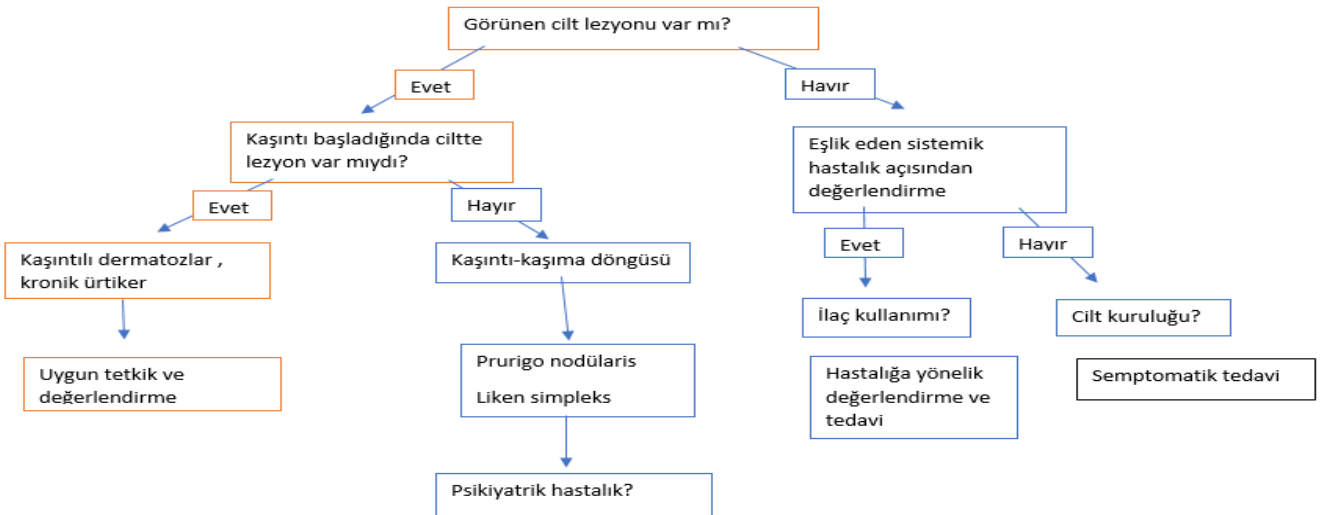
Müge Toyran

Kaşıntı, cilt üzerindeki ektoparazitlerin ve zararlı maddelerin uzaklaştırılması için vücudumuzun kullandığı koruyucu bir mekanizmadır. Bununla beraber kaşıntı kronikleştiğinde ciddi bir sağlık sorunu haline gelebilmektedir. Altı haftadan uzun süren kaşıntı olarak tanımlanan kronik kaşıntı, toplumda %8-15 oranında görülebilmekte ve kadın cinsiyeti erkeklere göre daha sıklıkla etkilemektedir. Kaşınma hissi, kaşınmayı tetiklemekte, kaşıma hareketi ise epidermal bariyerde zedelenme, keratinositlerde, sinir uçlarında, hatta papiller dermiste zarar görmeye neden olabilmektedir. Bunun sonucunda ekzoriyasyon alanları, kanama, kabuklanma, papüller, plaklar, likenifikasyon oluşabilmekte, başlangıçta koruyucu refleks veya hastalık belirtisi olan bir durum, başlı başına başa çıkılması gereken bir soruna dönüşmektedir. Kronik kaşıntı hastalarda uyku bozuklukları, depresyon, kaygı bozukluğu gibi ek sorunlar doğurabilmekte ve hastanın yaşam kalitesini bozmaktadır.

Bu nedenle kronik kaşintıda tedavi karmaşık ve çok taraflı bir yaklaşım gerektirmektedir:

- Şikayetin giderilmesine yönelik tedavi
- Şikayete bağlı oluşan sorunların (uyku bozukluğu, depresyon vb) tedavisi
- Alta yatan hastalığın tanı ve tedavisi

Kaşıntının değerlendirilmesinde kaşınan cildin kaşıntı başlamadan önce lezyon içerip içermemesi önemli bir ayırım noktasıdır.



Kaşıntı normal ciltte	Kaşıntı lezyonlu ciltte
Nöropatik kaşıntı	İnflamatuvar cilt hastalıkları
İlaç yan etkisi	Otoimmün hastalıklar
Psikiyatrik hastalıklar	Enfeksiyöz hastalıklar
Böbrek hastalıkları	Skabiyez, vb cilt parazitozları
Karaciğer hastalıkları	Cilt mantar enfeksiyonları
Endokrin sistem hastalıkları	Kutanöz lenfoma
Malignensiler	

Kaşıntı normal ciltte	Kaşıntı lezyonlu ciltte
AYRINTILI ÖYKÜ	
TAM FİZİK MUAYENE	
LABORATUVAR Tam kan sayımı Kan şekeri KCFT (GGT ve LDH dahil) BFT TFT Periferik yayma CRP İdrar tetkiki Gaitada parazit? İlk sonuçlara göre ileri tetkikler	Lezyonların düşündürdüğü tanıya uygun tetkikler Eşlik edebilecek durumlara göre ileri tetkikler Besin alerjisi için spesifik IgE, deri testi, provokasyon testi gibi

Kaşıntı vücudun hemen her sistemine ait hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Alerjik hastalıklar da kaşıntı ile birlikte seyredilen hastalıklardandır.

- Kronik spontan ürtiker,
- Atopik dermatit,
- Prurigo nodularis,
- Nedeni bilinmeyen kaşıntı,
- Alerjik kontakt dermatit,
- İlaç alerjileri,

tabloda kaşıntının ağırlıklı olarak yer aldığı alerjik hastalıklardır.

Tedavide hastalığın anlaşılması kadar kaşıntının hasta ve ailesi tarafından anlaşılması, almaları gereken önlemler, nemlendirici ile cilt bakımı, banyo özellikleri gibi konularda eğitim verilmesi tedavinin ilk basamağıdır.

- Genel rahatlatıcı önlemler
 - Terletmeyecek şekilde giyim, pamuklu, üste yapışmayan
 - Serin oda
 - Banyo
 - Alkali olmayan, parfümsüz, nemlendirici temizleyiciler
 - Kolloidal Yulaf ezmesi
 - Nemlendirici
 - Koku verici, koruyucu katkı gibi alerjenik içeriği olmamalı
 - Üre, gliserol
 - Propilen glkol, laktik asit
 - N-palmitoiletanolamin (PEA)

Kaşıntıyı gidermek amacıyla lokal ve sistemik tedavilerden yararlanılmaktadır:

	İmmün düzenleyici	Nörodüzenleyici	Kurtarıcı	Alternatif/tamamlayıcı
Sistemik	Antihistaminikler İmmünsupresanlar *Mikofenolat *Azatioprin *Siklosporin *Metotriksat Biyolojikler *Dupilumab *Tofasitinib Fototerapi	Talidomid Naltrekson Karbamazepin Amitriptilin Doksepin Milfazepin Paroksetin Pregabalin Gabapentin	IV Naloksan İntranozal Butorfanol Prenizon	Akupunktur n-palmitoiletanolamin homeopatik reçeteler
Lokal	PDE4 inhibitörleri (krisaborol) Kalsinörin inhibitörleri *takrolimus *pimekrolimus Kortikosteroidler	Ketain-amitriptilin liokain Gabapentin Doksepin Kapsaisin Anestezikler		Kafur Mentol Yulaf ezmesi banyosu

Kaşıntının patogeneğinde yer alan keratinositler, immün sisteme ait hücreler ve nöronlardan salgılanan sitokinler ve reseptörlerini hedef alan yeni tedavilerle ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bu ilaçların bir kısmı alerjik hastalıklarda kullanıma girmiştir, bir kısmının çalışmaları devam etmektedir.

Kaşıntıyla seyreden alerjik hastalıklarda, altta yatan hastalığın tedavisi kadar, kaşıntının ciddiye alınması, hastalığın türüne uygun şekilde önlemlerin alınması, lokal ve sistemik tedavilerin yapılması, uyku bozuklukları, depresyon gibi sorunlar için de destek verilmesi gereklidir.

Hedef	Kaynak	Tedavi		Hastalık
IL-4	Th2, bazofil, mast hücre, ILC2	Dupilumab	Dupilixent SC enj, AD, >12y	AD
IL-13	Th2, bazofil, ILC2	Talizumab Lebrikizumab		AD
IL-33	Keratinosit	Etokimab		AD, AKD
TSLP	Keratinosit	Tepceplumab		AD
IL-31	Th2	Nemolizumab		AD, FN
IgE	Plazma hücresi	Omalizumab	Kolair SC enj, aştım, KSU, >12y	KSU
JAK	Lenfosit, nöron	Tofasitinib Rukusitinib Baricitinib Upadotinib Abrasitinib JTE-052	Beljanzı tb, RA, >18y Jakovı tb, polisitami, miyelofibroz, >18y Unamity tb, RA, AD, >18y Elnvoq tb, RA, >18y Cibinqo tb, AD, >12y	AD
NR-1R	Nöronlar	Serlopitant		FN, nedeni bilinmeyen kronik pruritus
Histamin	Bazofil, mast hücre, keratinosit	JNJ 39758979 ZPL-389		AD, KSU
MrgprX2	Mast hücre			KSU

KRONİK KAŞINTIYA YAKLAŞIM NASIL OLMALI: DERMATOLOG GÖZÜ İLE

Prof. Dr. Ülker Gül

Kaşıntı, dermatolojide en sık rastlanılan semptomdur. Kaşıntının özellikleri, teşhis koymada önemli bir ipucudur. Kaşıntı süresi 6 haftadan kısa ise 'akut', 6 hafta ya da daha uzun ise 'kronik' olarak isimlendirilir. Kronik kaşıntı dünya genelinde önemli bir problemdir. Her yaşta görülebilir ve yaşam kalitesini bozar. Nüfusa dayalı çalışmalar, genel nüfustaki her 5 kişiden birinin yaşamı boyunca en az bir kez kronik kaşıntı yaşadığını ve bir yılda görülme sıklığının %7 olduğunu göstermektedir.

IFSI (International Forum for the Study of Itch) kaşıntı semptomu bulunan olguları 2 farklı şekilde sınıflamıştır:

Birinci sınıflamada 3 gruba ayırmışlardır:

Grup 1- Deri lezyonu varlığında kaşıntı: Bu grupta inflamatuvar deri hastalıkları (atopik dermatit, psoriasis, liken vb), enfeksiyöz hastalıklar (HIV/AIDS, skabies vb), otoimmün deri hastalıkları (büllöz pemfigoid vb), genodermatozlar, ilaç reaksiyonları, gebelik dermatozları ve deri lenfomaları bulunur.

Grup 2- Deri lezyonu yokluğunda kaşıntı: Sistemik, nörolojik veya psikosomatik/psikiyatrik kökenli kaşıntılı hastalıkları olan hastalar bu grupta yer alır.

Grup 3- Kronik kaşınmanın neden olduğu sekonder edinilmiş lezyonlar: Bu grupta liken simpleks kronikus, liken amiloidoz, maküler amiloidoz ve prurigo nodularis gibi hastalıklar bulunur.

İkinci sınıflama hastalık ana gruplarına göre yapılmıştır: Dermatolojik, sistemik, nörolojik, psikojenik, kombine ve diğer.

Kronik kaşıntılı hastalarda kaşıntı etyopatogenezini tespit etmek bazen çok kolaydır; bazen de çok zordur. Birçok tetkik, inceleme vb yapılsa da kronik kaşıntılı olguların %20'sine yakın bir oranda kaşıntının kaynağı bulunamamaktadır.

Bu sunumda kronik kaşıntıya sebep olan hastalıklar kaşıntı özellikleri ve kaşıntının ayırıcı tanıdaki yeri göz önüne alınarak detaylı anlatılacaktır.

KRONİK UYARILABİLİR ÜRTİKERDE PROVAKASYON TESTLERİ

Dr. Deniz Özçeker

Kronik indüklenebilir ürtiker kronik ürtikerin bir alt tipi olup, uyarıcı bir etkenle ortaya çıkar. Genel popülasyonda KİNDU prevalansı %0,5 olarak bildirilmektedir.

Tüm KÜ'lerin %20-30'unu oluşturur ve uygun testlerle bu çevresel etkenlerin belirlenmesi gerekir. Testler sırasında anafilaksi dahil olmak üzere ciddi sistemik reaksiyonlar gelişebileceği unutulmamalıdır. Özellikle öyküde ağır sistemik reaksiyon veya anafilaksi tarifleniyorsa dikkatli olunmalıdır. Testlerin sensitivitesi net olmadığı için yorumlamak kolay olmayabilir ve negatif testleri tekrarlamak gerekebilir. Ayrıca bazı hastalarda iki farklı uyarının bir arada olabilir.

Fiziksel ürtiker

Non fiziksel ürtiker

- | | |
|-------------------------------|-----------------------|
| 1. Semptomatik dermatografizm | 1. Kolinerjik ürtiker |
| 2. Soğuk ürtiker | 2. Akuajenik ürtiker |
| 3. Sıcak ürtiker | 3. Kontak ürtiker |
| 4. Geç basınç ürtikeri | |
| 5. Solar ürtiker | |
| 6. Vibratuvar ürtiker | |

Kronik uyarılabilir ürtikerde kullandığımız tanısal provakasyon testleri anlatılacak ve uygulamaları gösterilecektir.

Tablo 1. KiDU tanısında kullanılan tanısal testler

Ürtiker tipi	Alt tipi	Önerilen rutin tanısal test	Genişletilmiş tanı programı (anamneze dayalı) <i>Tetikleyicilerin ve olası ayırıcı tanıların ekarte edilmesi için</i>
KiDU	Soğuk ürtikeri	Soğuk provakasyon ve eşik değer testi	TKS, sedimentasyon veya CRP
	Gecikmiş basınç ürtikeri	Basınç testi	Yok
	Sıcak ürtikeri	Sıcak provakasyonu	Yok
	Solar ürtiker	UV ve görölür ışık ile provakasyon	Diğer solar dermatozları ekarte et
	Semptomatik dermografizm	Provakasyon testi	Tam kan sayımı, sedim veya CRP
	Vibratuar anjiyoödem	Provakasyon testi	Yok
	Akuajenik ürtiker	Provakasyon testi	yok
	Kolinerjik ürtiker	Provakasyon testi	Yok
	Kontakt ürtiker	Provakasyon testi	yok

KAYNAKLAR

- Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy. 2022 Mar;77(3):734-766.
- Can PK, Etikan P, Kızıldağ U, Kızıldağ K, Singer R, Kocaturk E. Fric Test Revisited: A Suggestion for a New Scoring System and Its Correlation with Urticaria Control Test and Dermatology Life Quality Index. Int Arch Allergy Immunol. 2019;178(1):76-82.
- Mehta A, Godse K, Agarwal S, Patil S. Feasibility and Utility of the Fric Test in Symptomatic Dermographism: A Pilot Study. Indian J Dermatol. 2015 Nov-Dec;60(6):638.

KRONİK ÜRTİKERDE HASTALIK AKTİVİTE, KONTROL VE YAŞAM KALİTESİ ÖLÇÜTLERİNİ TANIYALIM

Dr. Gülden Paçacı Çetin

Kronik spontan ürtiker (KSÜ), altı haftadan daha uzun bir süre boyunca kızarıklık, kaşıntı ve kabarıklıkların ve/veya anjiyoödem ortaya çıkması olarak tanımlanır. Kronik ürtiker hastaları her vizitte hastalık aktivitesi, hastalık kontrolü ve hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisi açısından değerlendirilmelidir. Hasta tarafından bildirilen sonuç ölçütleri (PROMs) olarak isimlendirilen valide edilmiş Ürtiker Aktivite Skoru (UAS/UAS7), Anjiyoödem Aktivite Skoru (AEAS), Ürtiker Kontrol Testi (UCT), Anjiyoödem Kontrol Testi (AECT), Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anketi (CU-Q2oL) ve Anjiyoödem Yaşam Kalitesi Anketi (AE-QoL) bu amaçla kullanılırlar.

UAS7, yani art arda 7 günün toplam puanı, KSÜ'lü hastaların hastalık aktivitesini ve tedaviye yanıtını belirlemek için rutin klinik uygulamada kullanılmalıdır. UAS7 ürtikerin temel belirti (kaşıntı) ve bulgusunun (kabarıklık) değerlendirilmesine dayanmaktadır. Rekürren anjiyoödem gelişen KSÜ hastalarında, hastalık aktivitesini, hastalık kontrolünü, hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisini ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için Anjiyoödem Aktivite Skoru (AAS) kullanılmalıdır.

Hastalık aktivitesine ek olarak, hem klinik pratikte hem de çalışmalarda hastalığın yaşam kalitesi ve hastalık kontrolü üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi önemlidir. KSÜ hastalarında yaşam kalitesi bozukluğunu belirlemek için CU-Q2oL, anjiyoödemli olan KSÜ hastalarında AE-QoL kullanılmalıdır.

KSÜ'lü hastalarda hastalık kontrolünün değerlendirilmesi de oldukça önemlidir. KSÜ hastalarında bu amaçla ürtiker kontrol testi (UCT), anjiyoödemli olan hastalarda da anjiyoödem kontrol testi (AECT) kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Zuberbier T et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022 Mar;77(3):734-766.
2. Młynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy*. 2008 Jun;63(6):777-80
3. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, Metz M, Staubach P, Maurer M. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy*. 2013 Sep;68(9):1185-92.
4. Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, Ferrer M, Gutermuth J, Hartmann K, Jakob T, Kapp A, Kolkhir P, Larenas-Linnemann D, Park HS, Pejler G, Sánchez-Borges M, Schäkel K, Simon D, Simon HU, Weller K, Zuberbier T, Metz M. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(5):321-333.

BESİN ALLERJİSİ OLAN ATOPIK DERMATİTLİ BEBEKTE EK GIDA NASIL BAŞLAMALIYIM?

Dr. Işıl Turan

VAKA:

14 aylık kız hasta, çocuk acilden tarafımıza haşlanmış yumurta tüketimi sonrası anafilaksi nedeniyle konsülte edildi. Hastanın yumurta eliminasyonu yaptığı; yumurta ile ilk kez karşılaşma sonrası anafilaksi geliştiği öğrenildi. Hastanın ilk 6 ay sadece anne sütü aldığı; 2 aylıkken yanaklarda başlayıp zamanla dirsek dış yüz, gövde ve dizlerinde gelişen atopik dermatit nedeniyle 4. ayında bir pediatri kliniğine başvurduğu; o dönemde süt, yumurta ve kuruyemiş alerjisi düşünülerek hem anne hem de bebeğe süt, yumurta ve kuruyemiş diyeti başlandığı öğrenildi. Hastanın proktokoliti ve kusması olmamıştı.

Hastaya doktoru tarafından; ketotifen damla düzenli kullanması, D vitamini desteği ve probiyotik kullanması, günlük banyo sonrası aromaterapi yağı ile (lavanta, papatya, gül, portakal içeren) tüm cildin nemlendirilmesi önerilmişti. Lezyonlar alevlendiğinde kullanması için "vazelin-gliserin-metilprednisolon aseponat karışımı" 7-10 gün kadar kullanılıp kesmesi önerilmişti.

Hastanın tamamlayıcı beslenmeye 6 ay bir haftalıkken sebze denemeleri ile başladığı öğrenildi. Hasta yumurta ile hiç tanışmamıştı. 8. ayındaki kontrolünde kilo alımı yetersiz olan hastaya doktorunun önerisi ile hidrolize formül süt başlanmıştı. Uygulanan diyetle cilt bulguları düzelen bebeğin o dönem kırmızı et denemesinden birkaç gün sonra yanaklarında hafif kızarıklık olması üzerine annesi endişelenerek kırmızı eti de yedirmeyi bırakmıştı.

Hasta polikliniğimizde değerlendirildiğinde yanaklarında hafif dermatiti ve cilt kuruluğu dışında sistem muayeneleri doğaldı. Hastanın öyküsü derinleştirildiğinde o gün kahvaltıda çırpılmış yumurta olan tabağa elini attığı; hızlıca ağzına götürdüğü; ilk beş dakika içerisinde yüzünden başlayıp vücuda yayılan ürtikeryal döküntü ve hızlı gelişen hışıltısı olduğu öğrenildi. Herhangi başka bir gıda alımı yoktu. Şüpheli ilaç öyküsü yoktu.

Hastada ön planda yumurtaya bağlı anafilaksi düşünüldü. Hastaya adrenalin oto enjektör (AOE) raporlandı ve reçete edildi. AOE kullanımı anlatıldı ve yazılı anafilaksi acil eylem planı verildi. Anneye optimum cilt bakımı, nemlendirme anlatıldı. Hastanın antihistaminik tedavisi kesildi. Anne ve bebeğe kalsiyumdan zengin beslenme anlatıldı. Anneye kalsiyum ve D vitamini desteği başlandı.

Hastadan besin spesifik Ig E için kan alındı. Sonuçlar çıkana dek şüpheli gıda eliminasyonuna devam edilmesi istendi. Hastanın sığır eti ile tip 1 reaksiyon tariflememesi ve spesifik IgE değerleri negatif olması üzerine anne ve hastanın beslenmesine sığır eti eklendi. D vitamini tedavi dozuna çıkıldı.

Hastanın süt kaçağı sorgulandığında bakım veren anneannenin hastaya birkaç kez yumurtasız yayla çorbası tattırdığı ve reaksiyon gelişmediği söylendi. Kazein ve süt spesifik IgE değeri düşük olması üzerine anne ve bebekten süt ve süt ürünleri basamaklara uygun bir şekilde açıldı.

Üçer ay aralıkla alerji poliklinik kontrollerine devam edildi.

27 aylıkken kontrolde kilo ve boy persantili 25p idi. Bakılan yumurta sarısı spesifik IgE 4,2 kU/L ve yumurta beyazı spesifik IgE 9,6 kU/L idi. Önce tam haşlanmış yumurta sarısı ile hazırlanan kek ile hastanemizde fırınlanmış yumurta BYT yapıldı. Reaksiyon gözlenmedi. Bir ay boyunca haftada en az iki kez yumurta sarısını bu formda tüketmesi istendi. Kontrolde tüketime devam ettiği ve reaksiyon olmadığı, dermatitinde alevlenme olmadığı görülen hastaya haşlanmış yumurta sarısı ile BYT yapıldı ve negatif görüldü. Hastanın 3 ay sonraki kontrolünde de fırınlanmış tam yumurta ve haşlanmış tam yumurta ile BYT birer ay aralarla planlandı. Hastanemizde tam yumurta ile kek ve bir ay sonrasında tam haşlanmış yumurta BYT yapılan hastanın testleri negatif sonuçlandı.

ATOPIK DERMATİTLİ BEBEKLERDE EK GIDA NASIL BASLAMALIYIM?

BESİN ALLERJİSİ OLAN ATOPIK DERMATİTLİ BEBEKTE

Doç. Dr. Ceren Can

Atopik dermatit (AD), çocukluk çağında en sık görülen inflamatuvar deri hastalığıdır. AD, yoğun kaşıntı ve tekrarlayıcı egzamatöz lezyonlar ile karakterizedir. AD patogeneğinde, genetik, immünojenik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. AD, ülkeler ve etnik gruplar arasında farklılıklar olmakla birlikte dünya genelinde çocukları % 5-20 oranında etkilemektedir. Atopik dermatitli çocukların %50'si hayatın ilk yılında, %85'i beş yaşından önce tanı almaktadır. Atopik dermatit en sık üç ile altı ay arasında başlamaktadır. AD genellikle çocukluk çağında düzelse de, hastaların %20-50'sinde erişkin yaşta devam edebilmektedir.

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. Orta-ağır AD'li çocukların üçte birinde besin duyarlılığı saptanmaktadır ve bu açıdan hastaların değerlendirilmesi gerekmektedir. AD'li çocuklarda en sık saptanan besin alerjisi yumurtadır. Erken başlangıçlı ve ağır kliniğe sahip atopik dermatitli hastalarda besin alerjisi gelişme riski daha fazladır. Bu sunumda güncel bilgiler ışığında besin alerjisi olan atopik dermatitli bebekte ek gıdalara başlanma önerileri tartışılacaktır.

KAYNAKLAR

1. Sapan N. Atopik dermatit. Şekerel BE (editör), 'Çocukluk Çağında Alerji Astım İmmunoloji' içinde. Ada Basın Yayın, Ankara 2015; s: 541-548.
2. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. Lancet. 2016;387:1109-22.
3. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2014 ;70:338-51.
4. Williams H, Robertson C, Stewart A, et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. J Allergy Clin Immunol 1999; 103:125.
5. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, et al. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. J Allergy Clin Immunol 2009;124:1251.
6. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. J Am Acad Dermatol 2014;71:116-32.
7. Hanifin JM, Reed ML, Eczema Prevalence and Impact Working Group. A population-based survey of eczema prevalence in the United States. J Amer Acad Derm 2007;18:338-351.
8. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, et al. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: a population-based cross-sectional study. Ann Allergy Asthma Immunol 2018;121:340-47.
9. Altıntaş DU, Büyüktiryaki B. Besin alerjisi Türk ulusal rehberi 2017. Astım Allerji İmmunoloji Dergisi (ek sayı 1) 2017;15:76.
10. 10- Robison RG, Singh AM. Controversies in Allergy: Food Testing and Dietary Avoidance in Atopic Dermatitis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 ;7(1):35-39.

BESİN ALLERJİSİ OLMAYAN ATOPIK DERMATİTLİ BEBEKTE EK GIDA NASIL BAŞLAMALIYIM?

Dr. Seda Tunca

Atopik dermatit, süt çocukluğu, erken çocukluk ve ergenlik döneminde vücudun farklı bölgeleri tutan, tipik deri lezyonları olan, alevlenmelerle seyreden kronik, kaşıntılı, enflamatuvar bir deri hastalığıdır.

Altı aylık erkek hasta, iki aylıktan itibaren yüzünde başlayan kaşıntılı, kuru egzamatize lezyonlar ile dış merkezde genel pediatri uzmanına başvurmuş. Sadece anne sütü alan ve annesinin tükettiği besinlerle klinik olarak şikayetlerinde artış fark edilmeyen hastanın annesine süt ve yumurta eliminasyonu yapması önerilmiş. Hastanın annesi ayrıca internet taraması aracılığıyla susam ve kuru yemişleri de diyetinden çıkarmış. Hasta altı aylıkken egzamatöz lezyonlarda artış ve belirgin kaşıntı sonucu yaşam kalitesindeki belirgin düşüş şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde önemli özellik olmayan hastanın annesinde polen duyarlı alerjik rinit tanısı olduğu öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde cildinde yaygın kuruluk mevcuttu. Bilateral üst ekstremitte ekstansör bölgelerde kuru egzamatize lezyonları mevcut olup ayrıca her iki yanak bölgesinde belirgin egzamatize lezyonları vardı. Diğer sistemlerin muayene bulguları normal olarak değerlendirildi. SCORAD 28 olarak hesaplandı.

Laboratuvar tetkiklerinde hemogram ve biyokimyasal parametreleri normal olarak değerlendirildi. Total IgE düzeyi 120 IU/ml (0-90) saptandı. Besin alerjisi olan Türk çocuklarında en sık gözlenen besinlerle deri prik testi yapıldı, alerjik duyarlanma saptanmadı.

Hastaya atopik dermatit ön tanısı hakkında bilgi verildi. Günlük olarak tüm vücuda düzenli nemlendirici uygulanması ve haftada 2-3 kere kısa süreli banyo yapılması önerildi. Lezyonlu bölgelere uygun poteste topikal steroid tedavisi başlandı. Sekonder bakteriyel enfeksiyonları önlemek için sık tırnak kesilmesi, kıyafetlerin bol ve pamuklu tercih edilmesi, az deterjanla yıkanması ve yıkama sonrası iyi durulama yapılması önerildi. Atopik dermatite yönelik hayat tarzı değişiklikleri ve alınacak önlemler anlatıldı.

Sonuç olarak, atopik dermatit tanısı konulan her hastada besin alerjisi olmayabileceği unutulmamalıdır. Klinik öykü ve izlem besin alerjisi ile uyumlu değilse ampirik olarak besin eliminasyonu yapılmamalıdır. Bu hastalara tamamlayıcı gıdalar başlanırken bebeğin özel ihtiyaçları ve tercihleri göz önünde bulundurulmalıdır. Tamamlayıcı gıdalar her seferinde tek yeni bir gıdayı içerecek ve giderek artacak şekilde verilmelidir. Olumsuz reaksiyonlar açısından hastalar yakın izlenmelidir.

BESİN ALERJİSİ OLMAYAN ATOPIK DERMATİTLİ BEBEKLERDE EK GIDA NASIL BAŞLAMALIYIM?

Dr. Dilek Azkur

Atopik dermatit (AD), cildin en yaygın kronik inflamatuvar hastalığı olup, endüstrileşmiş ülkelerdeki çocukların %20'sinden fazlasını etkiler (1). Hastalık kuru, kaşıntılı ve kızamık bir ciltle karakterizedir ve alerjenler, tahriş ediciler, enfeksiyonlar, stres ve iklim gibi çeşitli faktörler tarafından tetiklenebilir. AD ile besin duyarlılığı ve besin alerjisi arasında güçlü bir ilişki vardır ve AD'nin şiddeti ve kronisitesi besin alerjisi ile artmaktadır (2). Orta ve ağır şiddete AD olan vakaların üçte birinde besin alerjisi görülmektedir (3). Uzun zamandır belli bir besinin egzamayı kötüleştirdiği durumlarda, hastalara sıkı bir besin eliminasyonu yapması önerilmektedir. Eliminasyon diyeti ile atak şiddetinde ve sıklığında azalma sağlanabilir. Bununla birlikte atopik dermatit tanısı alan ancak besin alerjisi olmayan bebeklerde de tamamlayıcı beslenmeye başlanması dikkatli ve stratejik bir yaklaşımı gerektirmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü, anne sütünün ve/veya mamanın tek başına süt çocuğunun beslenme ihtiyacını tam olarak karşılayamadığı dönemde başlanan yiyecek ve içeceklerin tanıtılma sürecini tamamlayıcı beslenme olarak tanımlar (4). Tamamlayıcı beslenme yaklaşık altı aydan itibaren başlar ve iki yaşına kadar devam eder. Tamamlayıcı beslenme, bebeklerin ve çocukların beslenme ihtiyaçlarını ve gelişimsel kilometre taşlarını karşılamak için önemlidir. Bu dönem, bebeklerin hızlı büyüme ve gelişme dönemlerinden biridir ve beslenme eksikliklerine ve fazlalığına duyarlıdır. Bu süreçte yeni gıdalara, tatlılara ve beslenme deneyimlerine maruz kalmalarıyla beslenme düzenlerinde belirgin değişiklikler yaşanır (5).

Tamamlayıcı beslenme ile atopik dermatit arasındaki ilişki tam anlaşılmamıştır. Bazı çalışmalar, özellikle fıstık, yumurta ve balık gibi bazı gıdaların, yüksek riskli bebeklerde besin alerjisi ve atopik dermatit riskini azaltabileceğini öne sürmektedir. Ancak diğer çalışmalar, bu gıdaların erken veya geç başlamanın herhangi bir fayda veya zarara neden olmadığını göstermiştir. Atopik dermatiti önlemek veya tedavi etmek için tamamlayıcı gıdaların başlanması için en uygun zaman, besin türü ve miktarı hala belirsizdir (6).

Tamamlayıcı beslenme sürecinde olan AD'li bebeklerde olası olumsuz reaksiyonları daha iyi fark etmek için her seferinde tek bileşenli yeni bir besin verilmeli ve verilen miktar küçük porsiyonlardan giderek artacak şekilde ayarlanmalıdır. Verilecek besinler toplumun kültürel öğelerine ve geleneklerine uygun, bireysel tercihlere göre değişiklikler gösterebilen, bilindik, uygun kıvamda, ucuz ve kolay hazırlanabilen, içerik açısından zengin ve az işlem görmüş besinlerden seçilmelidir. Her yeni gıdanın verilmesinden önce birkaç gün beklenmesi, beslenme günlüğü tutulması ve AD semptomlarının kötüleşmesi açısından hastanın yakın takibi önerilmelidir. Ana beslenme kaynağı olarak emzirmeye ve/veya mama vermeye devam edilmelidir. Diyet hastanın beslenme ihtiyaçlarını tam olarak karşılayacak şekilde düzenlenmeli ve hastanın büyümesi ve gelişimi ve yakından izlenmelidir.

KAYNAKLAR:

1. Flohr C, Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy* 2013;69:3-16.
2. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, Baron S, du Toit G, Till S, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Apr;137(4):1071-1078.

- Domínguez O, Plaza AM, Alvaro M. Relationship Between Atopic Dermatitis and Food Allergy. *Curr Pediatr Rev.* 2020;16(2):115-122.
- World Health Organization. (2003). Complementary feeding: report of the global consultation, and summary of guiding principles for complementary feeding of the breastfed child. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/924154614X>. Erişim tarihi 08.10.2023
- Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis N, et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Jan;64(1):119-132.
- Skjerven HO, Rehbinder EM, Vettukattil R, LeBlanc M, Granum B, Haugen G, et al. Skin emollient and early complementary feeding to prevent infant atopic dermatitis (PreventADALL): a factorial, multicentre, cluster-randomised trial. *Lancet.* 2020 Mar 21;395(10228):951-961.

ÇOKLU IGE ARACILI BESİN ALLERJİSİ OLAN OLGUDA TANI ZORLUĞU

Dr. Mehmet Geyik

GİRİŞ: Atopik dermatit (AD) kronik, tekrarlayan inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Çocukluk yaş grubunun %15-20'sini etkiler. Kaşıntı ve kaşıntı nedeni ile uykuya dalmakta ve uykuyu idame ettirmekte güçlük yaratarak hasta ve ailesinin hayat kalitesinde azalmaya neden olan önemli bir sağlık sorunudur. Tedavisinde nemlendiriciler, topikal steroidler ve kalsinörin inhibitörleri kullanılabilir. Olguların özellikle ağır seyirli olanların yaklaşık 1/3'ünde besin alerjisi eşlik ettiği bildirilmiştir. Hekimler tarafından hem atopik dermatit hem de besin alerjisinin tedavisini yönlendirmek hem hastalık kontrolü hem de çocuğun gelişimi açısından önem arz eder. Burada çoklu besin alerjisi ve ağır atopik dermatit olan bir olgu sunulmuştur.

OLGU: 20 aylık erkek olgu, 4 aylıktan itibaren başlayan döküntü ve çoklu besin alerjisi nedeni ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın öz geçmişinde, 2850 gr. NSVY ile sorunsuz doğduğu ve ek gıdaya 6. ayda geçtiği öğrenildi. 4 aylıktan itibaren ciltte kaşıntı, kuruluk şikayeti ile dış merkezde atopik dermatit tanısı ile takipli olup yapılan deri prik testinde süt, yumurta, kabuklu yemişler (fındık, yer fıstığı, kaju) ve buğday ile duyarlılık saptanmış. Anneye ve bebeğe tüm gıda eliminasyonu önerilmiş. Hastanın farklı zamanlarında avakado, fındık ve ekmek ile anafilaksi öyküsü mevcut. Hastanın soy geçmişinde anne baba arasında akrabalık olmadığı, annede mevsimsel alerjik rinit tanısı olup, polen alerjisi saptandığı; babanın ise astım nedeni ile inhale kortikosteroid kullanmakta olduğu öğrenildi.

Fizik muayenesinde kilosu 11 kg (25-60 persentil), boyu 80 cm (25-50 persentil) idi. Yanaklarda, gövde ön yüzde, her iki üst ve alt ekstremitte ekstansör yüzlerde dermatit ile uyumlu lezyon olup, diğer sistemik muayeneleri normal saptandı. Hastanın SCORAD indeksi 45 idi. Laboratuvar verileri incelendiğinde hemogramında absolu eozonofili sayısı 1200 mm³, eozonofili %14 olup diğer parametreleri normal aralıktaydı. Total IgE 120 kU/L, diğer immunoglobulinler normal aralıktaydı; lenfosit paneli normal idi. Deri prik testinde inek süt 3 mm, yumurta beyazı 4 mm, yumurta sarısı 4 mm, fındık 17 mm, yer fıstığı 13 mm, buğday 15 mm, avakado 16 mm, dana eti 11 mm saptandı. Alerjen spesifik IgE'ler değerlendirildiğinde inek sütü (f2): 8 kU/L, yumurta sarısı (f75): 2,7 kU/L mm, yumurta beyazı (f1): 5,6 kU/L, fındık (f17): 19 kU/L, yer fıstığı:13,4 kU/L, buğday:49,1 kU/L, dana eti (f27):57 kU/L saptandı. Hastaya gıda patch (yama) testi yapıldı ve süt, yumurta, buğday, dana eti, yer fıstığı negatif saptanırken, fındık ++ saptandı. Hastaya atopik dermatit için nemlendiriciler, orta ve yüksek topikal kortikosteroidler ve pimekrolimus tedavisi verildi. Ara ara kısa süreli sistemik steroid verilmesine rağmen şikayetleri devam etti. Hastanın süt ve yumurta ile yapılan yama testinde duyarlılık olmaması üzerine besin yükleme testi yapıldı. Negatif saptanması üzerine süt ve yumurta diyeti açıldı ve takibinde kliniğinde kötüleşme saptanmadı, ancak tedaviye rağmen dermatiti düzelmeyen hastaya bileşene dayalı test yapıldı. Hastanın diyetinde tüketmediği fındık, yer fıstığı, avakado, dana eti bileşenleri pozitif saptanırken, yumurta ve süt negatif saptandı. Diyetinde tükettiği patates spesifik IgE 40 (Ku/L) pozitif saptanınca, yapılan patates deri prick testi:11 mm olarak tespit edildi ve hastanın diyetinden patatesi çıkarıldı. Ancak yine kliniğinde değişim saptanmadı. Eşlik edebilecek immün yetmezlikler açısından immün panel çalışıldı ve herhangi bir mutasyon saptanmadı. Şikayetleri devam eden hastaya omalizumab(anti IgE) endikasyon dışı onay alıp, 6 ay kullanıldı ancak fayda görmedi.

TARTIŞMA: Ağır atopik dermatitli çocuk olgularda besin alerjisi değerlendirilmelidir. Tanı koymada deri prik testi ve yama testi kullanılabilir. Birlikte çoklu duyarlanma olan hastalarda çapraz reaksiyonlar nedeni ile bileşene dayalı test de kullanılabilir. Yine de tedavinin yönlendirilmesinde provokasyon testi ve klinik gözlem en önemli basamaktır. Bu olguda çoklu IgE aracılı besin alerjisi olan atopik dermatitli hastanın tanı ve tedavideki zorluğu vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Atopik dermatit, Besin alerjisi, Bileşene dayalı test

BESİN BAĞIMLI EGZERSİZLE İNDÜKLENEN ANAFİLAKSİ-VAKA TAKDİMİ

Dr. Betül Dumanoğlu

Olgu Sunumu: 41 yaşında erkek hasta, son üç yıldır anafilaksi atakları yaşamaktadır. Son atak iki ay önce meydana gelmiş olup, kaşıntı, ürtiker, dispne, baş dönmesi ve hipotansiyon gibi belirtiler içermiştir. Hasta ataklar sırasında ravioli, hamburger ve tost gibi üç farklı gıdayı tükettiğini söylemiş ayrıca son atağında myorelaksan bir ilaç almıştır.

Alerji Bölümü İncelemesi: Alerji bölümünde, hastanın idiopatik anafilaksi nedeniyle değerlendirilmesi için deri prick testleri yapılmıştır. Aeroalerjen ve çeşitli gıdalar içeren testlerde sadece buğdaya pozitif sonuç alınmıştır. Taze besinlerle yapılan prick testlerinde buğday ve arpa pozitif bulunmuştur.

Bilinen herhangi bir ilaç alerjisi yoktur. Bilinen bir atopisi yoktur.

Laboratuvar Bulguları: Serum örneklerinde gluten ve buğday unu spesifik IgE testleri negatif bulunmuş, ancak ω -5 Gliadin'e karşı spesifik IgE 5.78 kUA/l (ImmunoCAP) düzeyinde pozitif saptanmıştır.

Doğrulama Testleri: Oral provokasyon testleri buğday ve arpa ile yapıldı ve negatif sonuçlandı.

6 dakikalık yürüme testi (6MWT) negatif sonuçlandı.

Buğday tüketimi sonrası 6MWT'nin 10. dakikasında kaşıntısı başlamış ardından ürtikeri olmuştur.

Sonuç ve Tedavi: Hasta besin bağımlı egzersizle indüklenen anafilaksi olarak değerlendirildi. Adrenalin otomatik enjektörü reçete edildi. Buğday içeren yemeklerden 1 saat sonra egzersiz yapmaması, ve egzersizde 4 saat önce buğday içerikli besin tüketmemesi önerildi.



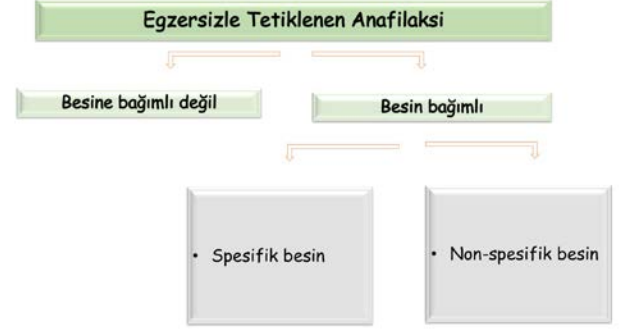
Besin Bağımlı Egzersizle Tetiklenen Anafilaksi

Dr. Derya Ünal
İstanbul Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

- Ko-faktör bağımlı besin alerjisi terimi daha doğru ve açıklayıcı bir terim mi



- Besin bağımlı egzersizle tetiklenen anafilaksi (BBETA)



Besin bağımlı egzersizle tetiklenen anafilaksi

- Besin alımının ve egzersiz kombinasyonundan gelişen ciddi ve nadir bir hastalıktır.
- Semptomların yalnızca yemekten sonraki birkaç saat içinde egzersiz yapılması durumunda ve yalnızca hastanın egzersiz öncesi dönemde duyarlı olduğu belirli bir besin yenildiğinde ortaya çıkan bir hastalıktır.



- Sadece egzersiz yaparak veya sorumlu besini tek başına tüketince gelişmez.

Besin Bağımlı Egzersizle Tetiklenen Anafilaksi

Epidemiyoloji

- İlk vaka 1979 yılında Maulitz ve ark tarafından bildirilmiştir.

- Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish

Robert M. Maulitz M.D., David S. Pratt M.D., Alan L. Schocket M.D.

Prevalans

- Japonya'da ortaokul öğrencileri arasında %0,017 , ilkökullü öğrencileri arasında %0,0047
- Kore'de çok merkezli bir anafilaksi kaydında, çocuklarda ve yetişkinlerde sırasıyla %1,2 ve %3,1
- Hong Kong'ta "İdiyopatik anafilaksi" tanısı konulan, 29 vakanın 16'sında tesbit edilmiş
- Ülkemizde vaka raporları var.



EGZERSİZ



NSAİİ



ALKOL

Besin Bağımlı Egzersizle Tetiklenen anafilaksi

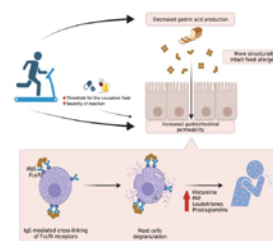
Patogenez

- Patofizyolojisi tam olarak açık olmasa da, anafilaksi sırasında plazma histamin ve serum triptaz düzeylerinin artması mast hücrelerinin IgE bağımlı degranülasyonunu göstermektedir.

- Reaksiyonların neden sadece kofaktörler varlığında meydana geldiğine dair çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür.

Patogenez

Egzersiz



1-Gastrik/intestinal (GIS) permeabilite artışı

- Yüksek yoğunluklu veya uzun süreli egzersiz mide asidi üretimini azaltırken gastrointestinal geçirgenliği arttırır, bu da tam olarak sindirilmemiş alerjenlerin (besinlerin) emiliminin artmasına yol açar.

- Sindirilmemiş besinlerde elde edilen büyük moleküller, mast hücreleri üzerindeki spesifik IgE antikorlarına bağlanır ve ardından FcεR1 reseptörlerinin IgE aracılı çapraz bağlanması yoluyla mast hücreleri aktivasyonunu tetikler.

Patogenez

2-Bağırsak mukozasında doku transglutaminaz aktivite artışı

Egzersiz bağırsakla ilişkili bazı immün sistem hücrelerini aktive eder.

Hasta istirahat halindeyken normal olarak anti-inflamatuar yanıtla karşılan uyarıcı, egzersiz ile pro-inflamatuar yanıtla hareket geçirir.

- IL-6 salınımı artışı
- Transglutaminaz aktivite artışı
- Omega-5 gliadin derive peptid crosslinking
- Peptid agregasyonu, spesifik IgE artışı : Anafilaksi

Patogenez

Egzersiz ve Kan Akışının Yeniden Dağıtımı

- Egzersiz sırasında kan akışının iç organlardan iskelet kasına ve cilde yönlendirilerek yeniden dağıtıldığı bilinmektedir.
- Bazı yazarlar kan akışının yeniden dağıtımının bir sonucu olarak, besin alerjenlerinin, yerleşik mast hücrelerin bunları tolere ettiği bağırsak mukozasından, farklı fenotipe sahip mast hücrelerin reaksiyona girdiği cilt veya iskelet kasları gibi diğer dokulara taşındığını öne sürmüşlerdir.
- Bu nedenle BBETA hastaları istirahat halinde yiyecekleri tolere eder ancak egzersiz yaparken alerjik reaksiyon gösterirler.

Patogenez

Kan pH'sının azalması

- Egzersiz sırasında kan pH'sının azalması mast hücreleri degranülasyonu eşliğinin düşmesine neden olur.
- Bu bağlamda, sınırlı sayıda vaka raporu, fiziksel aktivite öncesinde sodyum bikarbonat uygulamasının bazı hastalarda semptomları önleyebileceğini göstermiştir.
- Bununla birlikte, hafif-orta şiddette egzersiz genellikle fizyolojik pH'ı azaltmadığından ancak BBETA'ye neden olabileceğinden, azalmış pH'ın birincil mekanizma olması muhtemel değildir.

• BBETA hastalarında, spesifik besin alerjeninin günlük yaşamda normal olarak alındıktan çok daha yüksek miktarlarda tüketilmesiyle istirahat halinde de anafilaksi tetiklenebilir.

• Bu nedenle, besin alerjisi ile BBETA arasındaki ayrım, farklı bir patogenezden ziyade, temel olarak BBETA'de artan reaksiyon eşiği olabilir.

• BBETA'li hastalar ko-faktörlerin yokluğunda suçu besini tolere edebildiklerinden, patogenez teorileri egzersiz sırasında veya diğer ko-faktörlere maruz kalma sonrasında bu toleranstaki değişikliklere odaklanmıştır.

Patogenez

3-Egzersiz bazofiller ve mast hücreleri üzerinde etkisi

Kan akışının yeniden dağılımı

Plazma osmolaritesi, adenosin metabolizması, kan pH'sının azalması

Patogenez

Egzersiz ve Plazma Osmolaritesi

- Egzersiz bir diğer etkisi ise büyüklüğü egzersiz yoğunluğuna ve bunun sonucunda ortaya çıkan dehidrasyona bağlı olan plazma osmolarite artışıdır.
- Çeşitli in vitro çalışmalar hiperosmolar ortamların mast hücre ve bazofil aktivasyonunu indüklediğini göstermiştir.

Patogenez

Egzersiz ve Adenosin Metabolizması

- Adenosin, egzersiz sırasında kas kasılmasına yanıt olarak iskelet kası liflerinden salınır.
- Adenosin, bağlanma reseptörüne bağlı olarak, mast hücre aktivasyonu üzerinde sinerjistik bir etkiye sahip olup alerjik reaksiyonu destekleyebilir.
- Ancak bu teorinin doğrulanması için daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Yardımcı tetikleyiciler, Ko-faktörler

Augmenting factors for FDEIA

Common
Exercise (in all cases, by definition)
NSAIDs
Alcohol
Less common
Increased body temperature (high heat and humidity)
Infections
Physical stress, sleep deprivation
Pollen season in pollen-allergic patients
Premenstrual or menstrual phase of cycle (women)
Narcotics, opioids

• Christensen ve ark. WDEIA'lı 71 hastadan 26'sının (%37) istirahatte bile reaksiyonlar yaşayabileceğini göstermiştir.

• Ancak bu reaksiyonlar daha az şiddetli miş ve hastalar, egzersiz sırasında reaksiyon yaşayan hastalara kıyasla düşük proteinine karşı daha yüksek bir tolerans sergilemişler.

• Bu nedenle egzersiz zorunlu bir tetikleyici gibi görünmemektedir, çünkü WDEIA, söz konusu besin (bu durumda gluten) yeterli düzeyde sindirildiği sürece, istirahat halinde bile diğer ko-faktörlerle birlikte (özellikle alkol ve nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar ile) reaksiyonların yaşanabileceği gösterilmiştir.

Patogenez

NSAİİ'ler

- NSAİİ'ler kafaktör olarak besin kaynaklı anafilaksinin %25'e kadarında rol oynar.
- Bu sinerjistik etkinin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır ve iki ana teori öne sürülmüştür.
- Bunlardan biri, NSAİİ'lerin bağırsak geçirgenliğini değiştirilmesiyle alerjen emiliminin artmasına yol açmasıyla ilişkilidir, diğeri ise NSAİİ'lerin bazofiller ve mast hücreler üzerinde doğrudan etkisi olduğunu düşündürmektedir.

NSAİD'ler ve Adenozin Metabolizması

- Adenosin reseptörü 3 (A3) geninin aşırı ekspresyonu, NSAİİ'ye bağımlı besin anafilaksisinde tarif edilmiştir;
- A3 aktivasyonu, FcεRI kaynaklı mast hücre degranülasyonunu güçlendirir.

- Aslında asetaldehit kaynaklı mast hücre aktivasyonu, Japon hastalarda alkol kaynaklı astımda rol oynayan önerilen mekanizmalardan biridir.
- Alkolün aynı zamanda histamini katabolize eden bir enzim olan diamino oksidazı (DAO) inhibe ederek histamin düzeylerini arttırdığı da gösterilmiştir.
- Alkolün pro-inflamatuar mediatörlerin (IL-6, IL-10 ve IFN-γ gibi) salınımını ve PGE2 gibi eikosanoid metabolit üretimini indüklediği de açıklanmıştır.

Ko-faktörler -Diğer

- Japonya ve Çin'den yapılan çalışmalarda WDEIA için olası genomik risk faktörleri rapor edilmiştir.
- Her çalışmada bir faktör rapor edilmiştir: Hidrolize buğday proteinine karşı alerjisi olan hastalar için HLA-DPB1*02:01:02 aleli, rs1946518'deki 6-alelinterlekin (IL-)18 lokus, IL-4-C590T ve anjiyotensin dönüştürücü enzimde (ACE) baz çiftli bir intronun varlığı. Ancak bu verilerin onaylanması gerekiyor.
- Kadınlarda premens veya ovulatif faz
- Aşırı sıcaklıklar (yüksek ısı ve nem veya soğuğa maruz kalma)
- Polen duyarlılığı olan hastalarda mevsimsel polen maruziyeti
- Enfeksiyonlar veya hastalıklar
- Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler

NSAİİ ve Eikosanoid Metabolizması

- Anafilaksi gelişiminde eikosanoidler rol oynayabilir.
- PGE1 in NSAİİ bağımlı besin anafilaksisinde koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir.
- COX'un bir başka ürünü olan Prostaglandin E2 (PGE2) de EP2 reseptörü yoluyla, IgE aracılı histamin üretimini inhibe eder
- Ancak besin anafilaksisi olan bireylerin mast hücrelerinde EP2'nin göreceli ekspresyonu hakkında çok az şey bilinmektedir.

Patogenez

Alkol

- Bazı yazarlar alkolün, mast hücrelerin lokal aktivasyonuna neden olarak ve tight junctionlarda değişikliğe yol açarak bağırsak geçirgenliğinde artışa yol açtığını göstermiştir.

- Son olarak besin bağımlı alkol indüklenen anafilaksi hastalarında yine adenozin metabolizması rol oynayabilir.
- Alkol, adenozin alımını engelleyerek hücre dışı seviyelerini artırır.
- Ancak bu etki yalnızca akut tüketimde gözlenir ve kronik alım, adenozin taşınmasını değiştirmez.

Besin Bağımlı Egzersizle Tetiklenen Anafilaksi

Suçlu besinler

- %91.3 bir besin ile,
- %5 iki besin ile,
- %2.5 üç besin ile bildirilmiştir.

Besin Bağımlı Egzersizle Tetiklenen Anafilaksi

Yaygın suçlu besinler

- Tahıllar/tahıllar: buğday (özellikle w-5 Gliadin alerjisi), çavdar, karabuğday, arpa, yulaf
- Deniz ürünleri: kabuklu deniz ürünleri (yaygın neden), Finfish, yumuşakçalar
- Kuruyemişler: fıstık ve oğaç yemişleri
- Tohumlar: hardal, susam
- İnek sütü
- Sebzeler ve meyveler: portakal, kereviz, soğan, üzüm, domates
- Aero-alerjenlerle kontamine olmuş yiyecekler: ev tozu akarı, penisilyum küfü
- Et: domuz eti, sığır eti, yaban domuzu eti
- Çeşitli: şarap, salyangoz, taro, kırmızı fasulye, mantar
- Hayvan jelatini veya soyadan üretilen enerji içecekleri
- Enerji veren karbonhidratlı yemekler: omega 5 gliadin, mısır, piring, konsantre meyve püresi

Besin Bağımlı Egzersizle Tetiklenen Anafilaksi-TANI

Klinik

- BBETA'li bireylerde ancak egzersiz veya diğer ko-faktörler besin alımından sonraki 4-6 saat içinde birlikte olursa reaksiyonlar meydana gelir.
- İlginç bir şekilde, besinin egzersizden hemen sonra tüketildiği durumlarda da reaksiyonların geliştiği bildirilmiştir.

Besin Bağımlı Egzersizle Tetiklenen Allerjik Hastalıklar

Klinik sunum

- BBETA'nın klinik belirtileri hafif kutanöz reaksiyonlardan potansiyel olarak yaşamı tehdit eden anafilaksiye kadar bir spektrumu kapsar.
- Ürtiker
- Ürtiker, Anjioödem
- Anafilaksi
- 2022 yılındaki sistematik bir inceleme, besine bağlı egzersiz kaynaklı alerjik reaksiyonları olan 722 hastayı tanımlamış; bunların %83'ünde anafilaksi ve %17'sinde yalnızca ürtiker ve/veya anjioödem geliştiğini bildirmiştir.

Besin Bağımlı Egzersizle Tetiklenen Anafilaksi

Ko-morbiditeler

- Atopi öyküsü (%50)
- Aidede atopi öyküsü (%48)
- Ürtiker öyküsü (%37) bildirilmiştir.

Besin Bağımlı Egzersizle Tetiklenen Anafilaksi

- Batı popülasyonunda buğday, tahıl, fındık
- Asya popülasyonunda: Buğday, kabuklu deniz ürünleri
- Katı gıdalar ile sıvı gıdalardan daha fazla
- İşlenmiş besin bazı hastalarda rol oynayabilir.

Besin Bağımlı Egzersizle Tetiklenen Anafilaksi

İlişkilendirilen egzersiz/fiziksel aktivite biçimleri

- Yüksek aerobik antrenman: Yürüyüş, koşu, koşu, merdiven çıkma, aerobik, dans, yüzme (tüm su sıcaklıklarında), bisiklete binme, binicilik, raket topu, tenis, basketbol, futbol, binicilik, kayak (kros ve yokuş aşağı)
- Nispeten düşük aerobik antrenman: Bahçe işleri, kar küreme gibi minimum efor
- Yürüyüş, ütü yapma gibi egzersizler ile yaşlı hastalarda bildirilmiş vakalar var.

- Erken semptomlar: Ani yorgunluk, yaygın sıcaklık hissi, flushing, kaşıntı ve/veya ürtiker

- Eğer hasta durup dinlenirse semptomlar genelde geriler.

- Geç semptomlar: Anjioödem, GIS semptomlar, larenks ödemi, bronkospazm, hipotansiyon veya kollaps

Besin Bağımlı Egzersizle Tetiklenen Anafilaksi

Ayırıcı tanı

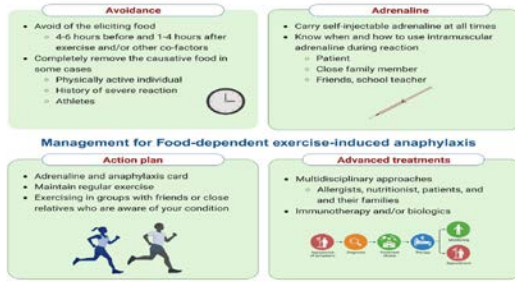
- Besin allerjisi
- Egzersizle tetiklenen astım
- Ev tozu akarı kontamine besin yenmesi ile egzersizle indüklenen anafilaksi
- Kolinerjik ürtiker
- Soğuk ürtiker
- Mastositoz
- HAÖ

Besin Bağımlı Egzersizle Tetiklenen Anafilaksi-TANI

- In-Vivo ve In-Vitro Testler
- Deri testleri, provokasyon testleri, spesifik IgE, BAT, Triptaz
- Test altı ayda bir tekrarlanmalıdır. Duyarlılığın bapuru sırasında gösterilemediği ancak birkaç ay içinde ortaya çıktığı hastalarla karşılaşılmıştır.
- WDEIA'dan şüphelenen hastalarda, ticari özler kullanılarak yapılan test negatifse, yüksek glutenli unla (hayati buğday gluteni olarak da bilinir) karşıtarılarak testler yapılabilir.
- Yiyecek/egzersiz provokasyon negatif olan bazı hastalarda, egzersiz kofaktörleriyle birleştirilen provokasyon testleri, BBETA teşhisini doğrulamak için önemlidir.
- Besin miktarı, besin alımı ile egzersiz arasındaki süre ve egzersizin yoğunluğu hastaya bağlı olarak önemli faktörler olabilir.



Tedavi



- Şimdilik ilaçlarla alerjik reaksiyonu ataklarını önlemeye yönelik randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.
- Bu nedenle antihistaminikler, oral kortikosteroidler ve lökotrien reseptör antagonistleriyle premedikasyon önerilmemektedir.
- IgE aracılı besin alerjisi olan belirli hastalar için immünoterapi ve omalizumab gibi anti-IgE antikor tedavileri düşünülebilirken, BBETA için sınırlı veri mevcuttur ve yalnızca birkaç küçük vaka serisi rapor edilmiştir.

NE ZAMAN NON-IGE BESİN ALERJİSİ DÜŞÜNELİM? KUSAN BEBEKTE

Dr. Dilara F. Kocacık Uygun

Kusma, bebek ve çocuklarda farklı nedenlerle karşımıza çıkabilir. Kusma ile başvuran bir bebekte öncelikle iyi bir öykü alınmalı ve fizik muayene ile hasta değerlendirilmelidir. Acil durumların tespiti ve tedavisinin hızla yapılması gerekmektedir. Ayırıcı tanıda, yaş ve kusmanın özellikleri önemlidir. Tedavi ise altta yatan nedene yöneliktir.

Non-IgE aracılı besin alerjileri, besin protein ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP), besin protein ilişkili enterokolit sendromu (BPIES) ve besin protein ilişkili enteropati (BPIE)'dir. Bebeklik döneminde non-IgE aracılı besin alerjileri de kusma ayırıcı tanısına giren hastalıklardandır. Özellikle BPIES'da sıvı ve elektrolit replasmanı gerektirecek ciddi kusma, şok tablosu görülebilir. Kusma ardından ishal gelişebilir. Besin alınımından birkaç saat sonra şiddetli kusma ile başvuran hastada şüpheli besinin eliminasyonu sonrası semptomlarda düzelme olur. Akut veya kronik formda olabilir. Kronik formda büyüme geriliği de görülebilmektedir. Gıdayla kazayla karşılaşım sonrası semptomlarda tetiklenme olur.

Küçük bebeklerde non-IgE besin alerjileri de akılda tutulması gereken durumlardan biridir. Hekimlerin non-IgE besin alerjileri konusunda farkındalığının artması, iyi bir öykü ve fizik muayene tanı aşamasında önemlidir.

KİLO ALAMAYAN BEBEKTE

Dr. Tuba Tuncel

Non-IgE besin alerjisinde genellikle besin maddesine karşı duyarlanmış T lenfositlerin sitokinleri aracılığıyla reaksiyon (Tip 4 immun reaksiyon) gelişmektedir. Bu klinikler içinde kilo almada azlık ile seyredebilecek olan klinikler gastrointestinal sistem tutulumu yapan besin alerjileridir. Gastrointestinal sistemi etkileyen non-IgE 3 farklı besin alerjisi kliniği mevcuttur.

Besin proteini ilişkili proktokolit: Kolon ve rektumu etkileyen bir durum olup yaşamın ilk 6 ayında kanlı mukuslu gaita ve ishal ile seyreden bir besin alerjisi tipidir. Genellikle sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde görülür. İyi gidişli bir besin alerjisi türü olup hastanın kilo alımı iyidir, ciddi huzursuzluk, aşırı kusma benzeri semptom yoktur. En sık neden inek sütü alerjisidir. 9-12 ay civarında iyileşir. Bu besin alerjisi kliniğinde kilo alamama beklenen bir bulgu değildir.

Besin proteini ilişkili enterokolit: Genellikle yaşamın ilk aylarında görülür. Sadece anne sütü alan çocuklarda nadirdir. En sık neden inek sütü alerjisidir. Akut ve kronik olmak üzere iki formda görülür. Akut formda besin alımı takiben yaklaşık 3 saat içinde şiddetli kusma, asidoz, hipotermi, letarji gelişir. Akut formda genellikle kilo alamama görülmez. Kronik form ise tekrarlayan besin alımından kaynaklanan daha sinsi bir tablo olup kusma, kronik ishal, kilo alamama ile seyredir. Benzer kliniğe yol açabilecek alerjik, gastrointestinal, enfeksiyöz, metabolik, immünolojik, endokrinolojik alternatif nedenler göz önüne alınmalıdır. Başka nedenlerle açıklanamayan aralıklı kusma ve/veya ishal (kan olabilir/olmayabilir), belirtilerin şüpheli besinin eliminasyonu sonrası 3-10 gün içinde düzelmesi, tekrar karşılaşma sonrası akut BPIES bulgularının ortaya çıkması (1-4 saat içinde kusma, 24 saatte ishal) ile tanı konulur. Atipik form dışında sIgE ve deri testleri negatiftir. 3-5 yaş civarında düzelir.

Besin proteini ilişkili enteropati: En sık neden inek sütüdür. Genellikle yaşamın ilk bir yılında, inek sütünün diyetten eklenmesi sonrası başlar. Çölyak hastalığına benzer şekilde kronik ishal, kilo alamama ve kusma ile seyredir. Genel kabul görmüş bir tanı kriteri yoktur. Genellikle 9 ay altı bebeklerde görülen, başka bir nedenle açıklanamayan ishal, kusma ve kilo alamama gibi gastrointestinal sistem semptomları varlığında akla gelmelidir. Tanı için ince barsak biyopsisinde kanıtlanmış villus hasarı, kript hiperplazisi, inflamasyon varlığı olmalı, sorumlu besinin diyetten çıkarılması sonrası klinik ve histolojik iyileşme görülmeli ve başta çölyak olmak üzere benzer kliniğe yol açabilecek alerjik, gastrointestinal, enfeksiyöz, metabolik, immünolojik, endokrinolojik alternatif nedenler dışlanmalıdır. Deri testi ve spesifik IgE negatif olup diyetten yanıt genellikle 1-2 hafta içinde alınır. Tanı konulması için tekrar besin yüklemesi testi yapılmasına gerek yoktur. 1-2 yaş civarında düzelmektedir.

KAYNAKLAR

1. Nowak-Wegrzyn, A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. J Allergy Clin Immunol 2015;135:1114-24.
2. Labrosse R, Graham F, Caubet JC. Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in Children: An Update. Nutrients 2020, 12, 2086

DÜZELMEYEN GER (EOZİNOFİLİK ÖZEFAJİT)

Prof. Dr. Arzu Bakırtaş

Eozinofilik özofajit (EoE), özofagusun kronik eozinofilik inflamasyonu ve disfonksiyonu ile karakterize, antijen aracılı bir hastalıktır. İlk EoE olgusu, 1978'de tanımlandı ve başlangıçta bir özofageal motilite bozukluğu olarak kabul edildi. Daha sonra, özofageal eozinofili, gastroözofageal reflü hastalığının (GERD) bir özelliği olarak düşünüldü. EoE, Attwood ve Straumann tarafından 1990'ların başlarında ayrı bir klinik antite olarak tanıdı.

EoE, özofageal disfonksiyon semptomları ve biyopsilerde ≥ 15 eozinofil (eos/HPF) ile karakterizedir. Özofageal eozinofilisi olan hastalarda, özellikle GERD, çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, akalazyza, HIES ve ilaç duyarlılığı gibi diğer özofageal eozinofili nedenleri her zaman dikkate alınmalıdır. Pediatri uzmanları, EoE tanısını belirlemek için semptomlar, histolojik ve endoskopik bulguların kombinasyonuna dayanmalıdır, çünkü kesin bir tanı koymak için tek bir özellik EoE yeterli değildir. Tanı ve takip için üst-gastrointestinal (GI) endoskopi altın standarttır. EoE semptomları yaşa göre değişir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda, özofageal disfonksiyon semptomları genellikle beslenme zorlukları, yiyecek reddi, tekrarlayan kusma veya regürjitasyon olarak ortaya çıkar. Daha büyük çocuklar genellikle karın veya epigastrik ağrı ve tedaviye dirençli gastroözofageal reflü bildirilir. Ergenler ve yetişkinler, disfaji (önce katı gıdalar için, sonra sıvılar için) ve yiyecek sıkışması episodları rapor eder. Çocuklar ve ergenler aynı zamanda yavaş yemek yeme, dikkatlice çiğneme, yemek sırasında çok su içme, yiyecekleri küçük parçalara bölme, sıvılarla gıdaları karıştırma ve bazı gıdalardan (et, ekmek ve haplar) kaçınma gibi adaptif beslenme alışkanlıkları da geliştirebilir. Ergenler ve daha büyük çocuklar genellikle halka açık yerlerde yemek yemekten endişe duyabilir ve bu nedenle anksiyete bozuklukları geliştirebilir. Büyüme geriliği, EoE'li çocuklarda seçici beslenme, yiyecek reddi, tekrarlayan kusma veya yeme bozukluklarının ortaya çıkması nedeniyle gözlemlenen bir potansiyel komplikasyondur. EoE genellikle geleneksel tedavilere yanıt vermeyen gastrointestinal semptomları (reflü, karın ağrısı, kusma) olan çocuklarda özellikle eşlik eden yeme davranışındaki değişiklikler de varsa şüphelenilmelidir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda, formül kalınlaştırma, beslemelerin bölünmesi veya proton pompa inhibitörleri ile iyileşmeyen regürjitasyon; daha büyük çocuklarda ve ergenlerde proton pompa inhibitörleri ile iyileşmeyen GERD benzeri semptomlar, EoE'den şüphelenilmesi gereken semptomlar ve durumlar arasındadır. Nörolojik olmayan disfaji ve gıda takılması, EoE'li okul çağı çocuklarında ve ergenlerde en sık görülen semptomlardandır. EoE tedavisi, semptomları kontrol etmeyi, özofageal inflamasyonu kontrol etmeyi ve komplikasyonları önlemeyi amaçlar. Mevcut terapötik seçenekler, üç D olarak tanımlanan ilaçlar (drugs), diyet (tetikleyici gıdaların eliminasyonu) ve özofageal dilatasyondan oluşmaktadır. Halen EoE için onaylanmış tedavi seçenekleri, çoğu Avrupa ülkesinde yetişkinlerde kullanım için onaylanmış budesonid efervesan tabletler ve FDA ve EMA tarafından ≥ 12 yaşındaki hastalar için onaylanmış dupilumab'dır. Bu nedenle, pediatrik klinik pratiğinde rutin olarak kullanılan tedaviler, proton pompa inhibitörleri (PPI'lar) veya topikal kortikosteroidler, henüz EoE onaylanmamıştır ve 'off-label' olarak reçete edilir. En iyi tedaviyi seçmek her zaman basit değildir. Tedavi uzun sürelidir ve bir çok faktöre bağlıdır. Bunların arasında hastalıkla ilgili (şiddet, stenozun varlığı ve eşlik eden hastalıklar, beslenme durumu) ve hastaya bağlı faktörler (yeme ve/veya ruh hali bozukluklarının varlığı, finansal kaynaklar, motivasyon, yaşam tarzı, diyet veya ilaç tedavilerine uyum) yanında ilaç tedavilerin ülkede bulunma durumu, sağlık sigortasının bu tedavileri karşılaması gibi bir çok etken göz önüne alınarak düzenlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Licari, A.; Votto, M.; D'Auria, E.; Castagnoli, R.; Caimmi, S.M.E.; Marseglia, G.L. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Children: A Practical Review. *Curr. Pediatr. Rev.* 2020, 16, 106–114.
2. Landres, R.T.; Kuster, G.G.; Strum, W.B. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology* 1978, 74, 1298–1301.
3. Winter, H.S.; Madara, J.L.; Stafford, R.J.; Grand, R.J.; Quinlan, J.E.; Goldman, H. Intraepithelial eosinophils: A new diagnostic criterion for reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1982, 83, 818–823. [
4. Attwood, S.E.; Smyrk, T.C.; Demeester, T.R.; Jones, J.B. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 1993, 38, 109–116.
5. Straumann, A.; Spichtin, H.P.; Bernoulli, R.; Loosli, J.; Vögtlin, J. Idiopathic eosinophilic esophagitis: A frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1994, 124, 1419–1429.
6. Dellon, E.S.; Hirano, I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2018, 154, 319–332.
7. Dellon, E.S.; Liacouras, C.A.; Molina-Infante, J.; Furuta, G.T.; Spergel, J.M.; Zevit, N.; Spechler, S.J.; Attwood, S.E.; Straumann, A.; Aceves, S.S.; et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology* 2018, 155, 1022–1033.
8. Votto, M.; Lenti, M.V.; De Silvestri, A.; Bertaina, F.; Bertozzi, M.; Caimmi, S.; Cereda, E.; De Filippo, M.; Di Sabatino, A.; Klersy, C.; et al. Evaluation of diagnostic time in pediatric patients with eosinophilic gastrointestinal disorders according to their clinical features. *Ital. J. Pediatr.* 2023, 49, 9.
9. Biedermann, L.; Straumann, A.; Greuter, T.; Schreiner, P. Eosinophilic esophagitis-established facts and new horizons. *Semin. Immunopathol.* 2021, 43, 319–335

İMMUNOCAP YÖNTEMİ, AVANTAJLARI VE DEZAVANTAJLARI

Doç. Dr. Esra Yücel

İlk olarak 1921'de Prausnitz-Küstner pasif olarak sağlıklı deneklerin cildini duyarlılaştırdıktan sonra cilt testi pozitifliğini transfer edilebildiğini gösterdiler. 1966'da Kimishige Ishizaka Prausnitz-Küstner reaksiyonunu bloke eden bir kanda çok düşük miktarda olan bir antikor tanımladılar. Aynı yıl Hans Bennich ve Gunnar Johansson diğer immünooglobulinlerden farklı bir Ig tanımladılar, IgND (newborn immunoglobulin class) olarak adlandırdıkları bu IgND'nin alerjik hastalarda 10-100 kat arttığını gösterdiler. Yol açtığı eritemden dolayı IgE olarak adlandırılan bu keşif 1968'de duyuruldu. Alerjik hastalıkların mekanizmasının açıklanması, tanısal testlerin geliştirilmesi, tedavi seçeneklerinin belirlenmesi bu keşif sayesinde olmuştur.

IgE aracılı alerjik reaksiyonlarda tanısal testler alerjene spesifik IgE'nin gösterilmesi prensibine dayanır. Deri prik testi pozitifliği, alerjen yükleme testleri, spesifik IgE analizi, bileşene dayalı tanısal testler, epitop haritalama gibi tanı yöntemleri gelişen teknoloji ile geliştirilmiştir.

Alerjen spesifik IgE tespiti için ilk geliştirilen test Radio allergo sorbent test (RAST) antijen spesifik IgE'yi radyoaktif işaretli Anti IgE ile yakalayıp oluşan radyoaktivitenin analiz edilmesi prensibine dayanır. ELISA ve Flöresan enzim immünoasay yöntemlerinde (FEIA) de solid bir fazda yer alan antijen spesifik IgE-antijen kompleksini yakalayan bir antikor 'capture antibody' ve bu kompleksi tanıyacak ya işaretli enzim substratı ya da flöresan verecek bir molekülün analizi ile spesifik IgE analizi yapılmaktadır. Tek alerjene karşı analiz singleplex, yüzden fazla alerjene karşı sIgE analizi multipleks test olarak adlandırılır. ImmunoCAP yöntemi işaretli beta galaktosidaz kullanılarak yapılan flöresan enzim immünoasay yöntemidir. Kantitatif sonuç vermesi, çok düşük total IgE ve spesifik IgE varlığında da sonuç verebilmesi ve klinik ile korelasyonunun olması en büyük avantajıdır. Her alerjen için ayrı analiz gerekmesi ve toplamda gereken kan örnek miktarı fazla olması da dezavantajıdır. Bunun için bazı multipleks analizler geliştirilmiştir. ISAC 112 testi buna bir örnektir. Alerjen bileşenler polimer kaplı 4 adet mikroarray cip bulunan slayt üzerinde sabitlenmiştir. ImmunoCAP yöntemi ile analiz gerçekleşir. Hasta numunesine ait IgE, sabitlenmiş alerjen bileşenlere bağlanır. Alerjen bağlı IgE antikorlar bir flöresan etiketli anti-IgE antikoruna ile tespit edilir. Flöresans lazer tarayıcı ile ölçülür ve sonuçlar bir ara yazılım kullanılarak değerlendirilir. Otomatik okuma ile hastanın sonuçları raporlanır. Ancak bu yöntemin dezavantajı Yarı-kantitatif sonuç vermesi, ImmunoCap® ile sonuçların eş değer olmaması, ISAC standart ünite (ISU), sIgE <1 kUA/L olduğunda analizin yanlış negatif sonuç verebilmesi ve EDTA'lı plazma; Ca bağlayan alerjen (polkalsinler) analizinde yanlış negatif sonuçlanmasıdır. ISAC testi serum total IgE <20 kU/L ve sIgE <0.1 kU/L olduğunda yalancı negatif sonuç verebilmektedir. Avantajı ise 30 µl serum veya plazma ile çoklu analizin yapılabilmesidir. ALEX multipleks analizi ise ELISA bazlı 300'a yakın alerjen ekstraktı ve total IgE analizi yapılabilir. kU/L cinsinden değer vermektedir. Kros reaktif determinant inhibisyonu yapıldığından yalancı pozitif sonuç olasılığı azalmaktadır. Microtest, Dx Allergy Biochip, EUROLINE (Euroimmun), Meso-Scale Discovery, Abionic nanoteknolojik analiz, The Protia Allergy-Q®, Cytobas gibi yeni geliştirilen analiz yöntemleri bu alandaki gelişmeler arasındadır.

Multipleks analizler tesadüfi alerjen pozitifliği saptanabileceğinden daha sonra bu hastaların sonuçlarının yorumlanması önem arz etmektedir. Bu testler ciddi mali yük getirdiğinden şu an için her hastaya değil belli koşullarda istenmesi uygun olacaktır. Polsensitize olgular, idiyopatik anafilaksi, oral alerji sendromu, inhalan alerjen pozitifliği olup besinle yakınması olan hastalar, deri prik testi ve sIgE sonuçları uyumsuz olan hastalarda tercih edilebilir.

Multipleks testler avantajlarının yanı sıra maliyet açısından dezavantajlar içerebilmektedir. İleriki dönemde ülkemiz için maliyet-etkinlik çalışmaları yapılması, hastalığa ve yaşa özgü farklı alerjen panellerin ve istenecek hasta gruplarının belirlenerek bir uzlaşma sağlanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Westwood M, Ramaekers B, Lang S, et al. ImmunoCAP® ISAC and Microtest for multiplex allergen testing in people with difficult to manage allergic disease: a systematic review and cost analysis. Health Technol Assess. 2016;20(67):1-178.
2. Dramburg S, Hilger C, Santos AF, de Las Vecillas L, Aalberse RC, Acevedo N, Aglas ,et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0. Pediatr Allergy Immunol. 2023 Mar;34 Suppl 28:e13854.
3. Üzülmöz Ö, Kalic T, Breiteneder H. Advances and novel developments in molecular allergology. Allergy. 2020 Dec;75(12):3027-3038.
4. van Hage M, Hamsten C, Valenta R. ImmunoCAP assays: Pros and cons in allergology. J Allergy Clin Immunol. 2017 Oct;140(4):974-977.
5. Westwood M, Ramaekers B, Lang S, Armstrong N, Noake C, de Kock S, Joore M, Severens J, Kleijnen J. ImmunoCAP® ISAC and Microtest for multiplex allergen testing in people with difficult to manage allergic disease: a systematic review and cost analysis. Health Technol Assess. 2016 Sep;20(67):1-178.
6. Patelis A, Borres MP, Kober A, Berthold M. Multiplex component-based allergen microarray in recent clinical studies. Clin Exp Allergy. 2016 Aug;46(8):1022-32

TANI TESTLERİ BİLEŞENE DAYALI YÖNTEMİ

Doç. Dr. Üyesi Pınar Gökmirza Özdemir

Alerjik hastalıkların tanı, tedavi ve izleminde ilk ve en önemli basamak ayrıntılı klinik değerlendirmedir. İkinci aşamada deri testleri ve spesifik IgE ölçümleri yer almaktadır. İkinci basamaktaki testler çoğu hastada tanı ve yönetim için yeterli olmakla birlikte aşağıdaki durumlarda ekstre bazlı testler yetersiz kalmakta ve daha ayrıntılı değerlendirme gerekli olmaktadır:

- Kompleks semptomatoloji varlığı
- Alerjen ekstresinde ilgili molekülün bulunmaması veya stabil olmaması
- Klinik fenotip belirleme ve prognozu öngörme açısından önemli moleküllerin ayırd edilmesi gereken durumlar
- Deri testi yapılamayan durumlar
- Klinik ile ilişkisiz duyarlanma varlığı

Bileşene Dayalı Tanı (BDT); alerjen ekstrelerindeki alerjen kaynağının moleküler olarak ayırımını sağlayan tek veya çoklu IgE analizidir. Bu yöntem ile saflaştırılmış veya doğal alerjen kaynağından izole edilmiş moleküler alerjenler veya rekombinan alerjenler kullanılmakta ve kişiye özel IgE aracılı duyarlanma profili ortaya konulabilmektedir. BDT ile, alerji tanısı ve hastalığın prognozunun belirlenmesinde doğruluk oranını artırmıştır. Günümüzde kullanılmakta olan BDT yöntemlerindeki spesifik IgE ölçümü 1- Singleplex (tek reaktif ile) 2- multiplex (önceden tanımlanmış bir panelde 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. Hangi yöntemin kullanılacağına karar vermek için hastanın öyküsündeki klinik özellikler, değerlendirilmesi istenen alerjen sayısı, testin ulaşılabilirliği ve maliyeti gibi değişkenler göz önüne alınmalıdır.

Alerji pratiğinde BDT'nin kullanılmasını gerektiren klinik durumlar

- Birbiri ile örtüşen polenizasyon mevsimleri olan ve çapraz reaktivite ihtimali yüksek olan polenler ile çoklu duyarlanması olan hastaların değerlendirilmesi.
- Kompleks semptomatoloji ile başvuran hastada klinik semptomlara neden olan alerjenlerin saptanması
- Alerjen immünoterapi endikasyonunun doğru belirlenmesi ve spesifik immünoterapinin duyarlanma profilindeki majör alerjenleri içeren ekstreler ile yapılması
- Besin alerjisi tanısında gerçek duyarlanma ile çapraz reaktivitenin ayırd edilmesi ve sistemik reaksiyon riskinin belirlenmesi, özellikle sistemik reaksiyon riski yüksek olan hastalarda besin yükleme testi gerekliliğinin azaltılması
- İdiopatik anafilaksi, kofaktörlerle ilişkili egzersizin tetiklediği anafilaksi
- Venom spesifik immünoterapi planlanması yapılırken türe özel gerçek duyarlanmanın doğru belirlenmesi
- Latex alerjisinde majör alerjenler veya profilin duyarlılığı ile ilişkili olarak risk belirlenmesi

Bu durumlarda alerjen spesifik IgE duyarlanma profili ortaya konularak tanısız testlerin analitik özgüllüğü artırılabilir. Tanı ve tedavi sürecindeki olumlu katkılarına rağmen BDT yöntemlerinin göz önünde bulundurulması gereken bazı

dezavantajları da mevcuttur:

- Her alerjen bileşeni için özgüllük ve duyarlılık cut-off değerlerinin belirlenmiş olmaması
- Çok sayıdaki pozitif sonucun yorumlanmasındaki zorluk
- Saptanan duyarlılığın fonksiyon ile ilişkisini ortaya koyamaması
- Pahalı, zaman alıcı ve teknik detaylar içeriyor olması

Sonuç olarak bugün için alerjik hastalıkların tanı ve izlemi ile ilgili rehberlerde; BDT yöntemlerinin alerji uzmanı tarafından yapılacak olan ayrıntılı klinik değerlendirme sonucunda, seçilmiş hastalarda uygulanması, sonuçların da klinik veriler göz önüne alınarak yorumlanması gerekliliği vurgulanmaktadır.

KAYNAKLAR:

1. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: (suppl23): 1–250.
2. Faber MA, Van Gasse AL, Decuyper II, Sabato V, Hagendorens MM, Mertens C et al. Cross-Reactive Aeroallergens: Which Need to Cross Our Mind in Food Allergy Diagnosis? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 Nov-Dec;6(6):1813-1823.
3. Luengo O, Cardona V. Component resolved diagnosis: when should it be used? *Clin Transl Allergy.* 2014 Sep 8;4:28. doi: 10.1186/2045-7022-4-28
4. Dramburg S, Matricardi PM. Molecular Diagnosis of Allergy: The Pediatric Perspective. *Front Pediatr.* 2019 Sep 24;7:369.

BAZOFİL AKTİVASYON TESTİ

Dr. Semra Demir

Giriş

Allerjik hastalıkların sıklığı giderek artmakta ve alerjinin sağlık ve ekonomiye önemli bir yük getirdiği düşünülmektedir. Bu nedenle allerjik hastalıkların önlenmesi ve yönetimi oldukça önem arz etmektedir. Tanı ve tedavi monitörizasyonunda kullanılacak testlerin belirlenmesi için birçok araştırma bulunmaktadır. Günümüzde, hem in vivo hem de in vitro yöntemlerle allerjik hastalıklara yönelik testler yapılmaktadır. Ancak ciddi reaksiyon riski olan allerjen provakasyon testi tanıda halen altın standart yöntemdir. Dolayısıyla daha güvenli olup sensitivite ve spesifitesi yüksek, yanlış negatifliğin düşük olduğu tanı ve monitörizasyonda kullanılacak test arayışı devam etmektedir. Bu bağlamda bazofil aktivasyon testi önem kazanmaktadır.

Bazofiller

Bazofiller vücudun alerjenlere ve parazitlere karşı immün yanıtında rol alan granüllü lökositlerdir. Yani sitoplazmalarında birçok mediyatör bulunan bir granülosittir. Bu hücreler ilk defa 1879 yılında Paul Erlich tarafından tanımlanmıştır. Diğer granülositler gibi segmentli çekirdeği bulunmaktadır. Boyutları diğer granülositlere göre daha küçüktür (10-12 micron). Yarı ömürleri birkaç saat-birkaç gün arasındadır. Dolaşımdaki lökositlerin %1'inden az bir kısmını oluştururlar. İmmün sistem uyarısı ile kemik iliğinden salınmaktadırlar.

Bazofiller farklı birçok yüzey reseptörü eksprese etmektedirler. Bu reseptörlerin aktive olması ile mast hücresi degranüle olup salınan mediyatörler aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olmaktadır.

Bazofil aktivasyon testi

Bazofillerde yüzey aktivasyon belirteçlerinin ekspresyonunun akan hücre ölçer ile ölçülmesidir. 1991'de Knol'ün CD63'ü keşfi sonrasında BAT, allerjik hastalıkların tanı ve monitörizasyonunda giderek artan öneme sahip bir test olmuştur. BAT genellikle tüm kanda akan hücre ölçer ile hücre düzeyinde çalışılmaktadır.

Akan hücre ölçer, farklı hücre türlerinin ya da gruplarının analizi için kullanılabilir. Hatta lökositlerin %1'inden az miktarda bulunan bazofillerin analizinde de oldukça faydalıdır. Florokrom bağlı monoklonal antikorlar kullanılarak hücrelerin ayrımı sağlanmaktadır. Bazofiller akan hücre ölçerde, yandan ışımada düşük ve lenfosit ve monositlerin arasında yer almaktadır. Neredeyse bazofillere özgü olan belirteçler ile belirlenebilmektedirler. Aktive olmamış bazofilleri belirlemek için CD193 (CCR3), CD123 ve CD203c gibi bazofil spesifik belirteçler kullanılabilir. Ayrıca, bazofillerin eksprese etmediği MHC sınıf II reseptörlerinde HLA-DR negatifliği de bir seçenektir. Bazofilleri kapılamak için genellikle kullanılan kombinasyonlar CD123/CCR3 (CD193), CD123/HLA-DR-, CD123/FcεRI, CD203c/FcεRI, CD203c/CD13, CRTH2/IgE ve CD203c/IgE. IgE ve FcεRI kullanımı ile IgE aracılı degranülasyonu indüklemek için bu moleküllerin kullanımı için dezavantajdır.

Aktive bazofiller, seçilen yüzey moleküllerinin upregüle olması ile saptanabilmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan belirteç CD63'tür. Ayrıca aktive olmamış bazofillerinde eksprese ettiği ve aktivasyon ile upregüle olan CD203c'de kullanılabilir. CD203c, CD63'den biraz daha erken upregüle olmakta ve IL-3 ile de ekspresyonu artabilmektedir. CD63bazofil ve mast hücrelerinin sekretuar lizozimlerinin membranlarında bulunmaktadır. Hücrenin aktive olması ile reorganize olarak yüzey membranına yerleşmektedir. Bazofillerin yüzeyinde CD63 ekspresyonunun direk ve güçlü bir şekilde histamin salınımı ile korrele olduğu gösterilmiştir.

Tipik bir BAT sonucunda CD63+ bazofiller ile allerjen konsantrasyonu arasında bir doz-yanıt eğrisi elde edilmektedir. Ekspresye olan maksimum bazofil aktivasyonu bazofil reaktivitesinin ölçütüdür. Maximum bazofil aktivasyonunun yarısına ulaşmayı sağlayan allerjen konsantrasyonu EC50 olarak adlandırılmakta ve bazofil duyarlılığını göstermektedir. Allerjen test konsantrasyonu seçiminde etkili olan bazı faktörler bulunmaktadır. Allerjenin artan konsantrasyonlarına bağlı olarak CD63+ bazofiller artmakta ve bir yerde plato çizmektedir. Buna bazofil aktivasyonunun doz-yanıt eğrisi denmektedir. Antijenin IgE'ye karşı afinitesi, IgE antikorunun epitop çeşitliliği, hücre yüzeyindeki epitop-spesifik IgE yoğunluğu ve bazofilin intrensik özellikleri doz-yanıt eğrisi üzerinde etkili önemli faktörlerdendir. Bu faktörlerin kombinasyonu bazofil aktivasyonu için gerekli optimum allerjen konsantrasyonunu belirlemektedir. Optimum allerjen konsantrasyonu hastalara ve alerjenlere göre değişebilmektedir. Dolayısıyla, bazofilin allerjen ile uyarımına vereceği yanıtı tam olarak belirleyebilmek için farklı konsantrasyonlarda test uygulanmaktadır.

Bazofiller canlıdır ve IgE-dışı uyarılara karşı her an yanıt oluşturabilmektedirler. Bu da aktivasyon testinin geçerliliğini teyit etmektedir. Dolayısıyla öncelikle bazofillerin IgE-dışı uyarı aracılığı ile degranüle olabileceği gösterilmektedir. Bu amaçla yani *IgE-dışı uyarı aracılı pozitif kontrol* olarak bazofil yüzeyindeki fMLP reseptörünü aktive eden bakteriyel tripeptid fMLP kullanılmaktadır. fMLP aracılı degranülasyon IgE aracılı degranülasyona göre daha hızlıdır. Bazofillerin fMLP ile degranüle olduğu gösterildikten sonra IgE aracılı kontrole yanıtları değerlendirilmektedir. Bu amaçla anti-IgE ya da anti-FcεRI kullanılmaktadır. IgE/ FcεRI yolağı uyarımına aktive olarak yanıt vermeyen sadece *IgE-dışı uyarı aracılı pozitif kontrol* ile aktive olan bazofiller 'yanıtsızlar' olarak tanımlanmaktadır. Bazofillerin yaklaşık %10'u FcεRI'ün uyarımına geçici olarak yanıtsız olabilmektedirler. Bazofil yanıtsızlığının istenmeyen reaksiyonları önlemeye yönelik bir düzenleme mekanizması olabileceği düşünülse de bu konuda yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu durumun klinik önemi ve alta yatan mekanizma tam olarak bilinmemektedir.

BAT genellikle tüm kanda çalışılmaktadır. EDTA'lı tüpe alınan periferik kan örneği örnek çalışılana kadar 18-25 oC'de saklanabilmektedir. Örnek 24 saatten önce çalışılmalıdır. Her örnek için kontrol koşulları ve farklı allerjen konsantrasyonları içeren koşullar hazırlanmaktadır. Daha sonra örnekler belirlenen florokrom işaretli monoklonal antikorlar ile boyanıp aktivasyon solüsyonu ile inkübe edilmektedirler. İnkübasyon sonrasında eritrositlerin lizis solüsyonu kullanılarak parçalanması sağlanmaktadır. Yeterli lizis sağlandığından emin olunduktan sonra akan hücre ölçerde uygun kapılama yöntemleri ile analiz yapılmaktadır.

CD63+ hücre yüzdesinin ve CD203c deki artış ölçülüp negatif kontrolün sonuçları ile karşılaştırılmaktadır.

BAT sonuçlarını etkileyen faktörler

BAT'ın akan hücre ölçer konusunda uzmanlık gerektirmesi en önemli kısıtlılığıdır ve deneyim gerektirmektedir. Bu sebeplerle BAT ancak sadece spesifik laboratuvarlarda kullanılmaktadır. Rutin pratik kullanıma halen girememiştir. Kan alımı ile çalışılması arasında geçen süre, hastanın test sırasında kullandığı ilaçlar, bazofil uyarımı için kullanılan materyal, boyamada kullanılan belirteçler ve akan hücre ölçer analizi konusundaki deneyim BAT sonuçlarını etkileyen en önemli faktörlerdir.

Kan örneğinin çalışılması için en uygun süre alındıktan sonraki 24 saattir. Zaman geçtikçe bazofillerin reaktivitesi düşmektedir. Oral steroidlerin testten 3 hafta önce kesilmesi gerekirken antihistaminikler ve topikal steroidler test sonucunu etkilememektedir. Test için ideal olan standart ekstre seçmek ya da ilacın parenteral formunun kullanılmasıdır. Akan hücre analizi sırasında negatif kontrolün eşik değerinin ayarı da aynı olmalıdır. Eşik değer ampirik olarak belirlense de ideali spesifik allerjenler için ve her çalışmada ROC analizi ile belirlemektir.

BAT'ın kullanım alanları

BAT, besin, ilaç, venom ve solunumsal IgE aracılı yani alerjik hastalıkların tanısında yüksek spesifite ve sensitiviteye sahiptir. Besin ve ilaç allerjilerinde tanıyı destekleyerek hayati riski olan provokasyon testlerine olan ihtiyacı

azaltmaktadır (Figür 1). Venom allerjisinde özellikle IgE duyarlılığının düşük olup saptanamadığı ya da hem vasp hem de bal arısı duyarlılığı olan hastalarda tanıda yardımcı olmaktadır. Dual duyarlanmada bazofillerin en düşük konsantrasyonda daha yüksek reaktivite gösterdiği venom primer duyarlaştırıcı olarak kabul edilebilmektedir. BAT alerjik hastanın fenotipi ve ciddiyeti konularında da bilgi verebilmektedir. Ayrıca, alerjik hastanın alerjik durumundaki doğal ya da immünomodilatuar tedavi ile gelişebilecek değişikliğin monitörizasyonunda da faydalı olabileceğine yönelik çalışmalar bulunmaktadır. İmmunoterapi ile bazofil reaktivitesini ve sensitivitesinin azaldığı gösterilmiş ve klinik allerjen yanıtının eşik değerini düşürdüğü ile ilişkilendirilmiştir. Omalizumab tedavisi ile IgE reseptör yoğunluğunun azalmasına bağlı olabileceği düşünülen bazofil yanıtında azalma saptanmıştır.

Sonuç

BAT, IgE aracılı alerjik reaksiyonların tanısında ve monitörizasyonunda kullanılabilecek önemli bir in vitro testtir. Hem klinik pratikte hem de araştırma amaçlı çalışmalarda oldukça faydalı, gelecek vaat eden bir metottur. Ancak validasyonu ve standardizasyonu gerekmektedir.



Figür 1: Besin ya da ilaç allerji şüphesi ile gelen hastada tanıda basamak yaklaşımı

Referanslar

1. Pascal M, Edelman SM, Nopp A, Möbs c, Geilenkeuser WJ, Knol EF, et al. EAACI task force report: A consensus protocol for the basophil activation test for collaboration and external quality assurance. *Allergy*. 2023;00:1-4.
2. Santos AF, Alpan O, Hoffmann HJ. Basophil activation test: Mechanisms and considerations for use in clinical trials and clinical practice. *Allergy*. 2021;76:2420-2432.
3. Arif-Lusson R, Agabriel C, Carsin A, Cabon I, Senechal H, Poncet P, et al. Streamlining basophil activation testing to enable assay miniaturization and automation of sample preparation. *Journal of Immunological Methods*. 2020;481-482:112793.

OMİK TEKNOLOJİLERİNE GENEL BAKIŞ VE KLİNİĞİNE YANSIMALARI

Dr. Baran Erman

Omik terimi bilimsel metodolojide genel olarak bir biyolojik sistemdeki yapı ve fonksiyon analizlerinden elde edilen büyük hacimli verilerin farklı düzeylerde analizi ya da incelenmesini ifade etmektedir. Bütüncül bir yaklaşım olan omik teknolojileri moleküler biyolojinin santral dogması ile uyumlu bir bilgi akışının yüksek çıktılarla incelenmesidir. Günümüzde omik teknolojilerinin “büyük dördlüsü”, genomik (gen düzeyinde), transkriptomik (RNA düzeyinde), proteomik (protein düzeyinde) ve metabolomik (sistem düzeyinde)’tir. DNA mikroarray yöntemleri ile başlayan omik sistemlerin son yıllardaki 2.ci ve 3. nesil dizileme sistemlerinin kullanılmaya başlanması gibi teknolojik gelişmeler ile birlikte, farklı alanlarda kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır. Bu yaygınlaşma özellikle primer genetik hastalıklar, kanser ve alerji gibi farklı hastalık gruplarında omik teknolojilerinin epigenomik, interaktomik, immünomik ve mikrobiomik gibi farklı yöntemlerle kullanımının önünü açmıştır.

Primer immün yetmezlikler gibi kalıtsal hastalıklarda hastalıkların doğası gereği genetik kusur bir çok farklı immün sistem bileşenini etkileyebilmektedir. Bu durum omik teknolojilerinin sıklıklı bu alanda kullanımının yolunu açmaktadır. Hastalığa neden olan genetik kusurun gen düzeyinde araştırılması, transkriptomik ifadenin etkilenmesini, epigenetik çeşitlenmenin ve hücre düzeyinde protein etkileşimlerinin araştırılması omik yöntemler ile gerçekleştirilmektedir. Bu amaçla ekzom ve genom dizileme, tek hücre RNA dizileme, Chip-seq, Atac-seq ile DNA modifikasyonlarının ve protein-DNA etkileşimlerinin araştırılmaları bu hastalık grubunda son yıllarda oldukça yaygınlaşmıştır. Alerjide ise hem genetik hem çevresel faktörlerin hastalıkların patogenezi ile ilişkisi göz önüne alındığında genomik, transkriptomik, epigenomik, proteomik ve metabolomik yöntemlerin kullanılması patofizyolojik sürecin anlaşılması, hastalıkların teşhisinde kullanılacak biyobelirteçlerin belirlenmesi ve kişisel tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için önemlidir.

Bu sunumda omik teknolojilerin çeşitleri ve uygulamaları kliniğe yansıyan örneklerle birlikte anlatılacaktır.

DOĞUŞTAN BAĞIŞIKLIK HATALARINDA FONKSİYONEL TESTLER

Dr. Fatih Çelmeli

Doğuştan bağışıklık hataları, genetik yaklaşımların etkisiyle giderek artmaktadır. Yeni hataların keşfi, bağışıklık sisteminin yolaklarını anlamamıza katkı sağlasa da doğuştan bağışıklık hataları tanısını koymak rutin testlerle giderek zorlaşmaktadır. Ölçülebilen laboratuvar verileriyle birçok doğuştan bağışıklık hatasına tanı koymak kolay ve hızlı olsa da (örneğin; agamaglobülinemi, ağır kombine immün yetmezliklerin büyük bir bölümü gibi), normal veya normale yakın değerlerde doğuştan bağışıklık hatasını dışlamak mümkün olmayabilir. Hücrelerin kökeni, hücre-hücre etkileşimi, hücre içi yolaklar, hücrenin üretimi gibi testler, hastalığın fizyopatolojisiyle ilgili bilgiler edinmemize ve hastalığı tanımlamamıza olanak sağlar. Fizyopatoloji temelinde yapılan fonksiyonel analizler, insan bağışık yanıtının normal olup olmadığını belirleyerek hastalık tanılarını, ciddiyetini, prognozu ve tedavi seçenekleri hakkında bilgi edinmemize olanak tanır.

Doğuştan bağışıklık hatası tanısı genellikle klinisyenin sistematik yaklaşımı, bilgi birikimi ve şüphe eşliğinin yüksekliğiyle konulsa da, laboratuvar verilerinin yorumlanması hastalığa özgü yolakların test edilmesiyle kesinleşmektedir. Yeni hastalıkların tanımlanmasının artışı, laboratuvar bilgimizin de artmasını gerektirir. Temel laboratuvar verilerinin normal veya normale yakın olması, immün sistemde fonksiyonel bir bozukluğun olmadığını göstermemektedir. Laboratuvar ve fonksiyonel çalışmalar eşliğinde doğuştan bağışıklık hataları şu kategorilere ayrılabilir:

- Ağırlıklı olarak antikor eksiklikleri (%55)
- Hücresel ve humoral bağışık yetmezlikler (%15)
- Fagosit sayısı veya fonksiyonunda konjenital kusurlar (%10)
- Disregülasyon hastalıkları (%5)
- Otoinflamatuvar bozukluklar (%5)
- Kompleman eksiklikleri (%4)
- Sendromik özelliklere sahip kombine immün yetmezlikler (%3)
- İnate bağışıklıktaki kusurlar (%3)
- Kemik iliği yetmezliği sendromları
- Fenokopiler

Bu sınıflama doğrultusunda klinikte kullanılan fonksiyonel testler, vaka örnekleriyle bu kurs programında anlatılacaktır ve fonksiyonel laboratuvar değerlendirmelerine genel bir yaklaşım sunacaktır.

Bu fonksiyonel testlerin çoğunluğu akış sitometrisini kullanarak yapılmaktadır. Akış sitometrisinin doğruluğunu sınırlayan iki olası faktör, proteinin normal ekspresyonu ancak anormal fonksiyonla sonuçlanan ve akış sitometrisi sırasında antikor tarafından tanınan epitopun değiştirilmesidir. Bu değişiklikler özellikle missense varyantlar için önemlidir.

Fonksiyonel testler ağırlıklı olarak antikor eksikliklerinde enfeksiyona karşı bağışıklık yanıtındaki antikorların iki kritik

işlevini, yani bakterilerin opsonizasyonu ve virüslerin nötralizasyonunu değerlendirmektedir. Ancak, bu fonksiyonları tam olarak değerlendiren bir miktar tayini rutin klinik kullanım için mevcut değildir. Bunun yerine, antikor fonksiyonu, bir bireyin belirli aşılarla verdiği yanıtı ölçerek değerlendirilir.

Hücrel ve humoral bağışık yetmezlikleri için ise mitojenler veya monoklonal antikorlar kullanılarak lenfositlerin doğrudan veya dolaylı olarak uyarılarak T hücre proliferasyonunu gösteren parametrelerin analizi kullanılır.

Fagosit sayısı veya fonksiyonundaki konjenital kusurlar için nötrofil fonksiyonunun değerlendirilmesi, kemotaksis, oksidatif patlama ve CD18 ekspresyonu bakımından incelenmeyi içerir.

Bunların dışında, uyarı sonrası hücre içi protein fosforilasyonunun ölçülmesi, sitokin üretimi veya salgılanması değerlendirilmesi de fonksiyonel testler içerisinde yer almaktadır.

Efeksiyonlar, ilaç kullanımı, malnütrisyon gibi ikincil bağışıklık sorunları yaratan nedenlerin fonksiyonel testlerde karışık sonuçlar ortaya çıkarabileceği ve fenokopi durumlarının varlığının göz önünde bulundurulması gerekliliği unutulmamalıdır. Fonksiyonel testlerin normal değerleri için kontrollü çalışma dizaynı ve her laboratuvara özgü veri havuzu ile değerlendirilmesi uygundur.

ALERJEN İMMÜNÖTERAPİ KURSU- ALERJEN SEÇİMİ OLGU ÖRNEKLERİ

Dr. Hilal Karabağ Çıtlak

Alerjen immünoterapi; atopik dermatit, alerjik rinit, astım ve arı alerjisi bulunan uygun olguların tedavisinde kullanılmaktadır. Genellikle subkutan ve sublingual yollar tercih edilmektedir. Klinik olarak alerji semptomları ile ilişkili olduğu düşünülen alerjenlere karşı spesifik IgE varlığının ve/veya deri prik testi pozitifliğinin gösterildiği durumlarda uygulanabilmektedir. Ancak; duyarlılığın saptandığı bu tanısız yöntemlerin kullanımı ile çapraz reaksiyonlar ve çoklu duyarlılıklar söz konusu olmakta ve immünoterapi seçiminde zorluklar karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda bileşene dayalı tanı ile saflaştırılmış doğal rekombinant alerjenlerin belirlenmesi tanı ve tedavide yeni bir yaklaşım oluşturmaktadır.

Sunduğumuz ilk olguda; 15 yaşında kız hasta, 5 yaşından beri alerjik rinit ve astım nedeniyle takip ve tedavi edilmekteydi. Astımı kontrol altında, ancak ilaç kullanmasına rağmen alerjik rinit semptomları devam ediyordu. Hastanın deri prik testlerinde ağaç, polen ve ev tozlarına karşı çoklu duyarlılığı mevcuttu. Bu durumun polisensitizasyon mu yoksa gerçek bir polialerji mi olduğuna karar vermek için, olgumuz alerjen immünoterapi planı öncesinde bileşene dayalı tanı ile yeniden değerlendirilmiştir. Sunduğumuz ikinci ve üçüncü olguların ise arı sokması sonrasında tekrarlayan anafilaksi öyküleri mevcuttu. Hastalar tarafından arı türleri bilinmemekteydi. Her iki hastaya da arı venom immünoterapisi planlanmıştı, ancak olguların ikisinde de hem bal arısı spesifik IgE, hem de yaban arısı spesifik IgE değerleri pozitif saptanmıştı. Bu durumun gerçek bir çifte duyarlılıktan mı yoksa çapraz reaktiviteden mi kaynaklandığını ortaya koymak için olgular immünoterapi öncesi bileşene dayalı tanı ile ele alınmış ve tedavileri düzenlenmiştir.

ALERJEN İMMÜNÖTERAPİ KURSU- ALERJEN SEÇİMİ

Dr. İlknur Külhaş Çelik

Alerjen immünoterapisi (AİT), alerjik hastalıkların seyrini değiştirebilen tek tedavi yöntemidir. Alerjik rinit, alerjik astım ve venom alerjisinin tedavisinde etkinliği gösterilmiştir. Ayrıca son yıllarda, ev tozu alerjisi olan atopik dermatitli hastalarda da kullanılması önerilmektedir. Alerjen immünoterapide kilit nokta hasta seçimidir. Doğru hasta seçimi AİT başarısını artırmaktadır. Tek bir alerjenle ilişkili semptomları ve duyarlılığı olan hastalara sadece şüpheli alerjen ile AİT yapılmaktadır. Tek allerjen duyarlılığında çapraz reaksiyon önemli bir sorun oluşturmazken, polisensitize hastalarda (deri prik testi (DPT) veya serumda spesifik IgE ile >1 alerjene duyarlılık saptanması) primer sorumlu alerjeni saptamak her zaman mümkün olmamaktadır. Birden fazla alerjen duyarlılığı olan kişilerde alerjen seçimi yapılırken semptomların yıl içindeki süresi, şiddeti, hayat kalitesine etkisi ve alerjiden kaçınmanın mümkün olup olmadığı gibi faktörlere bakılarak karar verilmelidir. Doğru teşhis için tek başına DPT yeterli değildir. Nazal/bronşiyal/konjonktival provokasyon testlerinin kullanılması tavsiye edilmekle birlikte, pratik olmamaları ve alerjenlerin çoğunun ticari olarak bulunamaması nedeniyle araştırma amacı dışında yaygın olarak kullanılmamaktadır. Bileşene dayalı tanı , ilgili moleküller mevcut olduğunda faydalıdır. Bileşene dayalı tanı, gerçek ve çapraz polisensitizasyon arasında ayırım yapmasının yanı sıra, hastaların moleküler IgE duyarlılık profilleri ile AİT bileşimi arasındaki eşleşme ve uyumsuzluğu da gösterdiği için tedavinin etkinliği hakkında da yardımcı olmaktadır. Polisensitize hastada İT preparatı seçerken öykü, bileşene dayalı tanı, nazal provokasyon testleri kullanılması, polisensitize olup monoalerjik olan hastalara, semptomlarına neden olan tekli alerjenle immünoterapi önerilmektedir. Homolog alerjenlere karşı polialerjik olanlara, tek alerjen ile veya 2 homolog alerjenin karışımı ile immünoterapi önerilmekle birlikte, homolog olmayan alerjenlere karşı polialerjik hastalara ikili alerjen ile tedavi yapılacaksa; 2 farklı preparatla 30-60 dk aralıkla ve 2 ayrı yerden uygulama önerilmektedir. Venom allerjenleri ortak CCD (cross-reactive carbohydrate determinants) molekülleri içerdiklerinden bal arısı ile yaban arısı arasında çapraz reaksiyona rastlanır. Venom alerjisinde bileşene dayalı testler, Apis mellifera ve Vespula ssp ile çapraz duyarlanma ve çift duyarlanmayı belirlemede faydalı olup, venom immünoterapi için daha doğru karar vermeyi sağlar.

ALERJEN İMMUNOTERAPİ ENDİKASYONLARI OLGU SUNUMU

Dr. Sinem İnan, Dr. Aytül Z. Sin

Giriş: Alerjen spesifik immünoterapi (AİT), venom alerjisi veya alerjik rinit/rinokonjonktivit, alerjik astım gibi IgE aracılı alerjilerin seyriyi değiştiren, uzun süreli immün modülasyon sağlayan tek tedavi yöntemidir. AİT, klinik bulguları ile uyumlu alerjen duyarlılığı gösterilen hastalarda; korunma ve ilaç tedavisine yanıt alınamaması, ilaçlara bağlı yan etkilerin olması, uzun süreli ilaç kullanımından kaçınılmak istenmesi, alerjik rinit ve astımın birlikte bulunması, alerjik rinitli olgularda astım gelişiminin önlenmesi endikasyonlarıyla uygulanmaktadır. Arı sokması sonucu sistemik reaksiyon gelişen hastalarda klinik ile uyumlu venom duyarlılığının gösterilmesi durumunda venom immünoterapi (VİT) önerilmektedir.

Ege üniversitesi iç hastalıkları alerji immunoloji kliniğimizde AİT uygulanan 2 olgumuzla ilgili deneyimlerimiz sunulmaktadır.

Olgu 1. 38 yaşında erkek hasta, pilot olarak çalışıyor. Bilinen kronik hastalık ve düzenli ilaç kullanımı yok. Liseden beri mevsimsel rinit ve konjonktivit şikayetleri mevcut. Şikayetleri başlangıçta 2 ay süre ile haftada 1-2 gün (hafif intermitant) iken, son 3-4 yıldır 5 ay süre ile hemen her gün (şiddetli persistan) oluyormuş. Şiddetli semptomlarının olmasından dolayı günlük aktivitelerinde ve uyku kalitesinde bozulma olmaya başlamış. Bahar döneminde ayda 1-2 kez uzun sürmeyen hırıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma yakınması olmuş. Hafif astım tanısı ile lüzum halinde düşük doz İKS+LABA kullanıyor. Yapılan güncel SFT normal, astım kontrol testi: 25. Kliniğimize başvurusunda yapılan inhalen prik testi: çim poleni 8 mm (3+) olup ek duyarlılık saptanmadı. Total IgE:173 IU/ml, çayır poleni spesifik IgE:6.10 kU/L (+3). Klinik bulgularıyla uyumlu duyarlılığı saptanan hastamıza eylül ayında çim poleni ile subkutan immünoterapi (SKİT) başlandı ve yaklaşık 1 yıl sonunda hastamız polen dönemlerini rahat geçirmeye başladı. AİT'nin 3. yılında ocak ayında başvuran hasta son 4 aydır AR şikayetlerinin tekrar başladığını ifade etmesi üzerine yapılan deri testinde kedi: 3mm (1+) saptandı. Bir yıldır eve kedi aldıkları ve kedi ile sık temas ettiği öğrenildi. Kedi evden uzaklaştırıldı, medikal tedavi başlandı. 2-3 hafta sonra semptomlarında düzelme görüldü. Çim poleni ile AİT başarılı bir şekilde 5 yıla tamamlandı.

Olgu 2. 51 yaşında erkek hasta, itfaiye şoförü olarak çalışmakta. Bilinen kronik hastalık öyküsü ve düzenli kullandığı ilaç yok. 2006, 2013 ve 2014 yıllarında ayak topuğundan, boynundan ve ayak parmağından olmak üzere 3 kez bal arısı sokması sonucu yaklaşık 10-15 dakika içinde bilinç bulanıklığı, bayılma öyküsü mevcut. Tüm reaksiyonlarında hastamıza acil serviste serum takıldıktan sonra kendine gelmiş. Hastamız ayrıca birkaç kez sarı arı ve eşek arısı tarafından da sokulmuş, herhangi bir reaksiyon yaşamamış. Hasta alerji kliniğimize 2015 yılında başvurdu. Venom alerjisi dışında alerjik yakınması olmayan hastanın apis ile yapılan prik testinde 300 konsantrasyonda 3/10 pozitiflik saptandı, vespula prik negatif saptandı. Total IgE:46.4 IU/mL apis spesifik IgE (i1): 0.57 kUA/l (Klas 1), (vespula spesifik IgE (i3):0.61 kUA/l (Klas 1), bazal triptaz (bT)düzeyi:10.4 kUA/l idi.

Apis ile anafilaksi öyküsü olan ve mesleği nedeniyle sık sık açık alanlarda ve arazide bulunan hastaya apis ile VİT başlandı. Cluster protokolü ile haftada 2 gün, her vizitte 60 dakika ara ile 2 enjeksiyon şeklinde doz artırılarak 8 hafta sonunda idame doza (100.000 SQ/ml) geçildi ve ayda 1 kez bu dozda devam edildi. Ayrıca yanında sürekli bulundurması ve kullanımı konusunda bilgi verilerek 2 tane adrenalin otoenjektörü yazıldı. Hasta 5 yıl boyunca VİT esnasında hiç reaksiyon yaşamadı, VİT esnasında hiç arı sokmamış. Takiplerinde hastanın öyküsünde bal arısı sokması sonucu deri bulgusu olmadan dakikalar içinde bilinç kaybı olması nedeniyle bT tekrarı istendi. Ekim 2020 yılında bT düzeyi:15.9 µg/L ve Eylül 2021'de 17 µg/L çıkması üzerine hastaya Kemik iliği biyopsisi (Kİbx) açısından hematoloji konsültasyonu istendi. Kİ bx sonucu ile sistemik mastositozis tanısı konulması üzerine VİT'e ömür boyu devam edilmesi planlandı.

Sonuç: AİT, IgE aracılı alerjik hava yolu hastalıkları ve venom alerjisi için hastalığı modifiye edici tek tedavi modelidir. Hasta seçiminde antihistaminik ilaçların yan etkileri açısından ve özellikle venom alerjilerinde yüksek riskli hastaları belirlemek amacıyla mutlaka meslek sorgulaması da yapılmalıdır.

ALERJEN İMMUNOTERAPİ KURSU- ENDİKASYONLAR

Dr. Ayşegül ERTUĞRUL

Alerjen immünoterapi (AİT), hastalığın doğal seyrini değiştirebilen ve immün toleransı indükleyen tek tedavi yöntemidir. Farmakoterapi ve biyolojik ajanlardan farklı olarak bu immünmodulator tedavi, tedavi uygulaması durdurulduktan sonra bile alerjik hastalıkların uzun süreli kontrolünü sağlayabilir. Alerjik rinit/rinokonjunktivit, alerjik astım ve arı venomuna bağlı alerjik reaksiyonlarda kullandığımız bu tedavi, etiyolojiye yönelik etkili bir tedavidir. Yapılan çalışmalar AİT'nin atopik dermatit gibi diğer alerjik hastalıkların tedavisinde de etkili olduğunu göstermiştir. Alerjen immünoterapi endikasyonunu belirlemeden önce alerji immünoloji uzmanının, hastanın temas ettiği belirli alerjene karşı duyarlı olduğunu ve bu alerjenin semptomları tetiklediğini ve/veya kötüleştirdiğini doğrulaması gerekir. Gözlenen bulgular hastanın kliniği ile uyumlu olmalıdır. Alerjen immünoterapiyi uygularken hastada IgE orijinli spesifik antikorların gösterilmesi gerekir. Uygun endikasyonlar dahilinde 5 yaş ve üzeri hastalara AİT uygulanabilir.

Alerjen immünoterapi, ARIA sınıflamasına göre orta ve ağır şiddette mevsimsel veya perennial alerjik rinitte uygulanabilir. Çift veya tek kör çalışmalar ile alerjik rinit veya alerjik rinokonjunktivitte AİT'in etkin olduğu gösterilmiştir. Alerjik rinitte AİT için hasta seçiminde; hastaların yakınmalarının ilaç ve korunma ile kontrol altına alınamaması, hastaların farmakolojik tedaviyi kullanmak istememesi, ilaçların yan etkilerinin gözlenmesi, belirleyici faktörler arasındadır. İlaçlarla iyi kontrol sağlansa bile AİT uygulaması ile hastanın yeni alerjen duyarlılığı edinmesi ve astım gelişimi önlenemez.

Alerjik astım hastalarında AİT tedavisi, hastanın semptom skorları ve ilaç kullanımı azalmakta, akciğer fonksiyon testlerinde düzelme sağlamaktadır. Alerjik astımda AİT, hafif persistan ve orta şiddette hastalığı olanlara başlanmalıdır. Ağır şiddette veya kontrolsüz hastalıkta, hastanın solunum fonksiyon testlerinde FEV1 beklenen değer %70'inden düşükse hastaya AİT uygulanmamalıdır. Alerjik astımda spesifik alerjen immünoterapi için hasta seçiminde belirleyici olan faktörler; inhalan alerjenlere duyarlılığın deri testi ve/veya in-vitro spesifik IgE varlığı ile gösterilmesi ve inhalan alerjenle doğal karşılaşma sonucunda astım semptomlarının olması, hastanın ilaç tedavisi ve koruyucu önlemlerle yakınmalarının kontrol altına alınamaması, astım tedavisi için kullanılan ilaçların yan etkisinin olması, astım semptomlarının şiddetinin hastanın normal yaşantısını engellemesidir.

Venom ile oluşan sistemik reaksiyonda klinik anafilaksi ise erişkin ya da çocuk yaş grubu fark gözetmeden venom immünoterapi uygulanmalıdır. Büyük lokal reaksiyonlar ve sistemik deri reaksiyonlarında hastanın yaşına göre yaklaşım değişebilir. Erişkinlerde arı sokması sonrası gözlenen sistemik deri reaksiyonları için venom immünoterapi endikasyon dahilindedir. Geniş lokal reaksiyonlar, erişkin hastanın yaşam kalitesini bozuyor ve sık tekrarlıyorsa venom immünoterapi başlanması düşünülebilir.

İnhalan alerjen duyarlılığı olan bazı atopik dermatit olgularında immünoterapinin etkin olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Her ne kadar AİT ile ilgili önceki çalışmalar atopik dermatitin kötüleşmesi de dahil olmak üzere tartışmalı sonuçlar göstermiş olsa da 1957 hastayı içeren 23 randomize çalışmanın meta-analizi özellikle ev tozu akarı duyarlılığı olan atopik dermatit tedavisinde AİT'nin atopik dermatit şiddetini ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Sin BA, Şahiner ÜM, Akkoç T, et al. Allergen Immunotherapy: National Guideline 2016. *Asthma Allergy Immunology* 2016;14.
2. 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.
3. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2018;73(4):765-798.
4. Bousquet J, Pfaar O, Agache I, et al. ARIA-EAACI care pathways for allergen immunotherapy in respiratory allergy. *Clin Transl Allergy.* 2021;11(4):e12014.
5. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy.* 2018;73(4):744-764.
6. Yepes-Nuñez JJ, Guyatt GH, Gómez-Escobar LG, et al. Allergen immunotherapy for atopic dermatitis: Systematic review and meta-analysis of benefits and harms. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(1):147-158. doi:10.1016/j.jaci.2022.09.020

ALERJEN İMMUNOTERAPİ- KONTRENDİKASYONLAR VE RİSK FAKTÖRLERİ

Dr. Betül Özdel Öztürk

Alerjen spesifik immünoterapi (SİT), alerjik hastalıklarda kanıta dayalı ve kür sağlayabilen tek tedavi yöntemidir. Ancak bazı eşlik eden hastalıklar, kullanılan ilaçlar ya da altta yatan durumlar tedavinin güvenliğini etkileyebilmekte ya da immünoterapinin etkinliğini azaltabilmektedir. Bazı durumlarda ise immünoterapi, eşlik eden hastalığı kötüleştirebilmekte ya da altta yatan durumla ilgili olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir. Kontrendikasyonları oluşturan durumlar hakkında her zaman fikir birliği sağlanamamaktadır ve mutlak ve göreceli kavramları ortaya çıkmaktadır. Karar verme aşamasında fayda-risk hesabı yapılabilmektedir. Özellikle de venom immünoterapisinde fayda-risk değerlendirmesi daha da ön plana çıkmaktadır. Uluslararası ve ulusal allerji ve klinik immünoterapi dernekleri tarafından oluşturulan rehberler de konu ile ilgili yapılan çalışmaların değerlendirilmesiyle uzman görüşüne dayanır. Olgu örnekleri üzerinden alerjen immünoterapinin kontrendikasyonları ve risk faktörlerinin tartışılması planlanmıştır.

Olgu-1

65 yaşında kadın hasta hipertansiyon ve diabetes mellitus için düzenli olarak atenolol ve klortalidon, gliklazid kullanmaktadır. Arıcılığın yaygın olarak yapıldığı Bolu'da yaşayan hasta yıllarca senede en az bir kere kendisini balarısı soktuğunu ve her balarısı sokması sonrası vücudunda yaygın kaşıntılı kızamık kabarıklığın olduğunu, soğuk duş ve bir oral antihistaminik aldıktan sonra şikayetlerinin geçtiğini belirtmiştir. Mart 2015'de sağ göz kapağından bal arısı soktuktan 3 dakika sonra mide bulantısı, göz kapağında şişlik, vücudunda yaygın ürtiker plakları gelişen hasta yine oral antihistaminik tedavi aldığını, şikayetleri geçmeyince hastaneye gitmeye karar verdiğini, yolda bilinç kaybı gelişen hastaya acil serviste müdahale edildiğini öyküsünde bildirmiştir. Mayıs 2015'de Ankara Üniversitesi İmmünoloji-Alerjik Hastalıklar Bilim Dalı polikliniğine başvuran hastanın yapılan deri prick testinde histamin 5x5 mm negatif kontrol negatif Apis 100 mcg 3x3mm ve Vespula 100 mcg 3x3 mm olarak tespit edilmiştir. Apis splgE 2.38 kU/l, Vespula splgE negatif saptanan hastanın triptaz düzeyi 3.79mcg/l olarak tespit edilmiştir. Apis ile venom immünoterapi planlanan hasta beta bloker tedavi aldığı için kontrendikasyon açısından değerlendirilmiştir. Konu ile ilgili literatür araştırması yapıldığında beta blokerlerin anafilaksin sıklığını arttırdığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Beta bloker kullanmanın daha ağır sistemik reaksiyonlar için risk faktörü olduğu ve anafilaksi durumunda adrenalin kullanımı gerektiğinde beta blokerlerin adrenalinin etkisini azaltabileceği belirtilmiştir. EAACI'nin 2018 yılında yayınlanan venom immünoterapi rehberinde de risk/fayda hesabı yapıldığında betabloker kullanımının venom immünoterapisi için kontrendike bir durum olmadığı bildirilmiştir. Literatür verilerine dayanılarak hastaya konvansiyonel şema ile venom immünoterapisi başlanmıştır. İdame tedavinin 1.yılında 100.000 SQ konsantrasyonda 1 cc İT uygulandıktan 5 dakika sonra kollardan başlayıp tüm vücuda yayılan ürtiker plakları gelişen hastada ek sistemik tutulum olmamıştır. Vital bulguları olağan olan, deri muayenesi dışında sistemik muayeneleri normal olan hastaya antihistaminik ve metilprednizolon uygulanmıştır. 30 dakika sonra bulguları düzelmiştir. İdame tedavinin 2. yılında koroner anjiyografi geçiren ve stent takılan hastaya klopidogrel, ASA, rosuvastatin, perindopril tedavileri eklenmiştir. Hasta bu defa ACE inhibitörlerinin kontrendike olup olmaması açısından değerlendirilmiştir. Çok fazla sayıda hasta ile yapılan çalışmalarda ACEİ'lerinin VIT'nin güvenliğini etkilemediği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda regresyon analizlerinde ise ACEİ kullanımı ağır sistemik reaksiyonlar için güçlü bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Ancak bu çalışmalarda hasta popülasyonunun yaş ortalamasının yüksek olması ve ağır kardiyak komorbiditelerinin olmasının bu sonuçlar üzerinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Çok merkezli bir çalışmada ACEİ kullanan ve VIT alan hastalarda İT sırasında canlı arıyla provokasyon testi veya sahada arı sokması ile reaksiyon gelişmemiştir. EAACI rehberinin bu konudaki önerisi ACEİ lerinin VIT sırasında devam edilebileceği ancak hastanın olası riskler açısından bilgilendirilmesi gerektiği şeklindedir. Bu bilgiler ışığında hastamızda da immünoterapiye ve ACEİ tedavisine devam

edilmiştir. Hastaya İT'nin 4. ve 5. yıllarında balarısı sokmuş ve herhangi bir reaksiyon gelişmemiştir. Bu koşulda İT'nin etkinliğinde azalma olmadığı düşünülmüştür. İmmunoterapi sırasında sistemik reaksiyon gelişmeyen hastada beta-bloker ve ACEİ nedeniyle sistemik reaksiyon sıklığının artmadığı düşünülmüştür.

Olgu-2

27 yaşında kadın hasta altı yaşında astım tanısı alan, on yaşından sonra semptomları belirgin azalan ve uzun süre tedavisiz takip edilen hasta bir yıl önce kedi sahiplenmiş. Hasta polikliniğimize 4-5 aydır haftanın hemen hemen her günü olan burun akıntısı, özellikle akşamları daha sık olan hapşırma, gözlerde kızarıklık ve kaşınma şikayeti ile başvurdu. Ayrıca haftanın hemen hemen hergünü nefes darlığı geceleri olan öksürük yakınmaları eşlik ediyordu. Hastanın fizik muayenesinde akciğer seslerinde artış iki taraflı ronküsler duyuluyordu. Vital bulguları olağandı. Yapılan solunum fonksiyon testinde FEV1: 2.75 %85 FEV1/FVC: %66.3 Post bronkodilatör 360 ml %18 değişim vardı. Deri prick testinde histamin 6x5 mm negatif kontrol negatif Der f: 3x3 mm ve kedi 8x7 mm olarak ölçüldü. Spesifik IgE Derp ve Der fiçin negatifti kedi spesifik İGE 12.5 (+3) pozitif saptandı. Alerjik rinit ve astım tanısı doğrulanan hastanın semptomlarının kedi ile ilişkili olduğu düşünüldü. Kedinin evden uzaklaştırılması önerildi. Triamsinolon nazal sprey 2x2, desloratadin 1x1, montelukast 1x1, budesonid-formoterol 160/4.5 2x1 tedavisi önerildi. Hastanın 1.ay kontrolünde kedisini arkadaşına verdiği öğrenildi. Astım ve alerjik rinit semptomları kontrol altındaydı. Fizik muayenesi normal olan hastanın FEV1 değeri 3.14 ml %99 'a yükselmişti. Mevcut tedavinin devamı desloratadini lüzum halinde kullanması önerildi. 3. Ay kontrolünde kedinin tekrar eve geldiği öğrenildi. Hem üst hem de alt solunum yolu semptomları artmıştı. Alerjik rinit için VAS skoru 9, AKT 19 olarak saptandı. Hasta ile görüşülerek immunoterapi başlanmasına karar verildi. İmmunoterapinin idame fazına sorunsuz geçen hastanın 1. yıl kontrolünde semptomları belirgin olarak düzelmişti. Alerjik rinit için VAS skoru 0 AKT 25 idi. Ancak hasta gebe kaldığını ve immunoterapiyi bırakmak istediğini belirtti. Gebelikte immunoterapinin kontrendikasyon durumu ile literatüre baktığımızda 2012 yılında yapılan bir çalışmada 155 SLIT alan gebede immunoterapi sırasında sistemik bir reaksiyon gelişmediği görülmüştür. Ayrıca immunoterapi almayan gebelerle karşılaştırıldığında abortus, konjenital malformasyon, perinatal yada neonatal ölümler ve gebelik toksemisi açısından farklılık olmadığı görülmüştür. 2022 yılında yapılan başka bir çalışmada da hem SLIT'nin hem de SKİT'nin gebelik ile ilişkili görülebilecek olumsuz sonuçları arttırmadığı saptanmıştır. Gebelik ile ilişkili olarak immunoterapinin etkinliğinde de değişiklik görülmemiştir. Sadece immunoterapi sırasında reaksiyon gelişirse kullanılan tedaviler bebeğe yada anneye zarar verebileceği belirtilmiş olup EAACI rehberinde de gebelik sırasında immunoterapiye başlanmaması ancak devam eden ve iyi tolere edilen immunoterapinin devam edilebileceği belirtilmiştir. Hasta ile mevcut literatür bilgileri ve rehber önerileri paylaşıldı ancak hasta immunoterapiye devam etmek istemedi ve immunoterapi kesildi.

ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİDE KONTRENDİKASYONLAR VE RİSK FAKTÖRLERİ

Doç. Dr. Ferda Bilgir

Allerjen immünoterapi (AIT) allerjik rinokonjonktivite, astım ve venom allerjilerinde kullanılan allerjik hastalığı modifiye edici tek tedavidir. AIT'nin başarısında endikasyon ve kontrendikasyonların belirlenmesi esastır. Semptomatik olmayan deri testi pozitifliklerinde (primer koruyuculuk) AIT önerilmez. Allerjik rinokonjonktivite (ARC)'in astıma ilerlemesini önlemesi (sekonder koruyuculuk) ile ilgili veriler vardır.

AIT uygulayacak olan hekim bu konuda yeterli bilgi ve deneyime sahip olmalı, anafilaksi durumunda yeterli müdahalenin yapılabileceği ekipman ve malzeme ortamda hazır bulunmalıdır. Tüm tedavi süresince gelişebilecek durumların ve yan etkilerin yönetilebileceği durumda AIT başlanmalıdır. Uzun sürecek bir tedavi olduğundan sosyal yada ekonomik nedenlerle tedaviye devam edemeyecek hastalara AIT başlanmamalıdır.

AIT endikasyonu konulduktan sonra hasta kontrendikasyonlar açısından değerlendirilmelidir. AIT endikasyonlarının net olmasına karşın kontrendikasyonlarla ilgili çelişkili durumlar vardır. Legal ve etik durumlardan dolayı AIT kontrendikasyonları üzerine klinik çalışma yapmak her zaman mümkün değildir. Kontrendikasyonlar gözlemsel vaka serileri, vaka raporları ve az sayıda kanıt bazlı bilgilere dayanmaktadır. Kanıt bazlı bilgiler sınırlı olduğundan vaka raporları, vaka serileri, uzman görüşleri kontrendikasyonlar için esastır. Ulusal ve uluslararası Allerji ve klinik immünoloji dernekleri ve akademileri tarafından yayınlanan ve geliştirilen klavuzlarda kontrendikasyon tanımlamaları esas olarak uzman görüşleri üzerine kuruludur.

Ulusal ve uluslararası topluluk ve akademiler AIT kontrendikasyonlarıyla ilgili öneriler geliştirilmiştir. World Allergy Organizationu (WAO) ve The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) veri tabanlarındaki dernekler ve akademilerin yayınları incelendiğinde kontrendikasyonlarla ilgili tavsiyeler arasında heterojenite olduğu gözlenmektedir.

Allerjik hastalık dışındaki hastalıklar ve kullanılan ilaçlar AIT'yi etkileyebilir. Eşlik eden hastalık ve ilaç kullanımı nedeniyle AIT'nin verilmesinin sakıncalı olduğu durumlar kontrendikasyonlar olarak tanımlanmaktadır. Uygulanacak AIT formları (SCIT, SLIT, VIT) ve içerikleri (inhalan , venom allerjen) için kontrendikasyonlar farklılık gösterebilir. Bu farklılıklardan dolayı absolu (mutlak) ve relative (kısmi) tanımları kullanılmaktadır.

AIT planlanan hastalarda mutlak kontrendikasyonlar dışlanmalı, kısmi kontrendikasyonlar için kişisel değerlendirmeler yapılmalıdır. AIT kararı kontrendike bir durum ve ek hastalık varlığında risk-yarar üzerine kurulur. AIT beklenen fayda daha fazlaysa tercih edilmelidir. AIT kararı verirken kişi bazında risk-yarar analizi yapılmalıdır.

MUTLAK KONTRENDİKASYONLAR

Kontrosüz veya şiddetli astım: (FEV1 < %70) AIT nin sistemik yan etkileri için risk faktörüdür. AIT sırasında astım atakları artarsa AIT'ye ara verilmeli astım kontrolü sağlandıktan sonra devam edilmelidir.

Gebelik: Gebelik sırasında AIT başlanması kontrendikedir. Gebelikten önce başlanmışsa, iyi tolere ediliyorsa devam edilmelidir. Hayatı tehdit eden durumlarda VIT gebelikte başlanabilir.

Aktif otoimmün hastalıklar

Aktif malign hastalıklar: Kanser hastalarında tümör kontrol altında yada remisyondaysa VIT önerilir.

AIDS

KİSMİ KONTRENDİKASYONLAR

Astım (kısmi kontrol)

B bloker tedavisi: B blokerler anaflekside yanıtızsızlığa yol açabileceğinden tehlikelidir. B bloker yerine alternatif ilaca geçilmesini önerilmektedir.

Kardiovasküler ilaçlar; B bloker SCİT Ve SLİT için , VİT için ACE inhibitörleri kısmi kontrendikedir.

Organo özgü yada remisyonadaki otoimmün hastalıklar: Kontrol altındaki hashimato troiditinde AIT uygulanabilir. Multiple skleroz, myasteni gravis, lupus eritematoz, romatoid artrit, Crohn hastalığı gibi otoimmün hastalıklarda kişisel değerlendirmeler yapılmalıdır.

Ağır kardiovasküler hastalıklar: Kalp , Akciğer hastalıklarında kardiyak ve AC fonksiyonlarında bozulma olduğu için AIT ye bağlı anaflekside resusitasyona yanıt kötüdür.

HIV (Evre A,B; CD4+>200/µl)

Ciddi psikiyatrik/mental hastalıklar: AIT'dehasta-hekim iletişimi anaflexi ve takip açısından önemlidir. Ciddi psikiyatrik hastalarda bu iletişim sağlanamayacağından AIT kontrendikedir. Unutkanlık vetedaviyi reddetme sıktır.

Kronik enfeksiyonlar

İmmün yetmezlikler

İmmün baskılayıcı ilaç kullanımı: AIT'nin etkinliğini zayıflatabilir.

Düşük tedavi uyumu

AIT sırasında ciddi sistemik reaksiyon öyküsü

Geçici durumlar: Akut ateşli hastalık, inflamatuvar ve infektif hastalıklar, astım alevlenmesinde AIT başlanmamalı, başlanmışsa ara verilmelidir.

SCİT ve SLİT farklı şekillerde uygulandığından AIT gerektiğinde hasta için uygun olan form seçilmelidir. SLİT 'te yan etki sıklığının SCİT'ten daha az olduğu gözlenmiştir. Oral mukozanın kronik hastalıklarında (kronik tekrarlayan aft,...) SLİT uygun değildir. Yüksek doz SLİT tedavilerinde eozinofilik özafajit ortaya çıkabilir yada şiddetlenebilir. Bu yüzden eozinofilik özafajiti olanlarda SLİT kontrendikedir. Genç çocuklarda SLİT başlamadan önce bu duruma dikkat edilmelidir. GIS, dış çekimi yada oral cerrahi ve enfeksiyonlar SLİT için geçici kontrendikasyonlar olarak tanımlanmıştır.

5 yaşın altındaki çocuklarda endikasyon varsa AIT düşünülmelidir. İnfant çocukta iletişim yetersizliği nedeniyle anaflexi başlangıcı anlaşılamayacağından SCİT tehlikeli olabilir. Daha büyük ve genç çocuklarda sistemik rx tanısı daha kolaydır.

İleri yaş AIT için kontrendikasyon değildir. İleri yaştaki hastalarda eşlik eden hastalıklar, ko-morbid durumlara göre kişisel planlama yapılmalıdır. Geç başlangıçlı havayolu allerjileri AIT ile tdv edilebilir. DM, osteoporoz, HT olan yaşlıda sürekli steroid kullanımı riski AIT ile azaltılır. Yaşlıda kardiyovasküler hastalıkta arı sokması durumunda oluşacak semptomlar daha ölümcül olabileceği için VİT düşünülmelidir.

Mastositozda uzun VİT önerilir. Bu hastalarda AIT iyi tolere edilir, uzun sürer, sistemik rx gelişme olasılığı yüksektir.

YAN ETKİ YÖNETİMİ VE DOZ AYARLANMASI GEREKEN DURUMLAR OLGU SUNUMU

Dr. Figen Çelebi Çelik

Giriş: Alerjen immünoterapisi (AİT), alerjik hastalıkların tedavisinde uygulanan ve hastalığın doğal gidişini değiştiren tek tedavi yöntemidir. AİT’de amaç, duyarlılık gelişen alerjenlerin tekrarlayan dozlarda hastaya enjekte edilerek immün toleransın uyarılmasıdır. Ancak AİT sırasında gelişen lokal ve sistemik yan etkiler, hastada tedavi süreci belirleyen en önemli faktörlerdir. Burada kliniğimizde izlenen ve yan etkiler nedeniyle müdahale gerektiren iki olgu sunulmuştur.

Olgu-1: Ev tozu akarına karşı duyarlı, astım ve alerjik rinit tanılı 10 yaşında erkek hastaya ev tozu akarları ile SKİT (ALK Alutard 510 Dermatophagoides Mix 100%) başlandı. Yaklaşık 1,5 yıl boyunca herhangi bir komplikasyon olmaksızın uygulandı. İdamede sırasıyla üç kez 5,5x5, 8x6 ve 3x2 cm boyutlarında lokal reaksiyonlar meydana geldi. İdame döneminin 20. ayında 49. dozdan yaklaşık 25 dakika sonra hastada bilinç kaybının da eşlik ettiği kısa süreli jeneralize tonik-klonik konvülsiyon gelişti. Bilinen bir alerjen maruziyeti sonrası taşikardi, nöbet ve hipotansiyon gelişmesi nedeniyle hasta anafilaksi olarak değerlendirildi ve intramusküler epinefrin 0,25 mg (2,5 ml 1:1000) uygulandı. Hastanın nörolojik muayenesi ve kraniyal MR’ı normal saptanırken, EEG’side jeneralize epileptiform anormallikler saptandı. Daha öncesinde nöbet öyküsü olmayan ve reaksiyon sonrası epilepsi tanısı alan hastanın izleminde tekrar nöbet gözlenmedi. Bu hasta immünoterapi enjeksiyonu sonrası nadir bir komplikasyon olan nöbet aktivitesinin gelişmesi nedeniyle sunulmuştur. (1).

Olgu-2: 8 yaşında erkek hasta dört yıldır alerjik rinit ve alerjik astım nedeniyle polikliniğimizden takipliydi. Alerjik astımı kontrol altında olan ancak rinit bulguları medikal tedaviye rağmen kontrol altına alınamayan hastaya duyarlı olduğu çayır poleni ve alternaria (ALK Alutard 6lı ot+çavdar, ALK Alutard Alternaria) ile AİT başlanması planlandı. Yaklaşık 3 yıl boyunca herhangi bir komplikasyon olmaksızın AİT’e devam edilen hastanın izleminde astım kontrolü kayboldu. Bu nedenle bazı vizitlerde AİT enjeksiyonlarında doz atlama gerekliliği oluştu. Aile ile immünoterapinin kesilmesi için görüşüldü, ancak rinit bulgularının AIT sonrası oldukça gerilemesi ve ailenin AIT’e devam edilmesini istemesi nedeniyle tedavinin dördüncü yılında AİT+Omalizumab birlikte uygulanmasına karar verildi. Hasta sorunsuz olarak AİT’i dört yıla tamamlayabildi.

Sonuç: AİT’de önceki uygulanan dozdan sonra geçen süre, önceki dozda oluşan sistemik ve lokal reaksiyonlar, mevsimsel temasın yüksek olduğu dönemler ve AİT’de kullanılan alerjen ekstresindeki değişiklik, doz ayarlanmasının gerektiği durumlardır. Tedavide bir boşluk bırakıldıktan sonra hangi doz ayarlama stratejisinin daha üstün olduğunu gösteren bir fikir birliği veya kesin kanıt yoktur.

KAYNAKLAR:

1. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. J Allergy Clin Immunol.2014;133(3):621-31.
2. Larenas-Linnemann DE, Gupta P, Mithani S, Ponda P. Survey on immunotherapy practice patterns: dose, dose adjustments, and duration. Ann Allergy Asthma Immunol. 2012;108(5):373e378.e3.
3. Türkiye Ulusal Alerji Ve İmmünoloji Derneği, İmmünoterapi Rehberi 2016

ALERJEN İMMÜNÖTERAPİDE YAN ETKİ YÖNETİMİ VE DOZ AYARLANMASI GEREKEN DURUMLAR

Doç. Dr. Özlem Sancaklı

Alerjen immünoterapi (AİT), duyarlı olunan alerjenin belirli aralıklarla ve artan dozlarda verilerek, alerjene karşı immüntolerans gelişmesini amaçlayan tedavi yöntemidir. Uzman bir ekip tarafından uygun koşullarda yapıldığı takdirde oldukça güvenlidir. AİT'ye bağlı yan etkiler, lokal ve sistemik reaksiyonlar olarak ikiye ayrılır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda çocuklarda reaksiyon sıklığı; lokal reaksiyonlar için % 0.38 ile % 3.16 arasında, sistemik reaksiyonlar için % 0.1 ile % 0.13 arasında olduğu bildirilmiştir (372, 373).

Lokal reaksiyonlar: Lokal reaksiyonlar, immünoterapi enjeksiyonu sonrası genellikle ilk 30 dakika içerisinde gelişen 10 cm'yi aşan endurasyon ve/veya eritem şeklinde ortaya çıkan reaksiyonlardır. Lokal reaksiyonların sonraki enjeksiyonlarda gelişebilecek lokal veya sistemik reaksiyonlar için risk oluşturup oluşturmadığı tartışmalıdır.

Sistemik reaksiyonlar: İmmünoterapi uygulama rejimlerine göre değişkenlik göstermekle birlikte hastalarda sistemik reaksiyon gelişme riskinin % 1-34 arasında olduğu bulunmuştur. Anafilaksi gibi yaşamı tehdit edici sistemik reaksiyonlar çoğunlukla enjeksiyon sonrası ilk 30 dakika içerisinde kendini gösterirler. Bu nedenle immünoterapi enjeksiyonu sonrası hastayı en az 30 dakika gözlem altında tutmak gereklidir. Enjeksiyon sonrası ortaya çıkan sistemik reaksiyonun düzelmesi sonrası, klinik bulguların 2-24 saat içerisinde tekrarlaması, bifazik immünoterapi reaksiyonu olarak tanımlanır. Tekrarlayan sistemik reaksiyonun başlangıçtaki tabloya oranla daha az şiddetli olduğu bu reaksiyonun hastaların yaklaşık 4'te 1'inde görülebildiği bildirilmiştir. Fatal reaksiyonlar oldukça nadirdir. 1945'ten 2001'e kadar 82 olguda, 2001-2007 arasında 6 olguda ölüm raporlanırken, 2008 yılından sonra ise immünoterapi ile ölüm bildirilmemiştir.

Dünya Allerji Organizasyonu subkutan immünoterapi sonrası gelişen sistemik reaksiyonları 5 basamakta sınıflandırmıştır.

Evre 1: Tek bir organ sistemine ait bulgular. Deri, üst solunum yolu, göz semptomları, bulantı, metalik tat hissi, baş ağrısı

Evre 2: Birden fazla organ sistemine ait bulgular veya alt solunum yolu, gastrointestinal sistem, uterin kramplar

Evre 3:

-Alt solunum yolu bulguları (≥ 40 PEF veya FEV1'de düşme, inhale bronkodilatörlere yanıtızlık)

-Üst solunum yolu stridor ile birlikte olan/olmayan dil, uvula veya larenks ödemi

Evre 4:

-Üst veya alt solunum yolu: Şuur kaybı ile birlikte olan/olmayan solunum yetersizliği

-Kardiyovasküler sistem: Şuur kaybı ile birlikte olan /olmayan hipotansiyon

Evre 5: Ölüm

Yan etkilerin yönetimi: Alerjen immünoterapi sırasında yan etkilere neden olan faktörler hastayla ilgili (cinsiyet, yaş, astım ve yüksek duyarlılık yapısı), aşı içeriği ile ilgili (antijenik bileşen) ve uygulama yöntemleri ile ilgili faktörler

olarak sınıflandırılabilir.

Korunma

İmmünoterapi yan etkilerini tanıyabilme ve uygun girişimlerde bulunabilme konusunda hasta ve aile eğitimleri yapılmalıdır. Her enjeksiyondan önce hastaların sağlık durumları değerlendirilmeli ve astımlı hastalara solunum fonksiyon testi yapılmalıdır. İmmünoterapi uygulanacak merkezde acil durumda müdahale edilebilmesi için ilaç ve ekipmanlar hazır bulundurulmalıdır. Riskli durumlarda (polen mevsimi, hastalık, astım atağı, bir önceki enjeksiyonda reaksiyon) doz ayarlaması yapılmalı ya da doz atlanmalıdır. Enjeksiyondan sonra hastalar en az 30 dakika gözlenmelidir, riskli durumlarda bu süre uzatılmalıdır.

Lokal ve sistemik reaksiyonların tedavisi: Genel olarak, çoğu hasta alerjen immünoterapiyi iyi tolere eder. Enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, tahriş veya şişlik gibi hafif LR'ler genellikle buz uygulanması ve oral antihistaminiklerle izlenir. Lokal reaksiyonların hızla genişlemesi ya da sistemik reaksiyonların ortaya çıkması halinde sistemik kortikosteroidler tedaviye eklenmelidir. Anafilaksi gelişimi oldukça nadir olmakla beraber birden fazla sistemik bulgunun ortaya çıkması ve/veya hipotansiyon gelişmesi durumunda hızlıca adrenalin uygulanmalı ve anafilaksi tedavi protokolleri uygulanmalıdır.

Lokal ve sistemik reaksiyonlarda tedavi

Reaksiyon	Tedavi
Geniş lokal reaksiyon (>12 cm)	Oral antihistaminik, buz tatbiki 1 saat gözlem
Rinit	Oral antihistaminik, 1 saat gözlem
Hafif ürtiker	Oral antihistaminik, 1 saat gözlem
Astım	β_2 agonist, O ₂ inhalasyonu, 40 mg metil prednizolon iv
Genel ürtiker, anjioödem	Antihistaminik im, 40 mg metil prednizolon iv
Anafilaktik şok	Anafilaksi tedavisi

Alerjen immünoterapi sırasında doz ayarlanması gereken durumlar

Tedavinin Doz Artışı Fazı

Doz atlanması	Son 3 günde solunum yolu enfeksiyonu/ diğer hastalıklar. Son 3 günde allerji semptomlarının/ ilaç ihtiyacının artması PEF<%80 olması
Enjeksiyon aralığı	2 hafta: doz şemaya uygun devam edilir 2-4 hafta: bir önceki doz tekrarlanır 4-6 hafta: doz 1 basamak inilir 6-8 hafta: doz 2 basamak inilir ≥ 8 hafta: tedavi baştan başlanır
Lokal erken reaksiyon	< 5 cm : şemaya uygun doz uygulanır 5-8 cm: bir önceki doz tekrarlanır >8 cm: 1 basamak doz azaltılır
Bir önceki dozda geç lokal reaksiyon	Bir önceki dozu 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

KAYNAKLAR:

1. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(5):1288-96 e3.
2. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(1 Suppl):S1-55.
3. Nacaroglu HT, Erdem SB, Sumer O, Karaman S, Unsal Karkiner CS, Asilsoy S, et al. Local and systemic reactions to subcutaneous allergen immunotherapy: Ten years' experience in a pediatric clinic. Ann Allergy Asthma Immunol. 2016;116(4):349-53.
4. Sin BA, şahiner ÜM. Allerjen İmmünoterapisi: Ulusal Rehber. 2016 vol 14, supp 11-189

AIT ETKİNLİĞİNİ DEĞERLENDİRMEDE KLİNİK VE BİYOBELİRTEÇLER

Dr. Işıl Eser Şimşek

Astım, alerjik rinit ve venom alerjileri gibi atopik hastalıkların sıklık ve morbiditesinde ki artış, bu hastalıkların altında yatan patomekanizmaları hedefleyen hastalık modifiye edici tedavi stratejilerinin geliştirilmesini de beraberinde getirmiştir. Alerjen spesifik immünoterapi (AIT) hastalığın doğal gidişini etkileyerek uzun dönem kür olanağı sunan tek tedavi şeklidir. Alerjik hastalıklar heterojen bir klinik karaktere sahiptir ve hastalık fenotip ve endotiplerin iyi tanımlanması bu en eski ve en etkili kişiselleştirilmiş tedavi yönteminin başarısına katkı sağlayacaktır. AIT etkin bir tedavi yöntemi olarak kabul görsede bazı hastalar bu tedaviye yanıtızdır. Tedaviden yarar görecekt hastaların seçiminde, tedavi etkinliğinin izleminde ve gerekli değişikliklerin yapılmasında klinisyene yardımcı olacak klinik belirteç ve biyolojik belirteçlere ihtiyaç halen devam etmektedir.

Klinik Belirteçler

AIT' in alerjik inflamasyonu azaltarak semptom ve ilaç gereksinimini azaltıcı, hayat kalitesini arttırıcı etkilerinin yanında yeni duyarlanmanın önlenmesi, AR'li hastalarda yeni astım başlangıcı veya astım şiddeti üzerine de önleyici etkileri olduğu gösterilmiştir.

Etkinlik değerlendirmesinde klinik parametre olarak semptom ve medikasyon skorlamaları sıklıkla kullanılır. Bunların yanında sayısal olarak ölçülemeyen değerleri sayısal hale çeviren görsel analog skalası, kombine semptom-medikasyon skorları, iyi-kötü günler oranları ve ilaçsız günler de kullanılabilir. Doktor ve hasta tarafından puanlanan semptom ve medikasyon skorlarının her ikisi de kullanılabilmesine rağmen hastanın kendisi tarafından yapılan puanlandırma klinik çalışmalarda tercih edilen metottur. Ancak her iki skorlama yönteminin de validasyonu henüz bulunmamaktadır.

Semptom skorlamasında en sık kullanılan her bir semptom (Rinokonjunktivit için burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşırık, burun kaşınması ve gözlerde kaşıntı; astım için nefes alamama, nefes darlığı, öksürük ve hışıltı) uygulanan 4 puanlık derecelendirme ölçeğidir (0:yok, 3: şiddetli) Günlük kartlara işlenen derecelendirmeler total semptom skoru şeklinde günlük, haftalık ya da aylık semptom skor ortalamaları olarak kullanılabilir.

AIT hastalığı kontrol altına almakla birlikte tüm hastalarda semptomları tamamiyle hafifletmez. O nedenle AIT sırasında tedavi edici ve kurtarıcı ilaç (İkinci jenerasyon H1 antihistamin, kısa etkili inhale β 2 bronkodilatör, oküler H1-antihistamin, intranasal antihistamin, kısa süreli oral kortikosteroid) kullanımına izin verilir. Hastalar tarafından kullanılan ilaç miktarları günlük olarak kayıt edilir.Total astım medikasyon skorunda b2 agonist 1 puan, inhale kortikosteroid 2 puan, oral kortikosteroid 3 puan gibi; total rinit medikasyon skorunda topikal antihistaminik 1 puan, oral antihistaminik 1 puan, intranasal kortikosteroid 2 puan gibi, total konjunktivit medikasyon skorunda topikal antihistaminik 1 puan, oral H1 antihistamin 1 puan gibi skorlamalar yapılabilir.

Kullanılan bir diğer klinik değerlendirme yöntemidir olan VAS için 0-10 arası skala bulunan 10 cm'lik bir çizgi kullanılarak semptomların derecelendirmesi yapılır (0: semptom yok 10: en yoğun semptom düzeyi) ve hastadan bu çizgi üzerinde kendi durumuna uyan yeri retrospektif olarak işaretlemesi istenir.

Biyolojik belirteçler

Biyolojik belirteçler hastalığın altında yatan fizyolojik yada patolojik süreçlerde rol oynayan moleküller olarak tanımlanır. Hastalığın ortaya çıkışı, şiddeti veya tedaviye yanıtının nesnel olarak ölçülebilen değerlendirmesini yansıtır.

EAACI derneğinin AIT etkinliğinin izlenmesi için önerdiği biyobelirteçler şu şekilde özetlenebilir:

- IgE (total IgE, sIgE, sIgE/total IgE) : sIgE düzeylerinde doz artırma fazında geçici bir yükselme görülürken aylar ve yıllar içinde kademeli olarak azalır . AIT sonrası klinik iyileşmeyle sIgE düzeylerindeki değişim arasında korelasyon zayıf olarak bulunmuştur. sIgE/total IgE oranının AIT etkinliğini izlemek için bir parametre olarak kullanımı ile ilgili hala tartışmalar vardır. IgE antikorlarının konsantrasyon ve/veya spesifik aktivitesinin lokal düzeyde mi (nazal mukoza gibi) yoksa serumda mı daha anlamlı olduğu da bilinmemektedir.
- IgG alt sınıfları (sIgG1, sIgG4, sIgE/IgG4) : AIT alerjene özgü IgG1 ve IgG4 antikorlarının artışı uyarır ve özellikle IgG4 artışının klinik iyileşmeyle uyumlu olduğu gösterilmiştir. IgG4 mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki FcεR1'e bağlanmak için IgE ile yarışır. Buda degranüle edici hücre aktivasyonunun inhibisyonu ile sonuçlanır. sIgG4 düzeyinde artış, bireysel hasta düzeyinde AIT etkinliğinin bir biyolojik belirteci olarak doğrulanamasa da, tedaviye yanıtı hastanın saptanmasında fonksiyonel analizler umut verici sonuçlar vermiştir. Klinik pratikte AIT etkinliğinin değerlendirilmesinde IgG4 antikorlarının test edilmesinin ilgisiz olduğu düşünülse de, hem AIT preparatının moleküler bileşiminin hem de hastanın uyumunun izlenmesi açısından bir avantaj sağlayabilir.
- IgE için serum inhibitör aktivitesi (IgE- FAB, IgE-BF)
- Bazofil aktivasyonu (CD 63, CD 203c, BHR, DAO)
- Kemokin ve sitokinler: Maliyet fazlalığı ve uygulama zorluğu rutin takipte kullanılmasını kısıtlamaktadır.
- Hüresel biyobelirteçler: Tregs, Bregs ve DCs
- İn vivo biyobelirteçler: Deri prik testi, intradermal test, provokasyon testleri

PRENATAL VE İNFANTİL DÖNEMDE ÖNLEYİCİ AIT

Dr. Zülfikar Akelma

Alerjide birincil önlemler duyarlı olmayan kişileri, ikincil önlemler alerjen spesifik IgE test sonuçlarına veya deri prik testindeki reaksiyonlara göre duyarlanmış kişileri, tersiyer önlemler ise alerjinin komorbiditeleri ile ilgili çalışmalardan elde edilmiş verilerden elde edilerek alerjik hastalıklardan korumayı hedeflemektedir.

Besin alerjisinde infantil dönemde alerjen immünoterapi ile ilgili randomize kontrollü bir çalışma bulunmayıp, yüksek riskli infantlarda gıdanın diyetten erken girmesi ile ilgili tolerans çalışmaları mevcuttur. Çocuklarda erişkinden daha başarılı olacağı öngörülse de, tek bir çalışmada araştırmacılar, yüksek alerji riski taşıyan bebeklerde yumurtaya karşı birincil oral toleransı teşvik etmeye çalışmış ancak çalışmanın etkinliği gösterecek gücü bulunamamıştır.

Bebeklerde ve küçük çocuklarda besin alerjisini önleyebilir miyiz? Sorusuna 2020 EAACI kılavuzlarında düşük kanıt düzeyinde koruyucu oral immünoterapinin kullanılması lehine veya aleyhine bir öneri bulunmamaktadır.

Sunumda Prenatal ve İnfantil Dönemde Önleyici Alerjen İmmünoterapi ile ilgili güncel çalışmalar ve konsensus raporları özetlenmiştir.

VASKÜLİTLER

Doç. Dr. Songül Çildağ

Kronik rinosinüzit (KRS); en az 12 hafta süren, burun ve paranasal sinüslerin inflamatuvar hastalığıdır. Burun tıkanıklığı, burun akıntısı, yüz bölgesinde ağrı, basınç hissi, koku azalması veya kaybı başlıca semptomlarıdır. Tanı; 2 veya daha fazla semptom varlığı ve endoskopik belirtilerden biri ve/veya paranasal BT değişiklikleri ile konulur. Haftanın çoğu gününde burun akıntısı, burun tıkanıklığı, yüzde ağrı, basınç hissini olması, koku almada bozukluk, halsizlik, uyku bozukluğu, endoskopik incelemede mukozal hastalığın gösterilmesi, tedaviye rağmen son 6 ay içerisinde bu semptomların devam etmesini içeren bulgulardan 3 ya da daha fazlasının olması kontrolsüz KRS olarak tanımlanmaktadır. Sekonder KRS'lerin anatomik lokalizasyona göre difüz ve endotipe göre inflamatuvar alt grubunda anti-nötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülitler (granülomatöz polianjitis GPA, eozinofilik granülomatöz polianjitis EGPA) yer almaktadır.

ANCA ilişkili vaskülitler kapillerler, arterioller ve venüller, ayrıca küçük arter ve venleri etkileyebilmektedir. Nekrotizan granülomatöz inflamasyonun gözlendiği GPA'da en sık, solunum yolu tutulumu gözlenmektedir. Sinonasal inflamasyon % 80 olup klinik ve görüntüleme özellikleri, GPA ile ilişkili KRS'nin kıkırdak ve kemikte belirgin hasarla birlikte agresif bir hastalık seyrine sahip olduğunu göstermektedir. GPA hastalarının üçte ikisi başlangıçta kulak burun boğaz semptomları ile başvurmakta olup semptomların %40'ı rinolojik, %15'i otolojik, %5'i ise larengofarengeal semptomlardır. GPA'nın nazal semptomları içerisinde kabuklanma (%75), akıntı (%70), tıkanıklık (%65), kanama (%59%), koku azalması (%52), yüz bölgesinde ağrı (%33) yer almaktadır. Yüz bölgesindeki ağrı, sinüs tutulumuna sekonder olabilir ve kemik osteitinden dolayı hastalık aktivitesinin göstergesi olabilir. % 18-25 oranında karakteristik bir supratip çökmesi meydana gelir ve %30'a kadar septal perforasyonla ilişkilidir. Endoskopik incelemede burun mukozası genellikle çok frajil, granüler ve yapışıklıklarla birlikte eski kan ve kabukla kaplıdır, kemikte kalınlaşma ve/veya erozyon gözlenebilir. Burnun iç yapısı kaybolarak büyük, özelliksiz bir kavite görüntüsü oluşabilir. BT ile sinonasal mukozal kalınlaşma ve sıvı seviyelenmesi hastalık aktivitesini, inflamatuvar kemik kalınlaşması (osteit) ve destrüksiyonu KRS ile ilişkili sinüs hasarını göstermektedir. ANCA testi tanı açısından oldukça önemli olup c-ANCA/ PR3-ANCA aktif sistemik hastalık varlığında %95 oranında tanıyı doğrulamaktadır. İmmünsüpresif tedaviler ile survey belirgin olarak değişmekte olup erken tanı hastalığın prognozu açısından önemlidir. Solunum yolu ve böbrek tutulumu sık görülen GPA'da ayrıca konstitusyonel belirtiler, daha düşük oranlarda diğer sistem bulguları da gözlenmektedir.

EGPA, erişkin başlangıçlı astım, şiddetli rinit, nazal polipler ve dokularda yaygın eozinofilik infiltrasyonunun gözlendiği, ANCA ilişkili diğer bir vaskülitir. Üst ve alt solunum yolu tutulumu tipiktir. Genel olarak astım, alerjik rinit ve nazal poliplerin gözlendiği prodromal safhayı Löffler sendromu, kronik eozinofilik pnömoni, eozinofilik gastroenterit gibi eozinofilinin gözlendiği ikinci evre takip eder ve üçüncü evre sistemik bulguların gözlendiği vaskülit safhasıdır. Astım, hastalığın ilk bulgusu olup hastalarda %90 akciğer tutulumu gözlenmektedir. Nörolojik tutulum ikinci sıklıkla gözlenen bulgudur. Ayrıca deri, kalp, kas-iskelet sistemi, göz, gastrointestinal sistem, çok nadiren böbrek tutulumu gözlenebilmektedir. Tedaviye dirençli şiddetli nazal polipozisi olan hastalarda EGPA akla gelmelidir. Hastaların %48-96'sında sıklıkla sinonasal bulguların gözlendiği baş-boyun bulguları mevcuttur. Burun tıkanıklığı, kabuklanma, kanama, burun akıntısı, yüz bölgesinde ağrı, koku kaybı ve hapsirik; nazal polipler olmaksızın (%70), alerjik rinit (%43) ve KRS (%54) ile ilişkilidir. Endoskopide burunda kabuklanmanın yanı sıra alt konkalarda hipertrofi, mukozal ödem, yapışıklıklar ve nazal polipler görülebilir. Aktif hastalık halinde hastaların çoğunda eozinofili, ANCA pozitifliği ve nonspesifik IgE artışı gözlenmektedir. EGPA'da %30-40 civarında P-ANCA ve MPO-ANCA pozitifliği saptanmakla birlikte sistemik belirtilerin olduğu hastalarda ANCA pozitifliği sık gözlenmektedir. Hastalık remisyon ve relapslarla

seyretmekte olup özellikle ANCA pozitifliği olan hastalarda daha sık nüks gözlenmektedir. Sinüs BT, diffüz polipoid rinosinüzitte beklenenden başka ek bir özellik taşımamaktadır. Etmoid kompleksinde genişleme ve kemik erozyonu görülebilir. Ek olarak, özellikle fronto-etmoidal bölgede mukosel oluşumuna dair bulgular saptanabilir. EGPA şüphesi olan hastalarda akciğer tutulumu sık gözlendiği için yüksek çözünürlüklü BT ile inceleme önerilmekte olup geçici pulmoner opasiteler, periferik nodüller, buzlu cam opasitesi, bronş duvar kalınlığı ve bronşektazi saptanmaktadır.

Mikroskobik polianjitis (MPA), ANCA ilişkili vaskülitler grubunda yer alan ancak rinonazal semptomların sık görülmediği bir küçük damar vaskülitidir. Böbrek tutulumu ön planda olup hızlı ilerleyen kresentik glomerulonefrit ve pulmoner kapillerit sık gözlenmektedir. p-ANCA ve MPO-ANCA pozitifliği %55-60 oranında olup, çelişkili sonuçlar olmakla birlikte sinüzit varlığının kulak ve akciğer tutulumu ile, relaps sıklığı ve artmış ANCA seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

ANCA ilişkili vaskülitlerden GPA ve EGPA'da KRS sık gözlenmekte olup uygun medikal ve cerrahi tedaviye rağmen semptomların devam etmesi ve anormal endoskopik muayene bulguları varlığında vaskülit açısından hastaların değerlendirilmesi gerekmektedir.

NERD VE NAZAL POLİPOZİS

Doç. Dr. Dane Ediger

Kısaltmalar: NERD: nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) ile alevlenen havayolu hastalığı, NPKRS: Nazal polipozisli kronik rinosinüzit; KRS:Kronik rinosinüzit ESC: Endoskopik sinüs cerrahisi; FVAS: Görsel analog skala. LTE4: lökotrien E4, PGE2: prostaglandin E2, cLT: sisteinil lökotrienler, PGD2: prostaglandin D2, ATAD: desensitizasyon sonrası aspirin tedavisi

NERD

Nonsteroid anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ) ile şiddetlenen solunum yolu hastalığı (NERD), aspirin/NSAİİ'ye karşı intoleransı olan Kronik rinosinüzit (KRS)/nazal polip (NP) ve /veya astım ile karakterize klinik bir sendromdur.

NERD iki patofizyolojik durumu kapsar. Bunlardan ilki, astım ve NPKRS olarak kendini gösteren, başlangıçtaki kronik, ağırlıklı olarak eozinofilik hava yolu inflamasyonudur. İkincisi, tipik olarak NSAİİ alımından sonraki 30-180 dakika içinde nazal semptomlarla başlayan ve ardından bronkokonstriksiyonla devam eden akut NSAİİ aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Şiddetli astım olgularının yaklaşık %15'ini, nazal poliplerin %10'unu ve rinosinüzitlerin de %9'unu etkiler. NERD'li hastalarda kronik nazal semptomlar (konjesyon, hiposmi/anosmi, burun öne ve geniz akıntısı, hapşırık) ve/veya alt solunum yolu semptomları (öksürük, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi) bulunmaktadır. Özellikle koku alamama ya da koku almada azalma (anosmi/hiposmi) ve astım varlığı bu hastalıkta yaşam kalitesini olumsuz etkiler. NERD, astım alevlenmeleri, oral kortikosteroid kullanımları, kortikosteroid bağımlı hastalık ve çoklu endoskopik sinüs polipektomi operasyonlarına yol açmaktadır.

Nazal polip ve kronik rinosinüzit (NPKRS)

Çok çeşitli klinik fenotiplere sahip olan, burun ve paranazal sinüslerin kronik inflamasyonu için kullanılan kapsayıcı bir terimdir. Nazal polip; etyolojisi kesin bilinmeyen, tekrarlayıcı olabilen etmoid hücrelerden köken alan benign, ödematöz ve eozinofilik burun içi kitleleridir ve daima KRS ile birlikte bulduklarından NPKRS olarak tanımlanırlar.

NPKRS patogenezi: epitel bariyer hipotezi

Burun epitel, dış çevreye karşı ilk savunma hattıdır. Esas olarak Corynebacterium ve Staphylococcus türlerinden oluşan sağlıklı nazal mikrobiyom, solunum yolu mukusunun bileşimini düzenler ve bu da mukozal bariyer yapısını korur. Çeşitli patojenlere ve çevresel toksinlere kronik maruz kalma, epitelyal hasara yol açabilir ve bu da zamanla sızdıran, disfonksiyonel bir bariyerle sonuçlanır. Epitelyal bariyer hipotezi, sızdıran bir bariyer boyunca yer değiştiren organizmalara ve alerjenlere karşı gelişen kronik immün yanıtın, KRS'nin ve olası bazı otoimmün ve alerjik durumların gelişiminden sorumlu olduğunu öne sürmektedir. KRS'de normal mikrobiyotanın yerini dirençli olabilen Staphylococcus aureus ve Pseudomonas aeruginosa türleri alır. Epitelyal hasarlar ve anormal onarım yanıtlarının kısır döngüsü epitelyal remodelling ile sonuçlanır.

NPKRS patogenezi : tip-2 inflamasyon

NPKRS'nin karmaşık patofizyolojik mekanizmaları tam olarak anlaşılacakla birlikte, inflamasyon tip-2 ve tip-2 olmayan inflamasyon şeklinde sınıflandırılmaktadır. NPKRS patogenezinde bilinmeyen etkiler polip epiteli IL33 ve timik stromal lenfopoietin (TSLP) gibi 'alarmin' sitokinlerin serbest bırakılmasına neden olur. Bu sitokinler, ILC2 lenfoid hücrelerini aktive ederek IL5, IL13 gibi sitokinlerin salınmasına yol açar. Alerjik etyoloji olarak da

alerjenlerin mukozadan alınması sonrası Th0 hücreye sunulması ile Th2 yönünde olan farklılaşma IL5, IL4 ve IL13 sitokin salınımı ve IgE üretimine yol açar. Sonuç olarak her iki yolakla mast hücreleri, eozinofiller ve trombositleri içeren tip 2 inflamasyona neden olur. Bu hücrelerden salınan araziidonik asit, metabolitlerine ayrışır. Ek olarak mevcut biyolojiklerin hedefi olmayan tip-2 dışı inflamasyon dediğimiz karışık veya tiplendirilemeyen inflamatuvar modeller de bulunmaktadır.

NERD patogenezi

NERD aspirin/NSAİİ'ler dahil olmak üzere siklooksijenaz-1 (COX-1) inhibitörlerine karşı aşırı duyarlılık ile karakterizedir. NSAİİ'ler COX-1 yolunu inhibe eder ve araziidonik asit metabolik yolundaki eikosanoid seviyelerini disregüle eder. Antiinflamatuvar prostaglandin E2 (PGE2)'de azalmaya karşın cLT ve PGD2 gibi proinflamatuvar eikosanoidlerin aşırı üretimi ile sonuçlanır.

NERD tanısı klinik öykü ve pozitif aspirin yükleme testi ile konur. Oral aspirin provokasyon testi, NSAİİ aşırı duyarlılığı tanısında altın standarttır. Ancak anafilaksi riski vardır ve zaman alıcıdır. Belirli durumlarda kontrendikedir (örn: kontrolsüz astım, önceden NSAİİ'lere karşı anafilaksi ve gastrointestinal kanama).

İnhalasyon ve intranasal lizin-aspirin provokasyon testleri tartışmasız daha güvenlidir ve daha kısa sürede yapılabilir, ancak sensitivitesi daha düşüktür (%73-%87) ve spesifitesi deşışkendir (%73-%100).

İn vitro testler güvenlidir ancak hiçbir yüksek olasılıkla, güvenilir bir NERD tanısı koydurmaz. İdrar lökotrien E4'ün (LTE4) astımlı hastalarda NSAİİ intoleransını potansiyel olarak tanımlayabildiğini bulunsa da henüz standartlaşmamıştır.

Yapay zeka, klinik özelliklere, balgam hücre fenotiplerine, indüklenmiş balgam ve idrardaki eikosanoid düzeylerine dayalı kalıpları tanıyarak NERD'i tahmin etmek için de kullanılmıştır. Oral yükleme testiyle karşılaştırıldığında bu algoritma, NERD tanısını öngörmede daha yüksek duyarlılık (%94'e karşı %89) ancak daha düşük özgüllük (%73'e karşı %93) bildirilmiştir.

NERD tedavi yaklaşımları

NERD hastalarında NPKRS için standart tedaviler, NSAİİ'lerden kaçınmayı, kortikosteroidler, Lökotrien reseptör antagonisti montelukast gibi ilaçları ve Endoskopik sinüs cerrahisi (ESC)'ni içermektedir. Kortikosteroidler, lökotrien üretiminden sorumlu olan inflamatuvar hücrelerin toplanmasını engeller ancak eikosanoid düzeylerini etkilememektedir, bu da cLT yolunu yetersiz hedeflediğini göstermektedir. ESC, polip hacmini hızla azaltmada ve inflamatuvar yükü geçici olarak azaltmada etkilidir, ancak tek başına altta yatan patofizyolojik süreçleri durdurmaz. Genelde kısa veya uzun dönemde polip nüksü görülür.

Tedavi stratejilerinin çeşitliliğine rağmen, NERD'li hastalarda semptomların tekrarlama olasılığı yüksektir. Bu nedenle standart tedaviler yetersiz kaldığında tedavi yaklaşımında desensitizasyon sonrası aspirin tedavisini (ATAD) ve biyolojik tedaviler olan monoklonal antikorlar gündeme gelmektedir.

ATAD altta yatan cLT yolunu hedef alır, ESC'den sonra nazal polipin yeniden büyüme olasılığını azaltır ve koku alma duyusu üzerinde bir miktar fayda sağlayabilir. Ancak kontrolsüz astımı olan hastalar için bu bir seçenek olmayabilir ve gastrointestinal yan etkilerinin tolere edilmesi zor olabilir.

Biyolojik ilaçlar nazal polip ve astım semptomlarını kontrol altına almak için birincil tedavi olarak veya aspirin toleransının sağlanmasında yardımcı olarak, ilgi çekici seçenekler olabilir. Her iki tedavi için de uygun hastanın seçilmesi gerekmektedir. Tedavi seçiminde hasta özellikleri, güvenlik, etkinlik, sağlık bakım maliyetleri ve hasta

tercihleri dikkate alınması gerekmektedir

NERD hastalarında desensitizasyonu sonrası aspirin tedavisi (ATAD)

Aspirin duyarlı hastalarda aspirin alımından sonra, tekrar alımının advers reaksiyonlara yol açmadığı 24 saat ile 1-2 gün arasında değişen bir refrakter dönem vardır ve aspirin duyarlı hastaların klinik durumu bu refrakter dönemde düzelmektedir. Duyarsızlaştırma sonrası aspirin tedavisi (ATAD) uygulaması ilk kez bu gözlemlere dayandırılarak aspirin intoleransı olan iki hastanın refrakter dönemini araştıran Stevenson ve ark. tarafından altı ay süreyle günlük aspirin kullanımından sonra FEV1’de artış, oral kortikosteroid alımında bir azalma ve burun muayenesinde burun mukozasının sağlıklı olduğunu gözlemlediği bir çalışmada uygulandı. Ayrıca, günlük aspirin alımı astım belirtileri yanı sıra burun semptomlarını da iyileştirdi. Kısa ve uzun süreli kontrollü çalışmalarla bu konu araştırılmıştır. Bu şekilde, günlük aspirin alımı, N-ERD için olası bir tedavi seçeneği olarak görülerek hem sistemik hem de topikal yolla çeşitli aspirin duyarsızlaştırma protokolleri geliştirilmiştir.

Aspirin intoleransı olan hastalarda aspirin duyarsızlaştırmanın yararının altında yatan mekanizma hala tam olarak anlaşılabilmiş olmakla birlikte PGD2 ve cLT’in özel bir rol oynadığı düşünülmektedir. Duyarsızlaştırma sırasında PGD2 başlangıçta artarken, günlük aspirin alımı takiben konsantrasyonu azalır. PGD2’nin ilk artışı çok yüksekse, hastalar aspirin duyarsızlaşmasını tolere edemeyebilir. Günlük aspirin alımı sırasında PGD2’nin azalması, cLT reseptörlerinin azalmasına ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu, tip 2 lenfoid hücreler tarafından salınan IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi tip 2 sitokinlerin azalmasına yol açar.

ATAD’ın etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için toplamda 163 hastanın katıldığı 5 çift kör plasebo kontrollü çalışma yapıldı. Aktif koldaki hastalar duyarsızlaştırma sırasında kötüleşme yaşarken, plasebo kolundaki bu durum olmayacağından duyarsızlaştırmayı körleştirilmek zordur ve çift kör plasebo kontrollü çalışmalar da azdır. İlk çalışmalarda 25 hastanın %67’si burun semptomlarında %50’si astım semptomlarında iyileşme yaşadı. Genel olarak, çoğu hasta sadece üst değil, aynı zamanda alt solunum semptomlarında ve genel hastalık kontrolünde de iyileşme bildirmiştir. Amerikan Astım Alerji ve İmmünoloji Akademisi, ATAD’a odaklanan bir meta-analizde ATAD tedavisini NERD’li hastalar için benzersiz bir tedavi seçeneği olarak görmektedir.

En uzun retrospektif çalışma, hastaların % 85’inin desensitizasyondan 10 yıl sonra hala günlük aspirin aldığını, çünkü aspirinin sinonazal ve astım semptomlarını kontrol etmede ve yaşam kalitelerini iyileştirmede oldukça iyi derecede yardımcı olduğunu hissettiklerini göstermiştir. ATAD’ın revizyon cerrahisi ihtiyacı üzerindeki etkisi ile ilgili çalışma sonuçları çelişkili de olsa, ATAD’ın mevcut polip yükünün azaltılmasından ziyade, debulking cerrahisi sonrası nazal poliplerin yeniden büyümesinin önlenmesinde faydalı olduğu konusunda fikir birliği vardır.

NPKRS ve NERD için biyolojik tedaviler

Batı dünyasında NPKRS hastalarının %85’inde daha yüksek hastalık şiddeti ve nüks ile ilişkili olan tip 2 inflamasyon endotipi görüldüğü için, şiddetli astımda IgE, IL-4, IL-5 ve IL-13’ü hedef alan biyolojikler yeni tedavi seçenekleri haline gelmiştir. NPKRS için onaylanmış biyolojik tedaviler; omalizumab, dupilumab, reslizumab mepolizumab ve benralizumabdır.

1-Anti Ig-E Omalizumab

İmmünoglobulin E’ye (IgE) karşı bir monoklonal antikor olup IgE’nin bazofiller, eozinofiller ve mast hücreleri üzerindeki yüksek afiniteli reseptörlere bağlanmasını engeller. IgE reseptör ekspresyonunu ve B hücreleri üzerindeki IgE-CD23 etkileşimlerini de azaltır, bu da IgE üretimini ve Th2 hücre farklılaşmasını daha da azaltır. Omalizumab, alerjik astım ve kronik spontan ürtikerde yaklaşık yirmi yıldır kullanılmaktadır. Alerjik rinitte de etkilidir, ancak tercih edilen başlangıç

tedavileri; intranasal kortikosteroid spreyler, antihistaminikler ve alerjen immünoterapisi gibi standart tedavilerdir. Ek olarak çoklu gıda veya arı immünoterapisine yardımcı olarak kullanılır.

NPKRS'de Omalizumab: faz III **POLYP1/POLYP2** klinik çalışmaları, plaseboya kıyasla omalizumab ile; endoskopik, klinik ve hasta tarafından bildirilen sonuçların önemli ölçüde iyileştiğini göstermiştir. Uzatma çalışmasında ise 28 hafta boyunca omalizumaba devam etti veya plasebodan omalizumaba geçtiler ve omalizumabın kesilmesinden sonra 24 hafta daha takip edildiler. Bu çalışma, 24. Haftadan 52. Haftaya kadar polip ve tıkanıklık skorlarında ılımlı (orta) bir iyileşme daha buldu; bu da tedavinin tam faydasına 6 ay sonrasında kadar ulaşılmadığını gösteriyor.

NERD'de Omalizumab: POLYP1/POLYP2 çalışmalarının bir alt grup analizi, pozitif klinik sonuçların aspirin duyarlılığından, eşlik eden astımdan ve periferik eozinofiliden bağımsız olduğunu bildirdi. Bu alt analizin ortalama kan eozinofil 300/mm³ olup NERD hastaları kadar yüksek olmaması, hasta grubunun heterojenitesi ve küçük (n = 40) olması gibi sınırlamaları POLYP çalışmalarının NERD hastalarında omalizumab yanıtı hakkında herhangi bir sonuç çıkarmayı zorlaştırmaktadır. Omalizumabı ATAD ile karşılaştıran küçük, açık etiketli bir çalışma (her grupta n = 16), 9 aylık tedaviden sonra ATAD kullananlara nazal polip skorları 3 civarında kalmışken omalizumab alanların çoğunda 3'ten 0'a düştüğünü buldu. Crossover bir çalışmada 16 NERD hastasında omalizumabın aspirin yüklemesinde oluşan toleransa etkisi araştırıldı. Tedavi fazları arasında en az 18 haftalık bir washout periyodu ile 3 aylık omalizumab veya plasebodan oluşan iki tedavi fazına randomize edildi. Her tedavi aşamasının sonunda oral aspirin yüklemesi yapıldı. Çalışma, 3 aylık omalizumab tedavisinin oral aspirin yüklemesinin solunum semptomlarını ve idrarda LTE4 aşırı üretimini inhibe ettiğini, katılımcıların %62.5'inin 930 mg'a kadar aspirin toleransına ulaşmasını sağladığını buldu. NERD hastalarında 16 haftalık omalizumab klinik raporunda semptom skorlarında IgE düzeyinden ziyade yüksek kan eozinofillerinin daha büyük iyileşme öngördüğünü ortaya çıkardı. NERD tipik olarak diğer NPKRS alt tipleriyle karşılaştırıldığında yüksek kan eozinofillerine sahip olduğundan, omalizumabın NERD hastalarına fayda sağlaması mümkündür. Bunun daha ileri çalışmalarla doğrulanması gerekecektir.

2. Anti-IL-4Ra: Dupilumab

IL-4 reseptörünün (IL-4Ra) alfa alt birimini hedefler. IL-4 ve IL-13 için ortak bir reseptör bileşeni olduğundan dupilumab, Th2 farklılaşmasını ve B hücrelerinden IgE salınımını destekleyen her iki sitokinin sinyalini inhibe eder. Dupilumab; orta ve ağır atopik dermatit, orta ve ağır eozinofilik astım ve oral steroide bağımlı astımı olan yetişkinler için onaylanmıştır.

NPKRS'de Dupilumab: Faz III LIBERTY NP **SINUS-24 ve SINUS-52** çalışmaları, dupilumabın tedaviden sonraki 4-8 hafta içinde nazal polip, burun tıkanıklığı, koku skorlarını önemli ölçüde iyileştirdiğini gösterdi. Plaseboya kıyasla dupilumab tedavisindeki iyileşme 52 haftaya kadar devam etti. Etkinliğinin gerçek yaşam çalışmasında da tekrarlanabilir olduğu gösterilmiştir. Eozinofilik KRS durumuna göre sınıflandırılan SINUS-52 post-hoc analizi, dupilumabın kan eozinofillerinin ciddiyetine bakılmaksızın sürekli semptomlarda iyileşme sağladığını gösterdi; bu da kan eozinofillerinin NPKRS'de dupilumab etkinliğini öngörmek için uygun biyobelirteçler olmayabileceğini düşündürmektedir.

NERD'de Dupilumab: SINUS-24/SINUS-52 çalışmalarının verilerinden yapılan post hoc analiz, NERD olan NPKRS'da dupilumab etkinliğini ve güvenliğini NSAİİ'ye toleran NPKRS'ye karşılaştırılmıştır. Dupilumab, NERD hastalarında 24. Haftada hem NPKRS ile ilişkili klinik skorları iyileştirmiş hem de eşlik eden akciğer fonksiyonunu ve astım kontrolünü de anlamlı derecede iyileştirmiştir. Dupilumab grubundaki NERD hastalarının, NSAİİ'ye toleranslı olanlara kıyasla idrar LTE4 düzeylerinde daha büyük azalma sağladığını da kaydetti. Bu sonuç IL-4Ra sinyal yolağının cLT üretimini ve dolayısıyla idrar LTE4 atılımını artıran PGE2'nin üretimini inhibe etmesine bağlı olabilir.

Dupilumab vs diğer MoA: NERD için biyolojik tedavi alan 74 hastadaki retrospektif bir gerçek yaşam çalışmasında, dupilumab alanların SNOT-22 skorlarında, kortikosteroid kürleri ve antibiyotik tedavilerinde anlamlı bir azalma görülürken, anti-IgE veya anti-IL- 5/IL-5Ra alanlarda bu etki bulunmamıştır.

Maliyet: NERD’de dupilumab ve DSAT’ın maliyetleri karşılaştırıldığında ESC sonrası ATAD en uygun maliyetli bulundu. ESC sonrası ATAD başarısız ise kurtarma dupilumabı daha maliyetli bulundu. ESC veya ATAD olmadan önce dupilumab verilmesi en maliyetli senaryo olarak saptandı.

3.Anti-IL-5/IL5Ra: Mepolizumab, reslizumab ve benralizumab

Anti-IL-5 monoklonal antikolar eozinofilleri hedef alır. Mepolizumab ve reslizumab, IL-5’e bağlanarak eozinofillerin üretimini ve hayatta kalmasını azaltırken benralizumab, eozinofiller üzerinde eksprese edilen IL-5Ra’ya bağlanarak doğrudan hücre aracılı eozinofil tahribatına yol açar. Üçü de şu anda ağır eozinofilik astım için onaylanmıştır.

NPKRS’de Mepolizumab: Faz3 **SYNAPSE** klinik çalışmasında mepolizumab verilmesi plaseboya kıyasla 52. haftada sinüs ameliyatı, kortikosteroid ve kan eozinofil sayısını azaltırken, burun tıkanıklığı ve nazal polip skorlarını önemli ölçüde iyileştirdiği bildirildi. Mepolizumab grubundaki nazal polip skorlarında >1 puan iyileşme %50 iken plaseboya göre (%28) anlamlı yüksekti.

Gerçek yaşam verileri, NPKRS ve ağır eozinofilik astımı olan ve 1 yıl ve 9 aylık mepolizumab ile tedavi edilen iki ayrı çalışmada NPKRS semptomları, astım kontrolü ve kan eozinofil sayısında iyileşme rapor edilmekle beraber nazal polip skorlarındaki iyileşme anlamlı bulunmamıştır ve oral kortikosteroid gerektiren rinosinüzit alevlenmelerinin ve subjektif koku duyusunun değişmeden kaldığını bildirilmiştir.

NERD’de Mepolizumab: SYAPSE alt grup analizinde plaseboya kıyasla mepolizumab alan 108 NERD hastasında serum eozinofil sayısından bağımsız şekilde düzelme görüldü. NP skoru >1 düzelen hasta oranı mepolizumab %51.1 plaseboya göre (%20.6) anlamlı olarak fazla bulundu. Nazal obstrüksiyon VAS skoru 3 ve üzeri olan hasta sayısı da mepolizumab grubunda plasebodan fazla bulundu.

NPKRS de Benralizumab: Faz III **OSTRO** çalışması 40. haftada nazal polip skorunu plaseboya kıyasla anlamlı ölçüde iyileştirse de semptomlardaki iyileşme ve ilk ESC’ye kadar geçen süre benzer bulundu. Ağır eozinofilik astımda benralizumabı araştıran faz IIIb **ANDHI** çalışmasının nazal polipli hasta alt grup analizinde 24. haftaya kadar benralizumab grubunda plaseboya göre SNOT-22 skorunda daha büyük iyileşmeler saptandı. Hem şiddetli eozinofilik astımı hem de nazal polipleri olan hastaların post-hoc analizinde benralizumabın SNOT-22 skorlarını ve astım sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirdiği bulunmuştur.

Bu verilere dayanarak IL-5/IL-5Ra’ya yönelik tedavilerle eozinofillerin azaltılmasına rağmen NP teki etkinliğin yetersiz olması tip2 inflamasyonun temel anahtarı olduğunu eozinofillerin düşünülse de, kan eozinofil değerleri NPKRS’deki etkinliğin zayıf bir göstergesi gibi görünmektedir. Bir diğer eozinofil azaltıcı etkiye sahip ilaç olan dexmiprampeksol (amyotrofik lateral skleroz tedavisinde kullanılan bir ilaç) alan 13 NPKRS’li hastada kan ve polip eozinofillerinde %97’lik bir azalmaya rağmen, nazal semptomlar veya polip skorlarında herhangi bir iyileşme olmadığı görüldü. Öte yandan LIBERTY nazal polipte dupilumab çalışmaları kandaki eozinofil sayılarında anlamlı bir değişiklik olmamasına rağmen poliple ilişkili sonuçlarda anlamlı iyileşme gösterdi. Bu bulgular, nazal poliplerin patogeneğinde eozinofillerin yanı sıra diğer inflamatuvar hücrelerin ve sitokinlerin de önemli rol oynayabileceğini düşündürülebilir. Yalnızca eozinofillerin hedeflenmesi, klinik açıdan önemli sonuçların elde edilmesinde yetersiz olabilir.

NERD hastalarında biyolojikler ve ATAD arasında karşılaştırma

Nazal polip tedavisinde farklı biyolojik ajanları doğrudan karşılaştıran bire bir çalışma halen bulunmamaktadır. İlaçları plaseboya karşı değerlendiren RKÇK araştırmaların sistematik inceleme ve meta-analizleri vardır. Buna göre dupilumab'ın sinüzit semptomları, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, kurtarıcı oral kortikosteroidler, kurtarma cerrahisi, polip boyutu, koku skorlarında, radyolojik ciddiyet ve yan etkiler açısından omalizumab, mepolizumab ve ATAD'a kıyasla en faydalı ilaçlar arasında yer aldığını orta-yüksek kesinlikte gösterdi. Advers olaylar açısından biyolojikler arasında çok az fark vardır. ATAD, en maliyet etkin bir tedavi olmasına rağmen, biyolojiklere kıyasla artan advers olaylarla fazla görünmektedir.

NPKRS BİYOLOJİKLERİN TEDAVİSİNE DAHİL EDİLMESİ

Avrupa (EMA) ve ABD (FDA) tarafından NPKRS'nin tedavisi için onaylanan biyolojik ilaçlar omalizumab, mepolizumab ve dupilumab'tır. NPKRS için en uygun biyolojik seçimi ilkeleri (Şekil 1)

Hasta seçimi	Biyolojik seçimi	Tedavi yanıtı
Tip 2 primer diffüz NPKRS	NPKRS tanılı	16 hafta sonra değerlendirme
Kontrolsüz hastalığa rağmen	-Dupilumab	-Yaşam kalitesinde iyileşme
-Uygun tıbbi tedavi	-Mepolizumab	-Koku almada iyileşme
-Tedavi edilebilir özellikler	-Omalizumab	-Astım kontrolünde iyileşme
-Oral kortikosteroid gereksinimi (OKS)	Doğrudan bir karşılaştırma yok	-Nazal polip boyunda azalma
-Endoskopik sinüs cerrahisi	Biyolojik temelli seçim	-OKS kullanımında azalma
-NERD durumunda ATAD	-Yerel kullanılabilirlik	Yukarıdakilerin ≥ 1
Kriterler	-Yerel deneyim	Devam et, 1 yıl sonra yeniden değerlendir
-Tip 2 kanıtı	-Korobid astımın tipi	Yukarıdakilerin hiçbiri yoksa
-Düşük yaşam kalitesi	-Gebelik	-Durdur
-Anosmi	-Kan biyobelirteçlerinin düzeyi	-Değiştirmeyi düşün
-Önceki OKS kullanımı	-Hasta tercihi	
-Astım komorbiditesi	-Maliyet	

Hasta seçimi

Tip 2 NPKRS hastaları öncelikle standart, uygun tıbbi tedaviyle optimize edilmelidir. Bu öncelikle nazal ve/veya oral

kortikosteroidler, salinle yıkama ve ESC şeklindedir. Uygun NERD hastalarında ESC'yi takiben ATAD düşünülebilir. Bu standart tedavilerde başarısız olan hastalar için biyolojik tedaviye başlamadan önce beş klinik kriter dikkate alınır. Bunlar: tip 2 inflamasyon kanıtı, sistemik kortikosteroid ihtiyacı, yaşam kalitesinde belirgin bozulma, belirgin koku kaybı ve eşlik eden astım olmasıdır.

NPKRS ve NERD'de biyolojik tedavi anlayışımız henüz buzdağının yalnızca görünen kısmıdır. Tip 2 NPKRS'nin farklı biyolojik maddelere verdiği değişken yanıt göz önüne alındığında, alt tiplerinin mevcut olması muhtemeldir. Bire bir karşılaştırmalar yapıncaya kadar, şu anda biyolojik ajanın ilk seçimine rehberlik edecek güçlü öneriler bulunmamaktadır. Bu karar, eşlik eden komorbid hastalıklar, yerel sağlık ekonomisi, dozajın kolay uygulamaları, güvenlik ve hasta tercihleri dikkate alınarak, hastanın kendisi de dahil olmak üzere hastanın bakımıyla ilgilenen tüm paydaşlarla tartışılmalıdır.

Biyolojilerde tedavi süresi

NPKRS'de biyolojik ajanların olumlu sonuçlarının, tedavinin kesilmesinden sonra sürdürülebilir olup olmadığı tam olarak belirlenmemiştir. Faz III LIBERTY NP çalışmasında, 24. haftada dupilumab'ı bırakan grupta, zaman içinde burun tıkanıklığı ve polip skorlarının başlangıç skorlarına doğru kademeli olarak artış görüldü. Benzer şekilde, POLYP 1/POLYP 2 çalışmalarında omalizumabın 24 hafta sonra kesilmesi, tedavi öncesi düzeylere kadar çıkmayan polip ve konjesyon skorlarında kademeli artış bildirildi. Diğer tip 2 inflamatuvar durumlardan, atopik dermatit nedeniyle dupilumabın kesilmesi hastaların neredeyse %80'inde hastalığın yeniden başlamasıyla sonuçlanmıştır. Astım tedavisinin 1 yıl sonrasında omalizumabın kesilmesiyle, omalizumaba yanıt verenlerde %68'lik bir nüksetme oranı görüldü. Astımlılarda uzun süreli mepolizumab üzerine yapılan COMET çalışmasında, astımda %59 oranında nüksetme ve ilacın kesilmesinden sonra kandaki eozinofil sayısında beş kata kadar artış olduğu rapor edilmiştir. Kısacası, biyolojik ajanların kesilmesinden sonra uzun vadeli hastalık değiştirici etkilere sahip olduğu görülmemektedir ve biyolojik tedavinin optimal süresini belirlemek için NPKRS üzerinde uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır.

ULUSAL ALLERJİK RİNİT REHBERİ TANIDA NE ÖNERİYOR?

Dr. Zeynep Çelebi Sözen

Alerjik rinit tanısında öykünün yeri büyüktür ancak fizik muayene ve laboratuvar testleriyle desteklenmesi gerekir. Burun akıntısı, kaşıntı, tıkanıklık ve hapşırma semptomlarının en az ikisinin gün içinde bir saatten fazla ve birbirini izleyen en az iki gün süre ile gözlenmesi alerjik rinit tanısını düşündürür. Semptomların mevsimsel mi, yıl boyu mu; intermittan mı, persistan mı; hafif mi, ağır mı olduğunun belirlenmesi tedavi planı açısından önemlidir. Eşlik eden hastalıklar, aile öyküsü, bugüne kadar kullanılan tedaviler, faydalı olup olmadığı ve tetikleyiciler mutlaka sorgulanmalıdır. Alerjik rinite özgü bir fizik muayene bulgusu bulunmamaktadır. Alerjene maruziyet olmadığı dönemlerde muayene bulgusu saptanmayabilir. Burnu kaşımak için yapılan "alerjik selam", en az 2 yıl devam etmesi durumunda "nazal çizgilenme"ye yol açabilir. Nazal mukozada konjesyona ikincil periorbital bölgede venöz kan akımının bozulması, kapiller sızıntı ve subkutan hemosiderin birikiminin sonucu "Alerjik Shinner" olarak adlandırılan alt göz kapağı renginde koyulaşma; müller kasının venöz stazı ve hipoksiye bağlı kronik spazm sonucu alt göz kapağında "Dennie-Morgan çizgileri"; postnazal akıntıya sekonder farekste "Arnavut kaldırımı görünümü" saptanabilir. Özellikle çocuklarda yüksek damak, geniş burun kökü, açık ağızla karakterize "alerjik yüz görünümü" olabilir, sklerada kalınlaşma, kirpiklerde incelme ve fotofobi görülebilir. Muayenenin nazal endoskopi ile tamamlanması, nazal kavitenin geride kalan 2/3'lük kısmının ve nazofarenksin değerlendirilmesi önemlidir. Endoskopik muayenede mukozada soluk pembe görünüm, sulu şeffaf akıntı ve alt konkada ödem izlenmesi alerjik rinit tanısını destekler.

Öykü ve fizik muayene bulgularının laboratuvar testleri ile desteklenmesi gerekmektedir. Öyküden sorumlu alerjeni belirlemede en ucuz ve etkili yöntem deri prik testidir. Yorumlarken yanlış pozitiflik ve negatifliklere dikkat edilmelidir. Çoklu alerjen pozitifliği durumunda semptomlardan sorumlu esas alerjeni belirlemede ve lokal alerjik rinit tanısında nazal provokasyon testi yardımcıdır ancak uygulama ve değerlendirme yöntemlerindeki çeşitlilik nedeniyle yeterince standardize edilememiştir. IgE ölçümleri deri prick testine alternatif olarak kullanılabilir. Özellikle histamin yanıtını baskılayan ilaçlardan ve deri hastalıklarından etkilenmemeleri, alerjik reaksiyon riski taşımamaları avantaj iken, pahalı olmaları ve geç sonuç vermeleri dezavantajları arasında sayılabilir. Son yıllarda alerjen komponentleri kullanılarak çapraz reaksiyon riskinden uzak, klinikle en uyumlu olan esas alerjene özgü sp IgE tekli ya da çoklu mikroarray testler ile belirlenebilmektedir.

Çeşitli hastalıklarla ilişkili olarak yükselebilen serum total IgE düzeyinin alerjik rinit tanısında yeri yoktur ve tarama amaçlı kullanılması kesinlikle önerilmemektedir. Seçilmiş olgularda bazofil aktivasyon testi, nazal sp IgE kullanılabilir. Nazal obstrüksiyonu objektif olarak göstermede rinomanometri ve akustik rinomanometri yardımcıdır. Nazal inflamasyonun gösterilmesinde pratik ve noninvaziv bir yöntem olan nazal NO kullanılabilir ancak pahalıdır ve standardize değildir. Direkt radyografik incelemenin tanıda yeri yoktur ancak ayırıcı tanı ve eşlik eden komorbiditelerin değerlendirilmesinde BT ve MR dan faydalanılabilir.

KAYNAK

Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği; Allerjik rinit tanı ve tedavi rehberi 2022, www.aid.org.tr

OTOİMMÜNİTE VE DÜŞÜK İGE

Dr. Handan Duman Şenol

Kronik spontan ürtiker (KSÜ), patofizyolojisi net olmamakla birlikte yapılan çalışmalarda bazofil ve özellikle mast hücrelerin ana mediatör hücreler olduğu ortaya konmuştur. Histamin başta olmak üzere salınan mediatörler vasküler geçirgenliği artırarak endurasyon oluşmasına neden olmaktadır. Patogenezde 2 majör mekanizma olduğu kabul edilmektedir. Birincisi intrasellüler sinyal yollarının disreglasyondur, diğeri ve daha çok kabul göreni ise otoimmünite hipotezidir(1). 1980 li yıllarda Leznof ve ark (2), kronik spontan ürtikerli hastalarda tiroid ilişkili otoimmün hastalık sıklığının daha fazla olduğunu bildirmişler ve daha sonrasında da bu konuyla ilgili araştırmalar yapılmıştır.

Günümüzde 2 tip endotip olduğu varsayılmaktadır. Birincisi IgE aracılı otoantikörlerin saptandığı Tip 1 otoimmünite olup buradaki antikörler self antijenlere karşı geliştiği için Oto-alerji ismi de verilmektedir. İlk kez 1999 yılında Tiroid peroksidaz(TPO)'a karşı IgE otoantikörler saptanmış ve daha sonra Altricher ve ark. KSÜ'li hastaların yaklaşık %60'da IgE-anti-TPO saptandığını bildirmişlerdir(3,4). Sanches ve ark.(5), ise TPO ile deri prik testi ve intradermal test uyguladıkları KSÜ'lü hastalarda sağlıklı ve otoimmün tiroiditi olan hastalara göre daha yüksek pozitiflik saptamışlardır. Bu endotipde T. IgE düzeyleri yüksek olup omalizumab yanıtlarının daha iyi olduğu bildirilmektedir.

İkinci endotip ise Gell-Coombs sınıflamasında kullandığımız Tip 2 hipersensitivite reaksiyonlarında ki gibi antijenlere karşı gelişen IgG tipi oto antikör varlığında oluşan Tip 2 b otoimmünitedir. Yalnız burada destruksyon bulunmamaktadır. İlk kez 1988 yılında IgE'ye karşı oluşmuş ve histamin salınımına neden olan IgG tipi oto-antikörlerin gösterilmesi ile ortaya atılmıştır(6). KSÜ'li hastalara intrakutanöz otolog serum enjeksiyonu sonrasında ürtiker geliştiğinin gösterilmesi ve son olarak da IgG-anti-FcεRI otoantikörlerin varlığının saptanması ile Tip 2b otoimmünite hipotezi geliştirilmiştir(7,8).

2019 yılında PURIST çalışmasında, Avrupa Alerji Komitesinin otoimmün KSÜ tanı kriterlerine göre (1. Pozitif otolog serum testi 2. İn vitro pozitif bazofil reaktivitesi(bazofil aktivasyon testi(BAT) veya bazofil histamin release test(BHRA) 3. FcRI veya IgE ye karşı IgG tipi otoantikörlerin gösterilmesi (Pozitif enzim immünassay testi)) 182 hasta değerlendirilmiş ve sadece 15(%8) hastanın her 3 kriteri de taşıdığı saptanmıştır. Bu hastaların klinikleri diğerlerine göre daha ağır olup(UAS7 21/9), Total IgE düzeyleri anlamlı düşük(p<0.001) ve IgG anti-TPO otoantikör düzeyleri anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu endotipe sahip hastalarda klasik antihistaminik tedaviye veya omalizumaba cevabın zayıf olduğu bildirilmiştir (9). Yeni yapılmakta olan çalışmalarda ise yeni biyomarkerlar (eozinopeni, bazopeni, gece semtom varlığı, düşük IgA düzeyleri vb.) tanımlanmaya devam etmektedir. Bu endotipler ve biyomarkerlar yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve bireysel yaklaşımla doğru tedavi planının yapılabilmesi açısından önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria. Front Immunol. 2019 Mar 29;10:627. doi: 10.3389/fimmu.2019.00627. PMID: 30984191; PMCID: PMC6450064.
2. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. Arch Dermatol 1983;119:636-40.
3. Bar-Sela S, Reshef T, Mekori YA. IgE antithyroid microsomal antibodies in a patient with chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 1999;103:1216-7.

4. Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase—a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? PLoS One 2011;6:e14794.
5. Sanchez J, Sanchez A, Cardona R. Causal relationship between anti-TPO IgE and chronic urticaria by in vitro and in vivo tests. Allergy Asthma Immunol Res 2019; 11:29-42.
6. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Agnello V, Kaplan AP. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. J Invest Dermatol 1988;90:213-
7. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CT, Bradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria—a clinical, immunological and histological evaluation. Br J Dermatol 1986;114:583-90.
8. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. N Engl J Med 1993;328:1599-604
9. Schoepke N, Asero R, Ellrich A, Ferrer M, Gimenez-Arnau A, EH Grattan C, et al. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: Results of the PURIST Study. Allergy. 2019 Dec;74(12):2427-2436. doi: 10.1111/all.13949. Epub 2019 Jul 29. PMID: 31228881.

HASTAM HIPOGAMAGLOBULİNEMİK NE YAPMALIYIM? “ÇOCUKTA”

Prof. Dr. Ferah Genel

Hipogamaglobulinemi, serum immünoglobulin düzeylerinin azalması olarak tanımlanır. Primer ve sekonder nedenlerle gelişebilir. Sekonder hipogamaglobulinemi genellikle kortikosteroid veya immünosupresan ilaçlar, B hücre hedefli tedaviler, beslenme bozuklukları, enfeksiyonlar, malignite, kemoterapi, renal, gastrointestinal veya kutanöz yolla protein kayıpları gibi nedenlerle ortaya çıkar. Uygun tedavi için hipogammaglobulineminin primer ve sekonder nedenleri arasında ayırım yapılması önemlidir.

Küçük çocuklarda hipogammaglobulinemi erişkinlerin aksine gelişen bağışıklık sistemine bağlı olarak fizyolojik bir fenomen olabileceğinden tanısız güçlükler olabilmektedir. Doğumda, yenidoğanın IgG düzeyinin neredeyse tamamı anne kaynaklıdır. Bu nedenle term bebeklerde serum IgG seviyesi annenin değeri ile benzerdir. Doğumdan sonra anneden geçen IgG düzeyleri hızla düşer ve serum IgG düzeyleri, bebeğin IgG üretiminin henüz tam olarak gelişmediği 3-6 aylık dönemde en düşük noktasına ulaşır. Bu olaylar dizisi fizyolojik hipogamaglobulinemi olarak kabul edilir. Fizyolojik hipogamaglobulinemi döneminin uzaması ise süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi olarak adlandırılır.

Bebeklerde IgA eksikliği ise fizyolojiktir. IgA, vücudu inhale edilen ve yutulan patojenlerden korumak için mukozal yüzeylerde ve salgılarda bulunur. Tükürük ve anne sütü gibi salgılar yüksek düzeyde IgA içerir ve anne sütü bebeğin bağırsağına pasif geçiş sağlar. Ancak IgA plasentayı geçmez ve bebekler yaklaşık 2 yaşına gelene kadar yeterli üretim gerçekleşmez. IgM, B hücresi gelişimi sırasında ekspres edilen ve serumda üretilen ilk immünoglobulindir. IgM üretimi erken dönemde, yaklaşık 24. gebelik haftasında başlar. Bu nedenle yenidoğanda IgM düzeyinin 0.2 g/l'den az olması antikor yapım eksikliği yönünden uyarıcı olmalıdır.

Primer antikor eksiklikleri, ESID kayıtlarına göre primer immün yetmezliklerin %56'sı ile en büyük grubu temsil etmektedir. Ancak antikor eksikliğinin tablonun bir bileşenini temsil ettiği hasta oranı daha yüksek olup yaklaşık %75 dir. Çünkü hipogammaglobulinemi aynı zamanda kombine immün yetmezliklerin, immüendisregülasyon hastalıklarının bir özelliğidir. Primer antikor eksiklikleri içerisinde spesifik IgA eksikliği farklı ırklar arasında 1/333 kişiden 1/16.000'e kadar değişen oranlarla en yaygın olanıdır. Yaygın değişken immün yetmezlik prevalansı ise 1/10.000- 1/50.000 olarak tanımlanmaktadır.

Primer antikor eksiklikleri B hücre yokluğu ve agammaglobulinemi izlenen Bruton hastalığından, normal immünglobulin düzeyleri ile seyreden spesifik antikor eksikliğine kadar değişen geniş bir yelpazede izlenmektedir. Primer antikor eksikliklerinde anneden geçen antikorlar nedeniyle klinik bulgular genellikle yaşamın ikinci altı ayında başlar. Otit, sinüzit, akciğer enfeksiyonu şeklinde kronik ve yineleyen enfeksiyonlar yanı sıra alerji, otoimmünite, inflamasyon, lenfoproliferasyon ve malignite görülebilmektedir. Erken tanı ve uygun tedavi ile mortalite ve morbidite oranlarını düşürmek mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Patel SY, Carbone J, Jolles S. The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management. *Front Immunol.* 2019;10: 33.
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. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, et al. ESID Registry Working Party and collaborators. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7: 1763-1770.
4. Peng XP, Caballero-Oteyza A, Grimbacher B. Common Variable Immunodeficiency: More Pathways than Roads to Rome. *Annu Rev Pathol.* 2023;18: 283-310.
5. El-Bohy M, Poowuttikul P, Secord E. Humoral Immune Deficiencies of Childhood. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2021; 41: 527-533.
6. Janssen LMA, van der Flier M, de Vries E. Lessons Learned From the Clinical Presentation of Common Variable Immunodeficiency Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2021; 12: 620709.
7. Vilela MMDS. Human Inborn Errors of Immunity (HIEI): predominantly antibody deficiencies (PADs): if you suspect it, you can detect it. *J Pediatr (Rio J).* 2021; 97 Suppl 1(Suppl 1):S67-S74.
8. Hanitsch L, Baumann U, Boztug K, et al. Treatment and management of primary antibody deficiency: German interdisciplinary evidence-based consensus guideline. *Eur J Immunol.* 2020; 50:1432-1446.
9. Demirdag YY, Gupta S. Update on Infections in Primary Antibody Deficiencies. *Front Immunol.* 2021; 12: 634181.
10. Janssen LMA, van der Flier M, de Vries E. Lessons Learned From the Clinical Presentation of Common Variable Immunodeficiency Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2021; 12: 620709.
11. Cardenas-Morales M, Hernandez-Trujillo VP. Agammaglobulinemia: from X-linked to Autosomal Forms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022; 63: 22-35.

EKSOZOM TERAPİDE NEREDEYİZ

Dr. Baran Erman

Eksozomlar hemen hemen tüm hücre tipleri tarafından üretilen ve salgılanan, hücreler arası iletişimi sağlayan nano boyutlu veziküllerdir. Eksozomlar belirli fizyolojik koşullar altında salgılanmaktadır ve fonksiyonlarını taşıdıkları protein, reseptör, lipid, organel ve genetik materyal mediatörlerin transferi ile sağlamaktadırlar. Bu ekstraselüler veziküllerün hedef hücrelere direkt transferi farklı sinyal yollarını etkilemekte ve bu etki hedef hücre proliferasyonunda, gelişiminde ve immün modülasyonda rol oynamaktadır. Son yıllarda eksozomların biyogenezi, taşıdıkları mediatörler ve hedef hücreler tarafından alınma mekanizmaları hakkında yapılan çalışmalar translasyonel tıp araştırmalarında oldukça önem kazanmıştır.

Eksozomların yüksek sensitivitesi ve özgüllükleri bu veziküllerin kanser ve inflamatuvar hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanımının yolunu açmıştır. Günümüzde eksozomlar alerjik hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadırlar. Alerjik astım, rinit ve kontakt dermatit, besin alerjisi ve alerjen immünoterapide eksozomlarla yapılan çalışmalarda umut verici sonuçlar elde edilmektedir.

Bu sunumda eksozom tabanlı tedavilerin alerjik hastalıklarda kullanım yaklaşımları ve tedavilerin güncel sonuçları hakkında bilgi verilecektir.

REHBERLER EŞLİĞİNDE ANAFİLAKSİ TANISI VE YÖNETİMİ

Doç. Dr. Şengül Beyaz Belkaya

Anafilaksi, akut sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonlarının potansiyel olarak yaşamı tehdit eden en şiddetli klinik tablosudur. Mast hücreleri ve bazofillerden mediyatörlerin aniden salınmasından kaynaklanan, çeşitli mekanizmalara, klinik bulgulara ve şiddete sahiptir. Bir alerjene maruziyet sonrası dakikalar veya saatler içerisinde gelişebilen her zaman olmasa da sıklıkla hemodinamik dengeyi bozan bu acil durum için doğru yönetim hayati önem taşımaktadır. Bazı tanımlar birden fazla organ tutulumunun gerekliliğini belirtmektedir ancak şiddetli semptomlar tek organ sisteminde de ortaya çıkabileceği için bu şekilde genel bir yaklaşım zaman zaman yanıltıcı olabilmekte ve uygunsuz tedavilere yol açabilmektedir. Bu nedenle anafilaksi tanı ve yönetimini en doğru şekilde yapabilmek için mevcut bilgi düzeyiyle uyumlu rehberlere ihtiyaç duyulmuş ve bu ihtiyaca cevap veren görüş birliği ve kanıtlara dayalı ulusal ve ulusal yönergelerin olmadığı bölgelere de vurgu yapan uluslararası rehberler geliştirilmiştir. Bu kılavuzlarda birçok nokta ortak olsa da bazı küçük farklılıklar da göze çarpmaktadır.

Anafilaksi tanısı klinik belirtilere dayanarak öykü ve fizik muayene bulgularının değerlendirilmesi ile konulmaktadır. 2018 yılında yayınlanmış olan ilk ulusal rehberimizde tanı kriterleri (1);

1. Akut 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

- Solunumun bozulması (örn. dispne, hışıltı (hışıltı) /bronkospazm, stridor, PEF azalması, hipoksemi)
- Kan basıncında azalma veya uç organ fonksiyon bozukluğu ile ilişkili belirtiler (örn. hipotoni (kollaps), senkop, inkontinans)

2. Hastanın olası bir allerjen ile karşılaşmasından sonra hızla (dakikalar-saatler içinde) aşağıdakilerden iki veya daha fazlasının oluşması

- Deri, mukoza veya ikisine ait tutulum belirtileri (yaygın ürtiker, kaşıntı, kızarıklık, dudaklar/dil/uvula şişliği)
- Solunumun bozulması (örn. dispne, hışıltı (hışıltı) / bronkospazm, stridor, PEF azalması, hipoksemi)
- Kan basıncında azalma veya uç organ fonksiyon bozukluğu ile ilişkili belirtiler (örn. hipotoni (kollaps), senkop, inkontinans)
- İnatçı gastrointestinal belirtiler (örn. kramp tarzında karın ağrısı, kusma)

3. Hasta için bilinin bir allerjen ile karşılaştıktan sonra (dakikalar-saatler içinde) kan basıncının düşmesi

- Bebek ve çocuklarda: Yaşa uygun sistolik kan basıncının düşüklüğü veya sistolik kan basıncında >%30 düşme
- Erişkinlerde: Kan basıncı <90 mmHg veya hastanın bazal değerinden >%30 düşme

Bu 3 kriterden herhangi birinin gerçekleşmesi halinde anafilaksi olasılığı yüksek olarak kabul edilmektedir. Bu kriterler 2021 Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI) kriterleri ile benzerdir (2). Ancak Dünya Alerji Organizasyonu (WAO) 2020 yılında yayınladığı rehberde tanı kriterlerinde bir değişikliğe giderek 2 kriterden herhangi biri karşılandığında anafilaksi olasılığının yüksek olacağını belirtmiştir (3). Bu kriterler;

1. Akut olarak (dakikalar-saatler içinde) ortaya çıkan deri, mukoza veya her ikisine ait tutulum belirtileri (yaygın

ürtiker, kaşıntı veya kızarıklık, dudak-dil-uvula şişliği) VE AŞAĞIDAKİLERDEN EN AZ BİRİ

- Solunumun bozulması (solunum sıkıntısı, hışıltı (vizing)/bronkospazm, stridor, PEF azalması, hipoksemi)
 - Kan basıncında azalma veya uç organ disfonksiyonu (hipotoni/kollaps, senkop, inkontinans)
 - İnatçı gastrointestinal semptomlar (özellikle besin dışı alerjen ile karşılaşma durumunda) (şiddetli kramp tarzı karın ağrısı, tekrarlayan kusma)
2. Hasta için bilinen bir alerjen ile karşılaştıktan sonra dakikalar ve saatler içinde akut hipotansiyon veya bronkospazm veya laringeal tutulum (tipik cilt tutulumu olmasa da).

Her ne kadar tanı kriterleri belirlenmeye çalışılsa da duyarlılık ve özgüllükleri %100 değildir ve klinik tablonun değişkenlik göstermesi (özellikle deri belirtilerinin görülmemesi) tanıyı zorlaştırmaktadır. Ayrıca anafilaksi tanısını henüz kesin olarak doğrulayabilen bir laboratuvar yöntemi yoktur. Serum/plazma triptaz düzeyinin anafilaksi belirtileri ortaya çıktıktan sonra 30 dakika-2 saat içinde ölçülmesi (en az 24 saat sonra bazal triptaz seviyesinin ölçülmesi önerilir) tanıya yardımcı olan en önemli laboratuvar belirteçidir.

Anafilaksi, hızlı teşhis ve tedavi gerektiren tıbbi bir acil durumdur. Hastalarda akut tedavi basamakları şu şekildedir (1,2,3,4):

- Tetikleyici hemen uzaklaştırılır
- Uyluk ön-yan yüzden intramusküler (İM) adrenalin uygulanır (gerekirse 5-10 dk bir tekrarlanır) (25-30 kg< çocuklarda 0.15 mg, erişkinler ve 25-30 kg üzerindeki çocuklar için 0.3 mg İM)
- Hastanın hava yolu, solunum, dolaşım, mental durum, deri ve vücut ağırlığı değerlendirilir
- Hasta sırt üstü yatırılır, alt ekstremiteleri yükseltilir ancak nefes almada zorlanıyorsa oturmasına izin verilebilir, hamile ise sol yan yatırılarak pozisyon verilir
- Yardım çağırılır

İlk 5 basamağın (a,b,c,d ve e) aynı anda yapılması önerilir.

- Gerekliyse hastaya oksijen verilir (8-10 L/dk; yüz maskesi veya orofarengeal airway ile)
- İntravenöz (IV) sıvı infüzyonu çok önemlidir [IV sıvı infüzyonu hemodinamik düzensizlik olup olmamasına bakılmaksızın her hastaya en az 1 defa 20 mL/kg uygulanabilir; Erişkin: 1-2 L (ilk 5 dakikada 5-10 mL/kg), İV / İO, hızlı infüzyon) ilk 1 saatte olası en büyük kateter olası en büyük vane, Çocuk: 10 mL/kg (Gerekirse 20mL/kg bolus)]
- Her aşamada kardiyopulmoner resüsitasyon açısından değerlendirilir ve gerekliyse uygulanır
- Hasta monitöre izlenmelidir (pulsoksimetre, EKG, kan basıncı, şiddetli hipotansiyon veya şok nedeniyle IV sıvı resüsitasyonu alan hastalarda idrar çıkışı)
- 2 ve daha fazla kez İM adrenalin ve IV sıvı yüklemesine rağmen hipotansiyon ve şok bulguları devam ediyorsa (Dirençli Anafilaksi) adrenalin infüzyonu başlanır
- İM Adrenaline dirençli bronkokonstrüksiyon varsa salbutamol (0,15mg/kg) inhaler, 15-20 dk. ara (maksimum 6 defa) ile verilir
- Üst solunum yolu obstrüksiyonu olması durumunda inhaler adrenalin verilir (0.5 ml/kg (max:5 ml) (1/1000 adrenalin)

Adrenalin tedavisine ek olarak ve sonra olmak koşulu ile H1 ve H2 antihistaminikler ve kortikosteroidler tedaviye eklenebilir. Özellikle beta blokör kullananlarda adrenalin tedavisine optimal yanıt yoksa parenteral glukagon uygulaması düşünülmelidir. Dirençli anafilaksi durumunda ise dopamin, vazopressin, atropin ve metilen blue gibi diğer tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır. Anafilaksisi olan hastalar, olasılık düşük olmasına rağmen, bifazik reaksiyon geliştirme riski altındadır. Bifazik anafilaksi ihtimaline karşı en az 8 saat izlem önerilir. Hastalarda dolaşım bozukluğu, bronkospazm veya laringeal tutulum olması durumunda 24 saat süreyle izlenmesi önerilmektedir.

Taburcu olmadan önce gelecek reaksiyon riski değerlendirilmeli ve tekrarlama riski olanlara adrenalin otoenjeksiyonu reçete edilmesi düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Orhan F, Civelek E, Şahiner ÜM, Arga M, Can D, Çalıklar AZ, Çetinkaya F, Sarıçoban HE, Erkoçoğlu M, Gelincik A, Güner ŞN, İğde M, Kartal Ö, Kılıç M, Kocabaş CN, Muşabak UH, Topal E, Toyran M, Tamay ZÜ, Yılmaz Ö. Anaphylaxis: Turkish National Guideline 2018. *Asthma Allergy Immunology* 2018;16:001-062. <http://doi.org/10.21911/aai.2018.1>.
- 2- Muraro A, Worm M, Alviani C, et al; European Academy of Allergy, Clinical Immunology Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guideline: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022;77:357-377. <https://doi.org/10.1111/all.15032>.
- 3- Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, Geller M, Gonzalez-Estrada A, Greenberger PA, Sanchez Borges M, Senna G, Sheikh A, Tanno LK, Thong BY, Turner PJ, Worm M. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J*. 2020 Oct 30;13(10):100472. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472. PMID: 33204386; PMCID: PMC7607509.
- 4- Anafilaksi cep rehberi (güncel) 2021. https://www.aid.org.tr/wp-content/uploads/2021/03/Anafilaksi-Cep-Rehberi_2021.pdf.

ADRENALİN TEDAVİSİNE GÜNCEL YAKLAŞIM: İNTRAMÜSKÜLERDEN İNTRANAZALE

Dr. Fatma Duksal

Anafilaksi tedavisinde intramusküler adrenalın ilk seçenektir. Şu anda mevcut 0,1 mg;0,15 mg; 0,3 mg ve 0,5 mg adrenalın içeren otoenjektörler mevcuttur. Fakat 0,1 mg'lık adrenalın oto enjektörü (AOE) sadece Amerika'da ve 0,5 mg'lık AOE bazı Avrupa ülkelerinde mevcuttur. Bununla birlikte AOE ile ilgili sıkıntılar bulunmaktadır. Bulunabilirlikte eksiklikler (örneğin, hastaya ihtiyaç duyulduğunda AOE mevcut değildir; hastaya AOE reçete edilmemiştir; AOE'lerin eczane stoku bazen sınırlıdır), maliyet durumu, obezlerde iğne uzunluğu çok kısa olabilir, cilt-kemik mesafesi az olan küçük çocuk ve bebeklerde iğne uzunluğu çok uzun olabilir. Ayrıca enjeksiyon olduğu için hastalar ihtiyaç duysa da yapmaktan çekinebilirler. Bu nedenle iğne olmayan yeni tedaviler açısından çalışmalar yürütülmektedir. Nazal ve sublingual epinefrin en sık görülen çalışılan modlardır. Islak ve kuru toz AOE, inhale epinefrin gibi iğnesiz AOE gibi diğer modlar da incelenmektedir. İntranazal formlardan ARS-1, BRYN-NDS1C, FMXIN002, Hikma, intranazal epinefrin için çalışma aşamasındadır. Sublingual epinefrin için AQST-109-DESF çalışma aşamasındadır. Bu ilaçlardan ARS-1, FDA onayı beklemektedir. Bu tedavilerin genel olarak farmakodinamik ve farmakokinetiklerinin intramusküler adrenalınla karşılaştırılabilir düzeyde olduğu ve iyi tolere edildiği raporlanmıştır. Yan etki açısından burun rahatsızlığı şeklinde çok hafif yan etki olduğu bunun da tolere edilebilir olduğu bildirilmiştir. İğnesiz olmaları, küçük boyutta olmaları avantaj olarak görülmektedir. Henüz FDA onayı olmayan bu tedaviler için daha ayrıntılı çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Review Ann Allergy Asthma Immunol. 2018 Jul;121(1):53-60. doi: 0.1016/j.anai.2018.05.001. Epinephrine, auto-injectors, and anaphylaxis: Challenges of dose, depth, and device. Julie C Brown
2. Innovations in the treatment of anaphylaxis: A review of recent data Jay A. Lieberman, ; John Oppenheimer, MD; Vivian P. Hernandez-Trujillo, MDz;Michael S. Blaiss, MD

İKLİM DEĞİŞİKLİĞİ SONUCUNDA TOPLUMDA ARTIŞ GÖSTEREN ALERJİK HASTALIKLARA TEK SAĞLIK YAKLAŞIMI

Dr. Muge Akpınar

Tek Sağlık insanların, hayvanların ve çevrenin sağlığını dengelemek ve optimize etmek için birleştirici bir yaklaşımdır. İnsanlar, hayvanlar, bitkiler ve çevremiz arasındaki etkileşimlerin değişmesi ile birlikte Tek sağlık yaklaşımı giderek önem kazanmıştır. Tek sağlık yaklaşımını anlamak ve farklı kuruluşlarla bağlantı kurmak insan sağlığı için önemlidir. İklim değişikliğinin getirdiği salgın hastalıkların ekonomik sosyal ve insan sağlığı üzerinde dramatik bir etkisi olmuştur. Bir çok alanı kapsayan tek sağlık yaklaşımında çevre sağlığını dikkate almamız gerekmektedir. İklim değişikliği ile artan alerjik hastalıklar değişen polen mevsimleri, hava kirliliği ve değişen bioçeşitliliklerin insan sağlığı üzerinde etkisi görülmektedir. Tek sağlık yaklaşımının ekonomik ve kolay işleyen yaklaşımları, alerjenleri ve bundan etkilenen insan kitlesi bu sunumda ele alınacaktır.

DOĞAL AFETLERDE BİZİ BEKLEYEN TEHLİKE: ALLERJİK HASTALIKLAR NASIL ETKİLENECEK?

Dr. A. Fuat Kalyoncu

Doğal afetler denilince akla gelenler; Soğuk, sıcak, kasırga, sel, tsunami, yanardağ patlaması, çığ, orman ve tabiat yangınları, deprem ve belki savaş, göç ve yüksek irtifada yaşama zorunluluğu gibi durumlar ele alınabilir. İnsanlar evrimsel olarak oksijen solumadan 3 dakika, sıradışı hava koşullarında güvenli bir barınak olmadan 3 saat, su içmeden 3 gün ve yemek yemeden 3 hafta hayatta kalabilir. İnsanın çok iyi çalışan bir termoregülasyon sistemi vardır ve her tür ekstrem koşulda beden ısısını 36.5-37.5 C arasında tutmaya ayarlıdır. Doğal felaket durumlarında insanın ilk etkilenen sistemlerinden biri solunum sistemidir. Eğer astım ve alerjik durumu varsa bu etkilenme çok boyutlu olacaktır.

Dışardan solunum yoluyla alınan her türlü yabancı etken (ısı farkı, toz, toksin, partikül, mikroorganizma, allerjen vs) mukozal epitel bütünlüğünü bozarak inflamasyon ve fibrozis sürecini tetikler. Bu doğal afetler elbetteki sadece solunum sistemini değil insanın vücudundaki tüm sistemleri etkiler. İmmün sistemin fonksiyonları disfonksiyone olur, enfeksiyon, inflamasyon eğilimi ve oksidatif stress artar. Kalıcı epigenetik değişimler olabilir. Santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem, kardiovasküler sistem, deri ve eğer kişi hamileyse fetus bile etkilenir.

Solunum sistemindeki etkilenme akciğer fonksiyonlarını düşürür, balgamda nötrofiller ve çeşitli immün markerler artar ve sonuçta mukozal bariyer bozulur. Astımlı ve alerjik yapıda olan kişiler bu olaydan daha fazla bir şekilde etkilenerek hastane ve acil servise başvuruları artar ve astım atağı geçirebilirler.

Doğal afetler esnasında içme suyu ve besin tedarik ve hijyeni önemli bir sorundur. Barınma, elektrik, ısınma, ulaşım, hastalar için ilaç tedariki ve haberleşme olumsuz anlamda etkilenir. Barınakların ve evlerin ıslanması ve nemlenmesi iç ortamlarda fungus miktarında artışa neden olacaktır.

ÇÖL TOZLARI VE SOLUNUM YOLU ALLERJİLERİ

Dr. Hasan Bayram

Çölleşme, bütün dünyada küresel ısınma ve artan kuraklık nedeniyle giderek artmaktadır. Başta Afrika ve Ortadoğu olmak üzere dünyanın birçok yerinde ciddi bir çölleşme riski bulunmaktadır. Türkiye’de Güneybatı, İç Anadolu ve Güneydoğu Anadolu (Mezopotamya) bölgeleri çölleşme riski altındadır. Artan çölleşme beraberinde sıklığı giderek artan çöl tozu fırtınalarını da beraberinde getirmektedir. Türkiye özellikle Sahra Çölü ve Ortadoğu’dan gelen çöl tozu fırtınalarının etkisi altında olup, özellikle ülkemizin Güney bölgelerinde zaman zaman yoğun toz fırtınaları görülmektedir.

Çalışmalar, çöl tozunun başta astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olmak üzere kronik akciğer hastalıklarına bağlı ölümlerin, hastane başvurularının ve hastane yatışlarının düzeyini arttırdığını göstermektedir. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde yapılan bir çalışmada, çöl tozları ile astıma bağlı ölümler ve hastane yatışları arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Deneysel çalışmalar çöl tozu partiküllerinin farelerin bronş alveolar lavaj sıvısında total protein ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyinde artışa yol açtığını, inflamatuvar sitokin düzeyini arttırdığını göstermiştir. İnflamatuvar değişikliklerin astımlı farelerde daha belirgin olduğu saptanmıştır. Bronş epitel hücrelerle yapılan çalışmalar, çöl tozu partiküllerinin hücrelerde toksisiteye yol açtığı, Kaspaz 3 gibi apoptoz yolaklarını uyardığını ve çeşitli inflamatuvar sitokin salınımını arttırdığını göstermiştir. Bu değişikliklerin hücre düzeyinde artan oksidatif stresle ilişkili olduğu saptanmıştır. Çöl tozunun içeriğine yönelik analizler, bu tozda çeşitli minareller ve ağır metaller yanında, bakterilerin, mantarların ve allerjenlerin olabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak, giderek artan çölleşme ve çöl tozları allerjik hastalıklar için de önemli bir risk oluşturmaktadır.

NONSTEROİDAL ANTI-INFLAMATUAR İLAÇLAR İLE ALEVLENEN SOLUNUMSAL HASTALIKTA (NERD) ASİRİN DESENSİTİZASYON TEDAVİSİ Mİ? BİYOLOJİK İLAÇLAR MI? KULLANILMALI?

Prof. Dr. Gülfem E. Çelik

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) günlük yaşantımızda sıklıkla kullanılabilen, reçete edilmeden de alınabilen ve dolayısı ile maruziyetin yüksekliğini kestiremediğimiz önemli bir ilaç grubudur. Bu ilaçların kullanımı sonrası aşırı duyarlılık reaksiyonlarının gelişmesi bu grup ilaçlara karşı daha dikkatli olunması gerektiğini ortaya koymuştur. Bu kapsamda alerjik ve alerjik olmayan mekanizmalar ile reaksiyonlar meydana gelebilmektedir.

Allerjik olmayan mekanizma ile meydana gelen ADR'ler COX-1 enziminin inhibisyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu kapsamda;

1. NSAİİ ile karşılaşmada solunumsal reaksiyonları : Bu grupta altta astım/rinit/nazal polipi olan bir grup hastalarda COX-1 inhibitörü ilaç kullanımı sonrası 1-3 saatte burun akıntısı, hapşırık, burunda tıkanıklık, gözlerde sulanma, öksürük, nefes darlığı, ağır bronkospazm gibi solunumsal yakınmaların olması; bu reaksiyonda COX-1 enzim inhibisyonu söz konusudur.
2. NSAİİ ile karşılaşmada kutanöz reaksiyonları: Burada iki grup vardır, altta yatan ürtikeri olan ve olmayan grup şeklinde. Her iki reaksiyonda da COX-1 enzim inhibisyonu söz konusudur.

Allerjik mekanizma ile ortaya çıkan reaksiyonlarda ise; erken ve geç tip reaksiyonlar gözlenebilir. Erken reaksiyonlarda IgE aracılı olup tek bir grup NSAİİ ile reaksiyon ortaya çıkar. Burada klinik tablolar ürtiker, anafaksi gibi tablolardır. Geç tip reaksiyon ise T hücre aracılı ortaya çıkar ve sadece grup spesifiktir.

YAKLAŞIM

Bu olgularda genel tedavi yaklaşımı altta yatan immün mekanizmaya göre NSAİİ'lerden kaçınma, alternatif emniyetli NSAİİ önerilmesi ve varsa altta yatan hastalığın tedavisidir.

1980 li yıllarda tesadüfen keşfedilen bir tedavi yaklaşımı olan aspirin desensitizasyonu tedavisi NERD tanılı hastaların uzun dönemli tedavisinde kullanılan bir tedavi olarak günümüz yaklaşımında karşımıza çıkmaktadır.

ASİRİN DESENSİTİZASYONU

Aspirin desensitizasyonu, aspirin duyarlılığı olan olgularda aspirinin küçük dozlardan başlanarak aralıklı olarak artan dozlarda verilmesi sonucu aspirine tolerans gelişmesi durumudur. Gelişen tolerans geçicidir. İlaç düzenli alınmaya devam edildikçe devam eder. İlaça 2-5 gün ara verildiğinde tolerans durumu kaybolur. Aspirin ile desensitizasyon gerçekleştirildiğinde, diğer COX-1 inhibitörlerine de tolerans gelişir, bu grup ilaçlar da hasta tarafından kullanılabilir. Bu durum, günlük olarak en az 300 mg aspirin alındığında gerçekleşir. Daha düşük dozlarda diğer COX-1 inhibitörlerine çapraz tolerans gelişmeyebilir.

Endikasyon

Aspirin desensitizasyonu ile ilgili en çok veri aspirin ve benzeri NSAİİ kullanımı ile ortaya çıkan klinik tablolardan sadece NSAİİ'ler ile Alevlenen Hava Yolu Hastalığı [NERD] de mevcuttur. Bu olgularda optimum tedaviye karşın;

- Cerrahi girişim gerektiren, tekrarlayan nazal polip olması
- Astım kontrolünün güç olması durumunda aspirin desensitizasyonu önerilir . Kutanöz reaksiyonu olan olgularda

[NECD] tartışmalı sonuçlar vardır .

- Aspirin ve diğer NSAİİ ile ortaya çıkan diğer klinik tablolarda aspirin desensitizasyonunun kullanımına ait veri bulunmamaktadır.
- Diğer bir nedenle aspirin ve/veya NSAİİ kullanımı zorunlu olan [profilaksi veya tedavi amaçlı] başka bir klinik durumun olması [felç, kardiyovasküler hastalık gibi] durumunda da aspirin desensitizasyonu önerilir.

Kontrendikasyonlar

Aşağıdaki durumların varlığında aspirin desensitizasyonu kontrendikedir

- Kanama bozukluğu,
- Gastrik problemler [eroziv gastrit, mide kanaması öyküsü]
- Psikolojik bozukluklar olması
- Altta yatan hastalığının [astım, ürtiker gibi] kontrol altında olmaması
- FEV1 in 1.5 lt.nin veya %60'ın altında olması
- Beta blokör kullanıyor olmak

Aspirin desensitizasyonunun klinik sonuçları

- Erken dönemdeki sonuçlar [desensitizasyonun hemen bitimi]

Koku duyusunda düzelme; Burun tıkanıklığının azalması

- Geç dönemdeki sonuçlar [1-3 yıl]

Nazal yakınmalarda düzelme [koku alma duyusu, burun tıkanıklığı gibi], ; İlaç kullanımında azalama; Yıllık sinüzit sayısında azalma, Nazal polip oluşumunda gecikme, Astım belirtilerinde düzelme; Astım nedeni acil servis başvurularında azalma; Yaşam kalitesinde düzelme gözlenmiştir.

BİYOLOJİK TEDAVİLER

NERD tedavisinde son 5-10 yılda giderek artan yayında biyolojik ajanların yayınlandığını görüyoruz. Bu kapsamda Anti-IgE, Anti-IL5 tedaviler ve Dupilumab kullanımına dair veriler bulunmaktadır.

Bu kapsamda;

Dupilumab ile yapılan araştırmalarda bu tedavinin sinonasal yanıtlara etkisi araştırılmış ve klinik etkinliğinin 1. Ay gibi kısa sürede çıktığı, 16. Haftada nazal veastmatik yakınmaların düzeldiği, polip nüksünün daha az olduğu, solunum fonksiyonlarında ve koku almada anlamlı değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Bu tedavinin aspirin ile ilişkili reaksiyonların da şiddetini düşürdüğü ve sinüz cerrahisine ihtiyacı azalttığı gösterilmiştir. Birinci yılda nazal polip skorundaki iyileşmenin devam ettiği gösterilmiştir.

Anti-IL-5 tedaviler:

NERD lü olgularda IL-5 reseptör alpha ekspresyonunda artış söz konusudur. NERD de mepolizumab kullanımı ile lokal ve sistemik eozinofili sayısında ciddi bir azalma gözlenmiştir. Özellikle sinonasal çıktılarda anlamlı etkinliği olmuştur. Ancak Mepolizumab tedavisine yanıt vermeyen bir grup NERD lü hasta olduğu gözlenmiş ev bu grubun da yüksek eozinofil ve yüksek IgE değeri olan olgular olduğu gösterilmiştir.

Bu konuşmada tedavi yaklaşımının hangi kriterler üzerinden yapılacağı kanıtlar doğrultusunda sunulacaktır.

OTOİNFLAMATUVAR HASTALIKLAR İMMÜNOLOJİK MEKANİZMALAR VE İMMÜNDISREGÜLASYON

Doç. Dr. Mutlu Yüksek

İnsanlar ve hücre yıkımına neden olan çeşitli fiziksel, kimyasal ve biyolojik tehditler (doku hasarı ürünleri, metabolitler ve/veya enfeksiyonlar vb.) arasındaki uzun savaş, çeşitli adaptif tepkilerin evrimleşmesine yol açmıştır. Bu yanıtlar, genellikle doğuştan gelen (innate) bağışıklık sistemi hücreleri tarafından hasarla ilişkili moleküler kalıpların (Damage associated molecular patterns - DAMP) ve/veya patojenle ilişkili moleküler kalıpların (Pathogen associated molecular patterns -PAMP) tanınmasıyla tetiklenir. Bu kalıplar doğuştan gelen bağışıklık hücreleri tarafından ifade edilen örüntü tanıma reseptörleri (Pattern Recognition Receptors -PRR) tarafından tanınır; bu tanıma inflamasyonu tetikler. Otoinflamatuvar hastalıklar, inflamazomlar, NF-κB-aktive edici sinyalizasyonlar, tip I interferon indükleyici sinyalizasyonlar ve immüno-proteazomu içeren PRR interaktomlarının düzensizliği ile güçlü şekilde ilişkilidir; bu interaktomların düzenlenmesindeki aksaklıklar sırasıyla inflamazomopatiler, relopatiler, interferonopatiler ve proteazomla ilişkili otoinflamatuvar sendromlara yol açar.

Otoinflamatuvar hastalıklar, enfeksiyon veya otoantikorların yokluğunda tekrarlayan inflamasyon atakları ile karakterizedir. Otoinflamatuvar hastalıkların altında yatan mekanizmalar, spesifik duruma bağlı olarak değişebilir, ancak bunların gelişimine katkıda bulunan birkaç ortak mekanizma bulunmaktadır.

Genetik Mutasyonlar: Birçok otoinflamatuvar hastalık, doğuştan gelen bağışıklık sistemi üzerinde düzenlemeler yapan genlerdeki mutasyonlar tarafından tetiklenir. Bu mutasyonlar bu genlerin ve protein ürünlerinin normal fonksiyonlarını bozar. Etkilenen genellikle patojen tanıma ve ardından immün reaksiyonun başlatılması ile ilgili yollarda yer alan genlerdir. Mutasyonlar, bu yolların aşırı aktivasyonuna veya düzensizliğine yol açabilir, bu da kontrolsüz inflamasyona neden olur.

İnflamazom Aktivasyonu: İnflamazomlar, immün hücreler içinde yer alan multiprotein komplekslerdir ve inflamasyonun başlatılmasında merkezi rol oynar. Otoinflamatuvar hastalıklarda, mutasyonlar inflamazomların uygun olmayan bir şekilde aktive olmasına yol açabilir. Bu, pro-inflamatuvar sitokinlerin, özellikle interlökin-1β (IL-1β) ve IL-18 sekresyonuna neden olur, bu da inflamasyonu ve klinik belirtileri tetikler.

Pro-inflamatuvar Sitokinler: Otoinflamatuvar hastalıklarda doğuştan bağışıklık sisteminin disregülasyonu sıklıkla IL-1β, IL-18, tümör nekroz faktör (TNF) vb. dahil olduğu pro-inflamatuvar sitokinlerin yüksek seviyelerine neden olur. Bu sitokinler, inflamatuvar hücrelerin olay yerine göçünü ve aktivasyonunu tetikleyerek inflamatuvar yanıtı başlatır.

İmmün Hücre Disfonksiyonu: Otoinflamatuvar hastalıklar, nötrofiller ve monositler gibi çeşitli immün hücre türlerinde işlev bozukluğuna yol açabilir. Bu hücrelerin kontrolsüz aktivasyonu doku hasarına yol açabilir.

Çevresel Faktörler: Genetik mutasyonlar otoinflamatuvar hastalıklar için merkezi önem de olsa da, çevresel faktörler hastalık aktivitesini etkileyebilir. Bazı durumlarda enfeksiyonlar, stres veya beslenme faktörleri (batı tipi beslenme) gibi çevresel tetikleyiciler, genetik olarak yatkın bireylerde inflamasyon nöbetlerini alevlendirebilir veya tetikleyebilir.

Otoantikorlar: Bazı otoinflamatuvar hastalıklarda, otoantikorlar da rol alabilir.

Epizodik Yapı: Otoinflamatuvar hastalıklar, tekrarlayan, epizodik inflamasyonla karakterizedir. Bu nöbetlerin periyodikliğinin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır.

Doku Hasarı: Otoinflamatuvar hastalıklardaki tekrarlanan veya uzun inflamatuvar süreç doku hasarına ve organ tutulumuna neden olabilir.

Otoinflamatuvar hastalıklar karmaşık hastalık grubudur ve mekanizmalar farklılık gösterebilir. Ancak, bu bozuklukların ortak özelliği, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin disregülasyonu olup, kontrolsüz inflamasyona ve otoinflamatuvar hastalıklarla ilişkilendirilen klinik bulgulara yol açar.

OTOİNFLAMATUAR HASTALIKLARDA AYIRICI TANI

Dr. Nesrin Gülez

Otoinflamatuvar (OİH) hastalıklar, herhangi bir dış tetikleyiciden bağımsız olarak, kendiliğinden gelişen sistemik veya lokalize inflamatuvar- immünolojik reaksiyonlar sonucu tekrarlayan ataklar ile karakterize hastalıklardır. Bazı otoinflamatuvar hastalıklara tek bir gen mutasyonu neden olurken, diğerlerinin çevresel faktörlerle birlikte geniş bir gen dizisini içeren çok faktörlü olduğu gösterilmiştir. Sonuç; interlökin (IL)-1 β veya IL-18'in düzensizliği, nükleer faktör κ B aktivasyonu ve İnterferon salgılanması olarak karşımıza çıkar ve bu durumun klinik sonuçları hastalığı belirler.

Başlıca özellikleri atak esnasında enfeksiyon olmadan periferik kan enfeksiyon belirteçlerinin yani inflamasyonun varlığıdır. En iyi bilinen OİH interlökin 1 aracılık ettiği ailesel Akdeniz ateşi (FMF), kriyopirinopatiler (CAPS), TNFRSF1A ile ilişkili aralıklı ateş (TRAPS), periodik ateş, aft, farenjit, adenit den oluşan PFAPA ve mevalonat kinaz eksikliğidir (MVK). Ancak son 10 yılda özellikle genetik bilimindeki ilerlemeler sayesinde pek çok otoinflamatuvar hastalık sınıflamaya eklenmiştir ve genetik fenotip korelasyonları konusunda yapılan çalışmalar ile bazı monogenik hastalıkların gendeki mutasyonun yerine bağlı olarak farklı bir klinik ile karşımıza çıkabileceğini göstermiştir. Ayrıca otoinflamatuvar hastalık ile ilişkili genlerde somatik mutasyonlar sergileyen hastalar da mevcuttur. Bu hastalarda hücrelerin yalnızca bir kısmı mutasyona uğrar. Bu durumda otoinflamatuvar hastalıkları tanımak ve iyi bir ayırıcı tanı, hastanın izleminde büyük önem taşır.

Otoinflamatuvar hastalığın tanısı temel olarak anamnez, ataklar sırasında yapılan tetkiklerde inflamasyonun gösterilmesi ve altın standart olarak genetik analize dayanır. mOİH'li hastaların inflamasyon belirteçlerindeki artışların yanında, spesifik bir teşhis için farklı klinik ve laboratuvar verilerinin, aile geçmişinin, etnik kökenin ve odaklanmış genetik analizin entegrasyonunu gerektirmektedir. Ayrıca, özellikle yetişkin başlangıçlı hastalığı olan hastalarda atipik veya oligosemptomatik bulgular olabilir. Bu nedenle ateş ataklarının ve tedaviye yanıtın tüm ayrıntılarını dikkatlice gözden geçirilmesi gerekmektedir, çünkü ataklar arasındaki incelemeler açıklayıcı olmayabilir. Örneğin, kolşisin profilaksisine verilen olumlu yanıt, hastalık için önemli bir tanısal ipucudur. IL-1 salgılanmasını sağlayan kaskadın yapısal aktivasyonu, IL-1 antagonistlerine önemli ölçüde yanıt veren CAPS'ın arka planını oluştururken, FMF tanısını da sağlamaktadır. Otoinflamasyon ile IL-1 salınımı arasındaki nedensel bağlantının keşfi, doğuştan gelen bağışıklığın özel mekanizmalarını anlamamızı ve ayrıca etkin tedavi olanaklarını sağlamıştır. Tekrarlayan yüksek ateş çoğu monogenik OİH (mOİH) için ortak bir noktayı temsil etse de, tüm organ ve dokuların potansiyel olarak inflamasyonun hedefi olması nedeniyle klinik görünüm değişken olabilir. mOİH'in gecikmiş başlangıcı genellikle düşük penetrasyonlu mutasyonlardan kaynaklanır ve bazen sağlıklı taşıyıcılarda bile tespit edilebilir. Bu nedenlerden dolayı mutasyonların erken tanımlanması, düşük penetranslı mutasyonların doğru yorumlanması tanı da önemlidir. Hastaların tanı alamaması kadar aşırı tanı ve tedavi de sorun yaratabilir. Bu nedenle 2019'da daha önce de bahsedilen ve en sık görülen FMF, TRAPs, CAPS, PFAPA, MVK için kanıta dayalı yeni sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir.

Tekrarlayan ateş nedeniyle başvuran hastaların tanısal değerlendirmesi oldukça zorlayıcı olabilir. Enfeksiyöz, immün aracılı, onkolojik ve kan hastalıklarının dışlanması sonrasında, otoinflamasyon da aklımıza gelmeli ve hem monogenik hem de multifaktöriyel (veya poligenik) OİH'ler dikkate alınmalıdır. mOİH'lerin spektrumu, daha karmaşık ve uygun maliyetli genetik dizileme tekniklerinin mevcudiyetinin ardından hızla gelişmektedir. Son yıllarda özellikle immün yetmezlik, immün disregülasyon ve otoimmüniteye sebep olan bir takım monogenik hastalıklara klinik olarak otoinflamatuvar süreçlerin de eşlik ettiği görülmüştür. Öte yandan gelişen bilimin ışığında, kalıtsal olmayan kollajenöz benzeri hastalıklar, idiyopatik inflamatuvar bozukluklar ve metabolik hastalıklar gibi iyi bilinen çok faktörlü hastalıklarda, oto inflamasyonu da içeren patogenetik mekanizmaların daha iyi anlaşılması ile de birlikte bütün bu süreçler OİH'in ayırıcı tanısına katkıda bulunmak üzere yeni sınıflandırılmasına katkıda bulunmuştur.

'OTOENFLAMATUVAR HASTALIKLAR OTURUMU'

TEDAVİ: IL-1 VE ÖTESİ

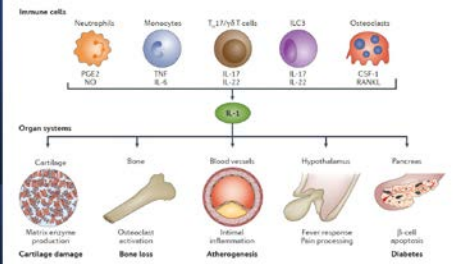
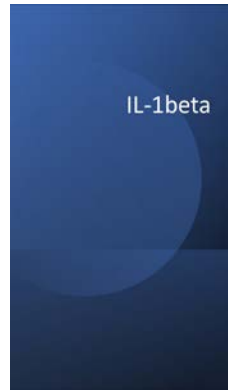
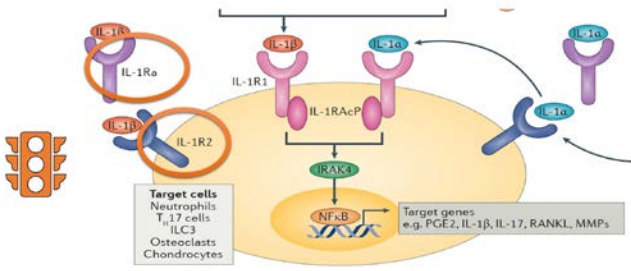
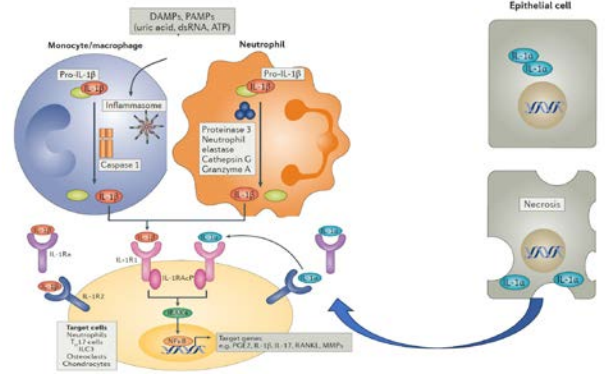
Dr Ayça Kiykim
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı
ayca.kiykim@iuc.edu.tr



- 1970 keşfi
- 1984 klonlanması
- "Lenfosit aktive eden faktör"
- "endojen pirojen"
- "mononükleer hücre faktörü"
- "osteoklast aktive eden faktör"
- "katabolin"
- Gerçek isim → 1979



- IL-1 α
- IL-1 β
- IL-1 reseptör antagonist (IL-1Ra)
- IL-18,
- IL-33,
- IL-36 (IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ ve IL-36 reseptör antagonist (IL-36Ra)),
- IL-37
- IL-1 family member 10 (veya IL-38)

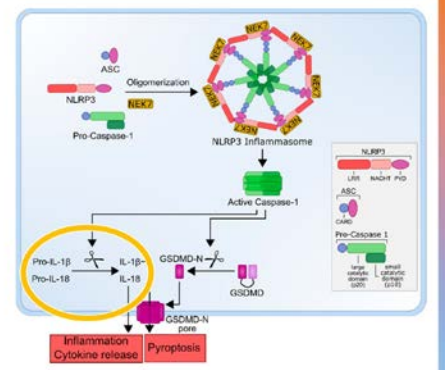


IL-1beta

- *Candida*
- Hücre içi bakteriler;
Salmonella
Listeria
Mycobacterium tuberculosis

Otoenflamatuar hastalıklardaki rolü
CAPS

- NLRP3 fonksiyon kazandıran mutasyon
- Ürtikeryal döküntü
- Periyodik ateş
- Artralji
- Yüksek AFR
- NOMID/CINCA
- MWS
- FCAS

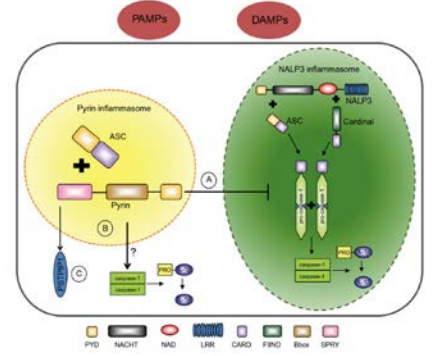


Otoenflamatuvar hastalıklardaki rolü -CAPS

Hasta sayısı	Tanı	Etken		Yan etki	Kaynak
18	CINC A	Anakinra	Döküntü ve konjonktivit AFR İçtame Baş ağrısı Kohlear ve leptomeningeal tutulum	ÜSYE İYE Enjeksiyon yerinde enfeksiyon	<i>Golabach-Mansky et al.</i>
	MWS	Anakinra	Hastalık aktivitesi ESH	SAA, CRP??	<i>Kuemmerle-Deschner et al.</i>
43	CAPS	Anakinra		Baş ağrısı, artralji, ÜSYE	<i>Kullenberg et al.</i>
7	CAPS	Kanakinumab	Tam yanıt		<i>Kuemmerle-Deschner et al.</i>
109	CAPS	Kanakinumab	Tam yanıt (KN) Daha yüksek doz gereksinimi (genç)		

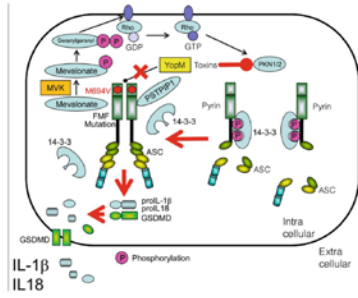
Otoenflamatuvar hastalıklardaki rolü
FMF

- MEFV geni
- Pirini kodlar
- Ateş
- Karın ağrısı
- Eklem ağrısı



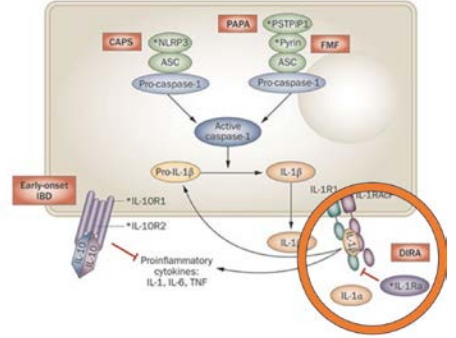
Otoenflamatuvar hastalıklardaki rolü
PAPA

- PSTPIP1 geni
- proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1'i kodlar
- Otozomal baskın
- Eklemelerde ve deride nötrofil birikimi



Otoenflamatuvar hastalıklardaki rolü
IL-1Ra eksikliği (DIRA)

- Doğumdan hemen sonra başlayan ağır enflamasyon
- Tedavide recombinant IL-1Ra (anakinra)



ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TEDAVİSİ ZOR ASTIM; EPİDEMİYOLOJİ

Prof. Dr. Reha Cengizlier

Astım, tüm dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilemektedir. Prevalans tahminleri; çocuk ve ergenlerde %10, yetişkinlerde %6-7 civarındadır (1).

ABD'de 6 milyon'dan fazlası çocuk; 25 milyon kişide astım tahmin ediliyor.

Şiddetli astım bunun %5-10'unu; ama astım masraflarının %50'sini oluşturur (2,3).

Prevalansı etkileyen risk faktörleri (1)

- Kalıtım,
- Tütün dumanına maruz kalma,
- Virüsler,
- Hava kirliliği,
- Obezite,
- Genetik risk faktörleri,
- Cinsiyet (ergenlikten önce erkeklerde kızlara göre daha yüksek risk vardır),
- Stres,
- Alerjenlere maruz kalma (örn. toz akarları),
- Sosyoekonomik durum ve mesleki maruziyetler

Tanımlamalarda iki kavram bazen birbiri ile karışır. Çoğu zaman da bu iki durum iç içe gelişir (4).

- **Tedavisi zor astım;** Yanlış tanı, komorbiditeler veya uyumsuzluğa bağlı olarak zayıf kontrol
- Tedaviye dirençli astım; Uygun uyum ve komorbiditelerin tedavisine rağmen astımı kontrol altına almanın zor olduğu bir durum

Astım kontrolünü güçleştiren etkenler (4):

- İntrinsik etkenler; Irk, etnik köken, kilo ve sosyoekonomik durum
- Ekstrinsik etkenler; Tütün dumanı dahil alerjenlere ve kirlleticilere maruz kalma

Pediyatrik açıdan ağır astım

Okul çağı astımlıların sadece % 2-10'u kronik semptomlu olup çeşitli ilaç tedavileri gerektirir. Bunların da büyük kısmı «kontrolü zor astım» grubunda olup etkileyen faktörleri bulup düzelterek tedavi edilebilir. Ergenlerde tedaviye uyumun azalması ve riskli davranışların (sigara içme, yasa dışı uyuşturucu kullanımı) artması nedeniyle şiddetli astım prevalansı ve astımdan ölüm riski daha yüksektir. Uyumun zayıf olması, karmaşık tedavi rejimleri, ailesel gerginlik, çocuğun yetersiz denetimi ve ikincil kazanımlar da önemli rol oynar (1,5).

Ağır astım epidemiyolojisi

Çocuklarda astımdan ölüm oranı Avrupa ülkelerinde yılda milyon çocuk başına 0 ile 2 arasındadır. Avrupa dışı bazı ülkelerde ölüm oranı yılda milyon başına 7'ye kadar çıkabilmektedir. Ölüm oranlarındaki uluslararası farklılıklar,

sağlık hizmetleri sistemleri arasındaki farklılıkları yansıtmaktadır (6).

Okul öncesi astım atağında etkenler (7)

- Mevsimsel değişiklik (virüslere veya alerjenlere artan maruziyeti temsil eder), önceki alevlenmeler, gastroözofageal reflü, obezite, düşük sosyoekonomik durum ve alerjik rinit veya kronik rinosinüzit dahil eşlik eden hastalıklar
- Uyumun zayıf olması sıklıkla gözden kaçırılır. İn hale kortizona %80 veya daha fazla uyum sağlayanlarda alevlenme oranı belirgin azalmıştır.

Ağır astım düşününce şunlara bakılmalı(7).

1. Bu astım mı?

İşlevsel olmayan solunum, ses teli işlev bozukluğu gibi durumlar, 5 yaş ve üzeri çocuklarda giderek daha fazla tanınmakta ve başka yerlerde incelenmektedir. Boğmaca ve nonspesifik öksürük, okul çağındaki çocuklarda yaygın olarak artan astım ilaçlarıyla tedavi edilmektedir.

2. Bu tedavisi zor astım mı?

Tedavi doğru mu, doğru kullanılıyor mu? Denetlenip eğitim vermek gerekir

3. Tedavi edilebilir eşlik eden hastalıklar var mı?

4. Semptomlara katkıda bulunan önlenemez olumsuz çevresel maruziyetler var mı? (sigara, küf, evcil hayvan vs. iç ve dış alerjenler)

5. Bu tedaviye dirençli astım mı?

6. Bronkoskopi ve biyopsinin faydası olabilir mi?

KAYNAKLAR

- 1- Porsbjerg C , Melén E , Lehtimäki L, Shaw D. Asthma. Lancet. 2023 Mar 11;401(10379):858-873. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02125-0. Epub 2023 Jan 19.
- 2- Akinbami LJ, Moorman JE, Bailey C, Zahran HS, King M, Johnson CA, Liu X. Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the United States, 2001-2010. NCHS Data Brief. 2012 May;(94):1-8.
- 3- Guilbert TW, Bacharier LB, Fitzpatrick AM. Severe asthma in children J Allergy Clin Immunol Pract. 2014 Sep-Oct;2(5):489-500. doi: 0.1016/j.jaip.2014.06.022.
- 4- Sheehan WJ, Phipatanakul W. Difficult-to-control asthma: epidemiology and its link with environmental factors. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2015 Oct;15(5):397-401. doi: 0.1097/ACI.0000000000000195.
- 5- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 2014 Feb;43(2):343-73. doi: 10.1183/09031936.00202013. Epub 2013 Dec 12.
- 6- Boonjindasup W, Marchant JM, McElrea MS, Yerkovich ST, Thomas RJ, Masters IB, Chang AB Pulmonary function of children with tracheomalacia and associated clinical factors Pediatr Pulmonol. 2022 Oct;57(10):2437-2444. doi: 10.1002/ppul.26054. Epub 2022 Jul 18.
- 7- Khaleva, E Knibb R, Dunn Galvin A, Vazquez-Ortiz M et al. Perceptions of adolescents and young adults with allergy and/or asthma and their parents on EAAI guideline recommendations about transitional care: A European survey. Allergy. 2022 Apr;77(4):1094-1104. doi: 10.1111/all.15109. Epub 2021 Nov 1.

ÇOCUKLUK ÇAĞI ASTIMI: HANGİ BİYOLOJİK AJAN?

Prof. Dr. Arzu Bakırtaş

Çocuklarda ağır astım, hem hastanın hem de topluma önemli yükleri beraberinde getirir. Biyolojik ilaçlar yetişkinlerde ve ergenlerde yaklaşık 20 yıldır kullanılmaktadır, ancak biyolojik ilaçların çocuklar ve ergenler üzerindeki etkinlik ve güvenilirliği konusundaki araştırmalar daha geriden gelmektedir ve erişkinlerdekine göre daha az sayıdadır. Ağır astımı olan çoğu çocuk, mevcut biyolojiklerin temel hedefi olan tip 2 inflamatuvar fenotipi gösterir. Omalizumab, mepolizumab ve dupilumab olmak üzere üç biyolojik, 6 yaşından küçük çocuklar için FDA onayına sahiptir, benralizumab ve tezepelumab ise 12 yaşından büyük ergenler için onay almıştır. Bu ajanlar, ağır astım ataklarının sıklığını azaltırken, solunum fonksiyonları üzerindeki etkileri ajanlara göre değişkenlik gösterir. Biyolojik ajanların ağır astımlı çocuklarda kısa süreli güvenlik profilleri yeterli olsa da uzun vadeli güvenlik verileri hala gereklidir. Biyolojik ajanın seçimi, kontrolsüz astıma katkıda bulunan faktörlerin dikkatli bir değerlendirmesini ve biyobelirteç olarak kan eozinofil, fraksiyone ekshale nitrik oksit (FENO), alerjen duyarlanma ve IgE düzeylerinin incelenmesini içerir. Astımı olan çocukların çoğu, alerjik astım belirtilerini yansıtan T2 inflamasyon endotipine sahiptir, bunlar aeroalerjen duyarlanma, yüksek periferik kan eozinofilleri ve/veya yüksek FENO düzeylerinin kombinasyonu ile ifade edilir. Biyobelirteç düzeyleri birbirine sıkıca bağlı olmasa da, birçok hasta bu özelliklerin birden fazlasını sergiler. Halen 12 yaşından küçük çocuklarda onaylanan tüm biyolojik ajanlar T2 inflamasyonunu hedef alır. Bu nedenle birçok hasta, başlangıçta bir biyolojik seçimi zorlaştıran birden fazla biyolojik kriteri karşılar. Kan eozinofil sayıları ve FENO gibi biyobelirteçlerin düzeyleri dinamiktir ve klinik duruma göre değişir, aynı zamanda halen kullanılmakta olan veya yakın zamandaki oral kortikosteroid (OKS) kullanımından etkilenir. Biyobelirteç değerlendirmeleri, ideal olarak hastaların OKS almadıkları bir dönemde yapılmalıdır ve OKS alımını takiben geciktirilmelidir. Hastalar OKS'ye başlamadan önce bir alevlenme sırasında biyobelirteç düzeylerini tekrarlamak, hastalık patogenezine katkıda bulunan T2 inflamasyonu olan hastaları tanımada yardımcı olabilir. Biyolojik ajanı seçerken, çocuk hastanın yaşı ve biyobelirteçlere dayalı bir algoritmada alerjik astım belirteçlerinin, kan eozinofil sayılarının, FENO düzeylerinin ve solunum fonksiyonlarını birarada değerlendirilmelidir. Karar verme sürecini zorlaştıran en önemli etmen, biyolojiklerin doğrudan karşılaştıran çalışmaların bulunmayışıdır. Bu nedenle ağır astımlı bir çocuk ve adölesan için gerçekten herhangi bir biyolojik ajanın "en iyi" seçenek olup olmadığını belirlemek için kesin bir kanıt yoktur. Tüm biyolojikler ağır astım alevlenmelerinde önemli oranlarda azalmaya neden olurken, solunum fonksiyonlarında iyileşmeler o kadar tutarlı değildir. Bu nedenle, solunum fonksiyonunda daha fazla sorun yaşayan bir çocukta, solunum fonksiyonuna etkisinin daha fazla olduğu gösterilen bir biyolojiye (örneğin, dupilumab) daha fazla öncelik verilebilir. Dikkate alınması gereken bir diğer faktörde, özel biyolojik tedavilerden fayda sağlayabilecek eşlik eden diğer alerjik hastalıkların varlığıdır. Örneğin, ağır astıma eşlik eden ağır atopik dermatiti veya eozinofilik özofajiti olan bir çocukta, dupilumab'ın her iki durumu da iyileştirmesi beklenirken, kronik spontan ürtiker ve ağır alerjik astımı olan bir çocuk, büyük olasılıkla omalizumab'dan önemli ölçüde fayda görecektir. Biyolojik seçiminde hasta, aile ve hekimin bir araya gelerek ortak karar alması, başarıyı artırabilir. Tüm biyolojikler subkütan enjeksiyonlar gerektirse de, enjeksiyonların sayısı ve sıklığı ajanlar arasında büyük ölçüde değişir ve bu faktörler bir hastanın kararını etkileyebilir ve nihayetinde tedaviye uyumu etkileyebilir. Yan etki profilleri biyolojikler arasında farklılık gösterir ve hasta tercihini etkileyebilir. Bazı aileler, daha uzun bir geçmişe sahip olanları daha yeni onaylanmış olanlardan daha çok tercih edebilir. Bu nedenle, her biri etrafında tam ve açık bir konuşma, ailelerin tamamen bilinçli kararlar vermesine olanak tanır ve ideal olarak maksimum tedavi uyumuna ve optimal sonuçlara yol açar. Bütün bunların yanında mevcut biyolojiklerin ulaşılabilir ve sağlık sigorta sistemi tarafından geri ödenebilir olması hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde en önemli sorundur. Bunun yanısıra biyolojiklerin çocuklardaki yanıtları erişkinlerdekinden farklılıklar gösterebilir. Biyolojiklerin ağır astımda seçimi yanında bunlara cevap ve cevapsızlık durumlarının da tam bilinen kriterleri yoktur.

Yine cevap alındığı düşünölen bir biyolojik tedaviye ne kadar süreyle devam edilmesi gerektiği, hangi kriterlere göre bu tedavinin kesilebileceği de henüz net değildir. Bu nedenle ağır astımda biyolojik tedaviler, seçiminden başlayarak, cevap/cevapsızlık ve sonlandırma durumlarına kadar pek çok bilinmeyeniyi barındıran araştırmaya açık bir konudur.

Kaynaklar

1. Bacharier LB, Jackson DJ. Biologics in the treatment of asthma in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 2023 Mar; 151(3):581-589.
2. Saxena S, Rosas-Salazar C, Fitzpatrick A, Bacharier LB. Biologics and severe asthma in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2023 Apr 1; 23(2):111-118.
3. Gaberino CL, Bacharier LB, Jackson DJ. Controversies in Allergy: Are Biologic Treatment Responses in Severe Asthma the Same in Adults and Children? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023 Sep;11(9):2673-2682.
4. Khaleva E, Rattu A, Brightling C, Bush A, Bourdin A, Bossios A, Chung KF, Chaudhuri R, Coleman C, Djukanovic R, Dahlén SE, Exley A, Fleming L, Fowler SJ, Gupta A, Hamelmann E, Koppelman GH, Melén E, Mahler V, Seddon P, Singer F, Porsbjerg C, Ramiconi V, Rusconi F, Yasinska V, Roberts G. Definitions of non-response and response to biological therapy for severe asthma: a systematic review. *ERJ Open Res*. 2023 May 2;9(3):00444-2022.
5. Global Initiative for Asthma 2023 revised edition (available at <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>)

ÖZEL DURUMLARDA HEREDİTER ANJİOÖDEM YÖNETİMİ GİRİŞİMSSEL İŞLEMLER

Doç. Dr. Nida Öztop Uz

Herediter anjioödem (HAÖ), bradikinin yolağında meydana gelen defekt nedeniyle dokularda artmış bradikinin birikiminin sonucu olarak ortaya çıkan ve tekrarlayan anjioödem atakları ile seyreden, otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıktır (1). Herhangi bir doku ya da organda anjioödem gelişebilirken; uygun tedavi almadığı takdirde, larinks ödemi en mortal seyredecek atak türüdür (2). Anjioödem atakları, psikolojik stres, fiziksel yorgunluk, gebelik ve menstruasyon gibi hormonal değişimler ve bazı ilaçlar ile tetiklenebilirken, fiziksel travma, diş çekimi, cerrahi operasyon gibi girişimsel işlemler ile de tetiklenebilir(1-3). Gastrointestinal sistemde ya da havayollarında fiziksel darbeye neden olabilecek endoskopi ya da bronkoskopik işlemler sonrasında, işlem yapılan bölgede ve çevresinde ödem gelişebilmektedir. Yine diş çekimi gibi ağız içi işlemler sonrasında da eğer kısa süreli profilaksi (KSP) uygulanmaz ise atak gözlenebilir (1,2,3). Yapılacak işlemler öncesinde, atağı önleyecek KSP uygulanması, işlem komplikasyonu olabilecek anjioödem atağı riskini azaltır (1-4). Girişimsel işlemlerin kendisi atakları tetikleyebileceği gibi işleme bağlı psikolojik stresin de HAÖ hastalarında atağı tetikleyebileceği bilinen bir gerçektir (1). Medikal ya da operasyon gibi cerrahi işlemlerin neden olduğu mekanik travmalar sonucu oluşabilecek ataklar, işlem sonrasında, işlemden hemen sonra ya da saatler ve günler içerisinde de ortaya çıkabilir (1-3). Mekanik travmaya neden olabilecek işlemi yapan hekimler ya da sağlık çalışanları, KSP alan ya da almayan HAÖ'ye sahip hastalarda, atakların 72 saate kadar uzayabileceği konusunda alerji ve immünoloji hekimleri tarafından bilgilendirilmedi (1,4).

Hastalara KSP uygulaması alerji ve immünoloji hekimleri tarafından, hastanın geçmiş öyküsünde girişimsel işlemler ile atak olup olmadığı ve yapılacak işlemin travmaya neden olup olmayacağına göre hasta bazlı karar verilmelidir. Girişimsel işlem öncesinde hastaya KSP verilmeyecekse, hastalar yakın gözlem ile işleme alınmalı ve akut atak sırasında kullanılacak ilaçlar mutlaka hazır bulundurulmalıdır. Ancak unutmamalıdır ki, KSP uygulansa bile, girişimsel işlemler sırasında hastalar atağa girebilir bu nedenle hastaların mutlaka işlemlerini gerekli tıbbi desteği sağlayacak bir sağlık kuruluşunda yaptırması ve akut atak için ilaçların hazır olması gerekmektedir (1,5). Yapılan çalışmalar özellikle üst gastrointestinal sistem ya da üst havayollarına yönelik işlemlerde hastalara işlem öncesi KSP uygulanması gerektiğini göstermiştir (4,5).

KSP için C1 esteraz inhibitör (C1-INH) konsantresi ilk tercih olmalıdır; anabolik androjen olarak bilinen danazol ise C1-INH konsantresine alternatif olarak geçmişte işlem öncesi kullanılan bir ilaçtır. 1000IU ya da 20IU/kg plazma derive C1-INH konsantresi girişimsel işlemin başlangıcına en yakın zamanda uygulanmalıdır(1-3). Ek olarak, atak için gerekli olabilecek en az iki doz ilaç daha işlem sırasında hazır bulundurulmalıdır. 400-600 mg /gün danazol ise C1-INH'in temin edilemediği durumlarda tercih edilebilir ve işlemden beş gün önce başlanarak işlem sonrası ikinci ya da üçüncü güne kadar kullanılmalıdır (1-3). C1-INH'a ulaşamadığı durumlarda diğer bir seçenek olarak Taze donmuş plazma (TDP) da kullanılabilir ancak kan yoluyla bulaşan hastalıklar ve allo-sensitizasyon nedeniyle C1-INH konsantresi kadar güvenli kabul edilmemektedir (1). TDP, işlemden bir gece önce (tercihen 1-12 saat önce) veya vakit yok ise işlem günü 2Ü olarak verilebilir(1). Bradikinin reseptör antagonisti olan ikatibant ve kallikrein inhibitörü olan ekallantidin KSP' de kullanım etkinliği henüz gösterilememiştir (6).

Özetle, HAÖ hastalarında özellikle üst havayolu ya da gastrointestinal sistemi içeren girişimsel işlemler öncesinde mutlaka alerji ve immünoloji doktorları ile görüşülerek, KSP açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. KSP uygulaması hasta geçmişi ve medikal işlemin durumuna göre hasta bazlı karar verilmelidir ve KSP uygulansa dahi

hastalarda işlemle ilgili atak riski olabileceği unutulmamalı, işlem sonrası atak açısından yakın takip ve gözlemi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmunoloji Derneği Herediter Anjioödem Tanı ve Tedavi Ulusal Rehberi, Güleç M ve Gelincik A (eds), Ankara, 2022.
2. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022 Jul;77(7):1961-1990.
3. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2021 revision and update. *World Allergy Organ J*. 2022 Apr 7;15(3):100627
4. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jan;9(1):132-50.
5. Rosi-Schumacher M, Shah SJ, Craig T, et al. Clinical manifestations of hereditary angioedema and systematic review of treatment options. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2021;6: 394-403.
6. Caballero T. Treatment of hereditary angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(1):1-16.

ATOPIK DERMATİTLİ BEBEĞİN GELECEĞİ SİZİN ELİNİZDE BESİN ALLERJİ TESTLERİ: KİME, NE ZAMAN, NASIL ?

Prof. Dr. Duygu Erge

Atopik dermatit (AD) tipik olarak infant döneminde gelişir (1). Epidemiyolojik çalışmalar atopik marşın atopik AD'ten besin alerjisine doğru progrese olduğunu göstermektedir. Deri bariyer bozukluğu ve AD sıklıkla besin alerjisinden önce başlamaktadır (2-4). Dual alerjen maruziyet hipotezine göre yaşamın erken döneminde besin alerjenlerine oral maruziyet toleransı sağlayan Th1 ve Treg tipte yanıtı neden olurken, besin alerjenlerinin deriden maruziyeti Th2 yanıtı neden olmaktadır. Dolayısı ile bozulmuş deri bariyeri veya klinik AD olan deriden alerjenlerin maruziyeti besin duyarlılığına ve alerjisine neden olmaktadır (5). Çalışmalar AD'in, besin sensitizasyonu ve IgE aracılıklı besin alerjisi gelişimi için majör risk faktörü olduğunu göstermektedir (3,6,7). Neonatal deri bariyer disfonksiyonu geçici bile olsa iki yaşında besin alerjisi ile ilişkili bulunmuştur (8,9). AD'te besin duyarlılığı %30-80 arasında değişmektedir (2,10). Üç aylık AD'li infantlarda besin duyarlılığı sağlıklı kontrollere göre 6 kat fazla bulunmuştur (7). Sensitizasyon çoğu vakada besin alımından önce gerçekleşmektedir (11,12). Besin alerjisi olarak bakıldığında ise AD ağırlığı arttıkça besin alerjisi %33-39 sıklıkta görülmektedir (13-16). Erken başlangıçlı, ağır veya persistan AD'te besin alerjisi sıklığı %80'lere kadar çıkabilmektedir (7,17). AD'li çocuklar AD olmayanlara göre 1 yaşında 6 kat daha fazla yumurta, 11 kat daha fazla yer fıstığı alerjisine sahiptir (17).

AD'te besinlerle ilişkili reaksiyonlar üç şekilde görülür. Erken, IgE aracılıklı reaksiyonlar besin alımından sonraki iki saat içinde görülür. Kaşıntı, ürtiker, döküntü şeklinde deri reaksiyonları en sık görülen bulgulardır. Bununla birlikte gastrointestinal, solunum veya anafilaksi bulguları görülebilir. Geç reaksiyonlar besin alımından sonraki 6-48 saat içinde egzemanın kötüleşmesi şeklinde görülür. Karma reaksiyonlar ise hem erken IgE aracılıklı reaksiyon hem de egzemanın kötüleşmesi şeklinde karşımıza çıkar (18). DARC kohortunda çift kör plasebo kontrollü besin yükleme testi ile %95 AD'li olguda erken tip reaksiyon görülmüştür (2). AD'li 372 çocuk retrospektif olarak değerlendirildiğinde IgE aracılıklı besin alerjisi %55, egzemanın kötüleşmesi şeklindeki geç reaksiyon %3 oranında görülmüştür (19). AD'li olgularda karma reaksiyonların (IgE aracılıklı + egzamada alevlenme) %40 oranında görüldüğü bildirilmektedir (20). Çift kör plasebo kontrollü 1186 besin yükleme testinin değerlendirildiği bir çalışmada AD'li çocuklarda sıklıkla besinlerle karma reaksiyonlar görüldüğü ve besinlerin başka bulgu yapmadan tek başına AD'te kötüleşme yapma olasılığının çok düşük olduğu belirtilmiştir (21). AD'li çocuklarda IgE aracılıklı reaksiyon olmadan deri prik test ve sIgE sonuçlarına göre besinle tetiklendiği düşünülerek diyet eliminasyonu yapıldığında olguların %13'ünde tolerans kaybı olduğu besin yükleme testi pozitifliği ile gösterilmiştir (22). Gereksiz besin eliminasyonu sonrası AD'li hastaların %13-20'sinde tekrar karşılaşma ile erken besin alerjisi semptomları gelişmekte, olguların %30'unda anafilaksi görülebilmektedir (22-23). AD'li hastalarda sadece besin testi pozitifliği ile eliminasyon yapmak anafilaksi dışında nutrisyonel eksikliklere, yaşam kalitesinde bozulmaya, maliyet artışına, strese ve sadece besinle ilişkili düşünülerek deri bakımında ihmale neden olabilmektedir (24). Bununla birlikte AD ve/veya yumurta alerjisi olan yer fıstığı duyarlı infantlara yer fıstığı verilmesi yer fıstığı alerjisinin gelişimini %70 oranında azaltmış dolayısı ile oral tolerans indüksiyon hipotezini desteklemiştir (25).

AD'li hastalarda herhangi bir besin sonrası erken reaksiyon öyküsü varsa veya optimal deri bakımı yapılmasına rağmen AD orta – ağır ise beş yaş altı çocuklarda besin alerjisi araştırılması önerilmektedir. Deri prick testi ve/veya spesifik IgE testi ile pozitiflik saptanması halinde deneme amaçlı bir eliminasyon testi gerektiğinde de oral besin yükleme testi önerilmektedir (26). Çocukların %80'inden fazlasında egzema hafiftir. Erken reaksiyon öyküsü yoksa besin alerjisinin araştırılması önerilmemektedir. Deri prick testinin negatif prediktif değeri %95 gibi yüksektir ancak

pozitif prediktif değeri %50 gibi düşüktür, aynı şekilde spesifik IgE testinin de pozitif prediktif değeri düşüktür (27). Besinlerle sensitize olan olguların nerede ise yarısı o besini reaksiyon olmadan tolere edebilirler. Bu testler için besinlere karşı %95 pozitif prediktif değerler verilmiştir. Eğer bu değerlerin üzerinde bir sonuç alındı ise birey besin alerjili olarak kabul edilebilir. Eğer sonuç şüpheli ise bileşene dayalı tanı, bazofil aktivasyon testi veya mast hücre aktivasyon testinden yararlanılabilir. Onlar pozitif ise bireyde besin alerjisi olduğu, negatif ise alerjik olmadığı düşünülebilir. Onların da şüpheli olduğu durumlarda besin yükleme testi düşünülmelidir (28). Spesifik IgE değerleri için %95 pozitif prediktif değerler süt için 32 kUA/L (2 yaş altı 5kUA/L), yumurta için 6 kUA/L (2 yaş altı için 2 kUA/L olarak belirlenmiştir (29). EAACI rehberine göre geç tipte egzematöz reaksiyon varsa veya subjektif ise besin yükleme testinin çift kör plasebo kontrollü yapılması önerilmelidir. Egzematöz reaksiyon erken tipte veya objektif ise açık besin yükleme testi yapılabilir (30). Yakın dönemde yayınlanan bir çalışmada orta-ağır AD'li çocuklarda spesifik IgE değerlerinin besin alerjisini güçlü bir şekilde belirlediği, ancak sıklıkla kullanılan kestirim değerlerinin (süt için 32 kUA/L, yumurta için 7 kUA/L, yer fıstığı için 15 kUA/L) üstündeki değerlerin kullanıldığı belirtilmiştir (süt için 43 kUA/L, yumurta için 28 kUA/L, yer fıstığı için 34 kUA/L 50% olasılıkla alerjik değil). Bu çalışmada bileşene dayalı tanı yöntemlerinden de yararlanılmıştır (31). Atopi yama testi tip 4 hipersensitiviteyi değerlendirir. Sensitivitesi yüksektir ancak spesifitesi düşüktür. EAACI standardizasyon problemi nedeni ile rutin klinik pratikte kullanılmasını önermemektedir (27). Avrupa Alerji ve Klinik İmmunoloji Akademisi tarafından <6 yaş AD'li çocuklarda erken tip besin alerjisinin nasıl değerlendirileceği bir algoritma halinde verilmiştir. Eğer öykü güvenilir bir IgE aracılıklı reaksiyonu işaret ediyorsa AD ağırlığına bakılmaksızın tüm çocuklarda deri prick ve/veya besin spesifik IgE testleri planlanmalıdır. Eğer şüpheli besin için testlerde karar noktaları elde edilmedi ise önce 4-6 haftalık eliminasyon diyeti ardından oral besin yükleme testi besin alerjisi tanısında altın standarttır. Eğer çocuğun orta-ağır AD'i varsa (SCORAD>25), tedavisi zorsa, henüz besin alınmadı ise ilk maruziyet öncesi test yapmak sık görülen besin alerjenleri için önerilmektedir. Yumurta, süt, yer fıstığı, ağaç fındıkları, susam, balık, soya ve buğday en sık görülen besin alerjenleridir (32). Amerika Birleşik Devletlerinde yer fıstığı alerjisini önlemek amacı ile Ulusal Alerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsünün Uzman Paneli yayınlanmıştır. Ağır AD, yumurta alerjisi veya ikisine birden sahip olan çocuklarda yer fıstığı spesifik IgE ve/veya deri prick test sonuçları ve gerekirse oral besin yükleme testi ile yer fıstığının yaşamın ilk 4-6 ayı arasında diyete eklenmesi önerilmiştir. Hafif - orta AD olan çocuklarda herhangi bir test yapmaksızın 6 ay civarında diyete yer fıstığının eklenmesi önerilmiştir (33). Eğer orta-ağır AD'li bir çocukta erken reaksiyon öyküsü yok ancak optimal deri bakımı ile düzelme görülüyorsa en sık görülen besin alerjenleri ile tanısız testler yapılmalı, testler pozitif ise 4-6 haftalık tanısız bir eliminasyon diyeti verilmelidir. Eliminasyon diyetine yanıt yoksa besin alerjisi olmadığı kabul edilir. Düzelme varsa oral besin yükleme testi ile besin alerjisi tanısı doğrulanmalıdır (29). Eğer orta-ağır AD olan 6 yaş altı bir çocukta erken reaksiyon öyküsü yok, tedaviye yanıt biraz var ve hasta sık görülen besin alerjenlerini alıyor ise test yapılması önerilmemektedir (32).

KAYNAKLAR

1. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. Lancet. 2020;396(10247):345-360.
2. Eller E, Kjaer HF, Host A, et al. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. Allergy 2009; 64:1023-1029.
3. Tran MM, Lefebvre DL, Dharma C, et al. Predicting the atopic march: results from the Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study. J Allergy Clin Immunol 2018; 141:601.
4. Hill DA, Spergel JM. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. Ann Allergy Asthma Immunol 2018;120(2):131-137

5. Brough HA, Nadeau KC, Sindher SB, et al. Epicutaneous sensitization in the development of food allergy: What is the evidence and how can this be prevented? *Allergy* 2020;75(9):2185-2205.
6. Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, et al. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:161–168.
7. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:1071–1078.
8. Kelleher MM, Dunn-Galvin A, Gray C, et al. Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:1111.
9. Yonezawa K, Haruna M. Short-term skin problems in infants aged 0-3 months affect food allergies or atopic dermatitis until 2 years of age, among infants of the general population. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019; 15:74
10. Hill, DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatric Allergy Immunol.* 2004, 15, 435–441.
11. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J, Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med.*2003; 348:977–985.
12. Fukutomi Y, Taniguchi M, Nakamura H, Akiyama K. Epidemiological link between wheat allergy and exposure to hydrolyzed wheat protein in facial soap. *Allergy.* 2014; 69:1405–1411.
13. Eigenmann PA, Calza AM. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatric Allergy Immunol.* 2000, 11, 95–100.
14. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski, et al. Prevalence of IgE-Mediated Food Allergy Among Children with Atopic Dermatitis. *Pediatrics* 1998, 101, e8
15. Burks A, James JM, Hiegel A, et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J. Pediatrics* 1998, 132, 132–136.
16. Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, et al. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999, 29, 91–96.
17. Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, et al. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(1):255-264.
18. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy* 2007;62(7):723-8.
19. Li JC, Arkin LM, Makhija MM, et al. Prevalence of food allergy diagnosis in pediatric patients with atopic dermatitis referred to allergy and/or dermatology subspecialty clinics *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10(9):2469-2471.
20. Bergmann MM, Caubet JC, Boguniewicz M, Eigenmann PA. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1:22–28
21. Roerdink EM, Flokstra-de Blok BMJ, Blok JL. Association of food allergy and atopic dermatitis exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116(4):334-8.

22. Eapen AA, Kloepfer KM, Leickly FE. Oral food challenge failures among foods restricted because of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;122(2):193-197
23. Chang A, Robison R, Cai M. Natural History of Food-Triggered Atopic Dermatitis and Development of Immediate Reactions in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4(2):229-36.
24. Singh AM, Anvari S, Hauk P. Atopic Dermatitis and Food Allergy: Best Practices and Knowledge Gaps-A Work Group Report from the AAAAI Allergic Skin Diseases Committee and Leadership Institute Project. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10(3):697-706
25. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015;372:803-13.
26. Robison RG, Singh AM. Controversies in Allergy: Food Testing and Dietary Avoidance in Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(1):35-39.
27. Domínguez O, Plaza AM, Alvaro M. Relationship Between Atopic Dermatitis and Food Allergy. *Current Pediatric Reviews*, 2020, 16, 115-122.
28. Peters RL, Krawiec M, Koplin JJ. Update on food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32(4):647-657
29. Cartledge N, Chan S. Atopic Dermatitis and Food Allergy: A Paediatric Approach. *Curr Pediatr Rev.* 2018;14(3):171-179.
30. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014; 69(8): 1008-25.
31. Frischmeyer-Guerrero PA, Rasooly M, Gu W. IgE testing can predict food allergy status in patients with moderate to severe atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;122:393-400.
32. Mortz C, du Toit G, Beyer K. When and how to evaluate for immediate type food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2021;76(12):3845-3848
33. Togias A, Cooper SF, Acebal ML. Addendum guidelines for the prevention of peanut allergy in the United States: Report of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:29-44.

MİKROBİYOM DEĞİŞİKLİKLERİNİN ALLERJİ PATOLOJİSİNDEKİ YERİ

Doç. Dr. Ezgi Ulusoy Severcan

Disbiyotik mikrobiyomun astım, alerjik rinit, atopik dermatit, besin alerjisi gibi alerjik hastalıkların patogenezinde rol aldığı bilinmektedir. Özellikle gastrointestinal sistem (GİS) mikrobiyomundaki değişikliklerin çeşitli alerjik hastalıkların gelişimini etkileyebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.

Gastrointestinal sistemde bakteriyel kolonizasyon doğumun ilk saatlerinde başlar, hayatın ilk yılında şekillenmesi yüksektir. Birçok çevresel faktöre (beslenme, doğumun türü, anne sütü alımı, vs) maruziyet prenatal dönemden erişkinliğe kadar mikrobiyom içeriğini etkilemektedir. Gastrointestinal bakteriyel ve/veya fungal mikrobiyomun kalitatif veya kantitatif dengesizliği disbiyozis olarak isimlendirilmektedir.

Birçok çalışmada, GİS mikrobiyomunda bakteriyel zenginliğin azalmasının, bazı bakterilerin daha baskın hale gelip bazılarının azalmasının, çeşitli bakterilerin metabolitlerinde (kısa zincirli yağ asitleri gibi) meydana gelen değişikliklerin alerjik hastalıkların gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir. Gastrointestinal sistem mikrobiyomundaki bu değişikliklerin, immün hücrelerin migrasyonunda ve doğal immün yanıtın modülasyonunda etkili olarak alerjik hastalık gelişimini etkilediği düşünülmektedir. Özellikle infantil dönemdeki mikrobiyom değişikliklerinin alerjik hastalıklara neden olabileceği belirtilirken erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda da alerjik hastaların mikrobiyomlarının alerjik olmayanlardan farklı olduğu gözlemlenmektedir.

Hava yolu mikrobiyomundaki değişikliklerin astım ve alerjik rinit gelişimini etkilediğini belirten çalışmalar mevcuttur, hava yolu mikrobiyomunun diğer alerjik hastalıklara etkisiyle ilgili çalışmalar daha kısıtlı olduğu için bu konuyla ilgili net bilgi bulunmamaktadır.

Bu konuyla ilgili ileri çalışmalar alerjik hastalıkların gelişimi için koruyucu tedavi modaliteleri geliştirmeye ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR:

1. Odamaki, T. Et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: A cross-sectional study. BMC Microbiol. 2016, 16, 90.
2. Abrahamsson T. Et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. Clin Exp Allergy. 2014;44(6):842-850.
3. Arrieta M-C, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. Sci Transl Med. 2015;7(307):307ra152
4. Alcazar, C.G.M. et al; The association between early-life gut microbiota and childhood respiratory diseases: A systematic review. Lancet Microbe 2022.
5. Anagnostou A. et al. The future of food allergy: Challenging existing paradigms of clinical practice. Allergy 2023.
6. Notarbartolo V. et al. The First 1000 Days of Life: How Changes in the Microbiota Can Influence Food Allergy Onset in Children. Nutrients. 2023

TRANSPLANTASYON SONRASI İMMÜN YETMEZLİK YÖNETİMİ

Dr. Öğr. Üye. Seda Altıner

Günümüzde, solid organ ve hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastaların yönetimindeki gelişmeler sonucu, nakil yapılan hasta sayısı ve bu hastaların yaşam süreleri belirgin şekilde artmıştır. Daha uzun yaşam beklentisinin bir sonucu olarak, nakil alıcıları sıklıkla bağışıklık sistemini baskılayan rejimlerin optimize edilmesi ve potansiyel komplikasyonların yönetilmesi de dahil olmak üzere çok sayıda zorlukla karşı karşıya kalmaktadırlar. Hayatı tehdit eden enfeksiyonlar, maligniteler ve organa özgü toksisiteler, nakil sonrası hastalarda sık karşılaşılan komplikasyonlardır ve bu komplikasyonlar artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Greft fonksiyonlarında bozulma ya da greft kaybı hastaların yaşam kalitesinde kötüleşme ile birlikte sağlık sistemine ciddi bir yük getirmektedir.

Transplantasyon tıbbında kullanılan immünosüpresif (IS) ilaçların terapötik penceresi kritik derecede dardır. Ampirik dozlama, enfeksiyon, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar gibi yan etkilere yol açabileceği gibi greft reddi ve greft kaybıyla sonuçlanabilecek yetersiz immünsüpresyon ile de sonuçlanabilir. Çok sayıda ilacın farmakodinamik etkileri, terapötik ilaç izlemenin mantığı olan, uygulanan dozdan ziyade kan veya plazma konsantrasyonlarıyla daha iyi ilişkilidir. Ancak ilaç konsantrasyonları ve dozajları aynı olmasına rağmen ilaçların farklı hastalarda farklı etkileri olabileceği de gösterilmiştir. Farmakokinetikle farmakodinamik arasındaki ilişki bu nedenle özellikle ilgi çekicidir. İmmün fonksiyonun baskılanmasına duyarlılıkta bireyler arası değişkenlik ortaya çıkabilir ve bu nedenle transplantasyondan önce immünolojik risklerin değerlendirilmesi, transplantasyon sonrası immünsüpresyonun yönetimi için faydalıdır. Ayrıca, birden fazla IS ilacının uygulanması, sinerjistik veya antagonistik farmakolojik etkiler ortaya çıkarabilir. İlaç konsantrasyonlarına ek olarak biyobelirteçlerin ölçülmesi hastalarda farmakodinamik etkileri tahmin etmede faydalı olabilir.

Akut reddi ve allograft kaybını önlemeye yardımcı olmak için tüm transplant alıcılarına IS tedavi uygulanır. Tüm IS ajanlarının hipertansiyon, hiperlipidemi ve artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili diyabet gibi önemli yan etkileri vardır. İmmünosüpresyon aynı zamanda enfeksiyon ve malignite oranlarının artmasıyla da ilişkilidir ve her ikisi de ciddi morbidite ve mortaliteye neden olur. Ek olarak, T hücresi alt gruplarıyla ilgili olarak, IS tedavi rejimleri spesifik olmayan bir şekilde hareket eder ve kalsinörin inhibitörleri gibi bazı ilaçlar, toleransın hem uyarılması hem de sürdürülmesi için zorunlu olan donör reaktif düzenleyici T hücrelerinin (Treg) çoğalmasını önleyebilir. Dolayısıyla, yeterli immünsüpresyon, organ reddi ile hem immünolojik ("aşırı immünsüpresyon") hem de immünolojik olmayan yan etkiler arasında hassas bir dengedir.

Greft için rejeksiyon riski alıcıya bağlı pek çok faktörden etkilenir. Bu faktörlerden en önemlileri ileri yaş, transplantasyon öncesi diyalizde geçen süre, pre-sensitizasyon derecesi, obezite, etnik köken, hiperlipidemi ve/veya gecikmiş allograft fonksiyonu olarak sıralanabilir. Tedavi ajanları bu nedenle ideal olarak belirli hasta özelliklerine ve nakledilen organa göre seçilmelidir.

Ayrıca akut ret ve allograft kaybı riski nakil sonrası ilk 3 ayda en yüksektir. İmmünsüpresyonun bu dönemde en yüksek düzeyde olması gerekir. Bu nedenle çoğu nakil merkezi başlangıçta indüksiyon tedavisi uygular. Bu durum, bu evreyi transplantasyon sonrası immün süpresyon yönetimi açısından da riskli ve önemli kılar.

İmmünsüpresyonun en ciddi yan etkilerinin (enfeksiyonlar ve malignite) ortaya çıkması, total immünsüpresyonun derecesi ve miktarı ile ilişkilidir. Bu nedenle immünsüpresyonun transplantasyondan 6 ila 12 ay sonra idame düzeyine kadar yavaş yavaş azaltılması önemlidir. Optimum azalma oranı belirlenmemiştir ve farklı risk faktörü profiline sahip hastalarda oldukça farklı olabilir. Nötropeni, nakil sonrası diyabet, sitomegalovirüs enfeksiyonu ve polyoma virüsü

enfeksiyonu gibi eşlik eden hastalıklar enfeksiyonu önlemek ve/veya ortadan kaldırmak için IS rejiminde değişiklikler gerektirebilir.

Transplantasyonda optimal idame IS tedavisi belirlenmemiştir. Böbrek nakliyle ilgili çok sayıda çok merkezli randomize kontrollü çalışmada belirtildiği gibi, üçlü IS rejimleri genellikle %20'den düşük akut ret oranlarıyla birlikte 1 yılda %90'ın üzerinde allograft sağkalımı ile ilişkilidir. Bununla birlikte, çözülmemiş temel sorun, idame IS rejimleri ile genel transplant popülasyonu arasında uzun süreli allograft sağkalımı arasındaki ilişkidir. Mevcut IS rejimleriyle 1 yıllık allograft sağkalımındaki belirgin iyileşmeye rağmen, zaman içinde allograft kaybı insidansı değişmeden kalır. Mevcut genel strateji, üçlü IS rejimleriyle ilişkili toksisiteyi en aza indirmek ve muhtemelen kısa süreli allograft sağkalımını tehlikeye atmadan uzun vadeli allograft sağkalımını arttırmaktır. Mevcut rejimler sıklıkla kortikosteroidlerin veya kalsinörin inhibitörlerinin kesilmesini, kaçınılmasını veya bunların en aza indirilmesini içerir.

Önemli bir amaç, immün reaksiyon dengesinin reddetme toleransa doğru kaydığı hastaları tanıyabilmek ve böylece bu hastaları minimum düzeyde immünsüpreyona alabilmektir. İmmünsüpresyonun daha iyi bireyselleştirilmesi ve nakledilen organa ve nakil sonrası geçen zamana göre uyarlanması gerekir. İmmünsüpresyonun farmakodinamik ve farmakogenetik olarak izlenmesi, nakil sonrası greftin ve hastanın hayatta kalmasını iyileştirmek için yararlı araçlar olabilir.

Sonuç olarak transplantasyon sonrası hasta viral, bakteriyel, fungal enfeksiyonlar ve maligniteler için risk altındadır. Transplant öncesi dönemde uygun bağışıklama, transplantasyon evresinde uygun immünsüpresif seçimi ve uygun şekilde bireyselleştirilmiş, aşamalı doz azaltımı, antimikrobiyal profilaksilerin uygun şekilde uygulanması ve lenfproliferatif süreçler ve diğer maligniteler açısından hastaların yakın takibi mortalite ve morbiditenin önlenmesinde kritik öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Roberts MB, Fishman JA. Immunosuppressive Agents and Infectious Risk in Transplantation: Managing the "Net State of Immunosuppression". Clin Infect Dis 2021; 73:e1302.
2. Hamandi B, Husain S, Humar A, Papadimitropoulos EA. Impact of infectious disease consultation on the clinical and economic outcomes of solid organ transplant recipients admitted for infectious complications. Clin Infect Dis 2014; 59:1074.
3. Wieland, Eberhard MD*; Olbricht, Christoph J MD†; Süsal, Caner MD‡; Gurrachaa, Purevtseren§; Böhler, Torsten PhD¶; Israeli, Moshe MSc**; Sommerer, Claudia MD††; Budde, Klemens MD; Hartmann, Bertram MD‡‡; Shipkova, Maria MD*; Oellerich, Michael MD§§. Biomarkers as a Tool for Management of Immunosuppression in Transplant Patients. Therapeutic Drug Monitoring 32(5):p 560-572, October 2010. | DOI: 10.1097/FTD.0b013e3181efb3d2
4. Pilch, N.A., Bowman, L.J. and Taber, D.J. (2021), Immunosuppression trends in solid organ transplantation: The future of individualization, monitoring, and management. Pharmacotherapy, 41: 119-131. <https://doi.org/10.1002/phar.2481>
5. Black CK, Termanini KM, Aguirre O, Hawksworth JS. Solid organ transplantation in the 21st century. Ann Transl Med. 2018; 6: 409.
6. Sass DA, Doyle AM. Liver and kidney transplantation. Med Clin North Am 2016;100:435-48. 10.1016/j.mcna.2015.12.001
7. Song AT, Avelino-Silva VI, Pecora RA, et al. Liver transplantation: fifty years of experience. World J Gastroenterol 2014;20:5363-74.

TÜRKİYEDE ALLERJENİK POLENLİ BİTKİLERİN COĞRAFİK DAĞILIMI VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Dr. Şenol Alan

Dünya üzerinde aynı yaşam formları ile karakterize edilen büyük ekosistemler, biyomlar olarak tanımlanmaktadır. Toprak özellikleri ve karasallık gibi ikincil faktörlerin yanında, iklim ve iklim üzerine doğrudan etkisi olan enlem gibi etmenler bu biyomların dünya üzerinde dağılımlarında etkili olmaktadır. Bir bölgede uzun süreli gözlenen hava olayları olarak kısaca tanımlayabileceğimiz iklim, diğer faktörler tarafından da etkilenebilmektedir. 18. Yüzyılın ikinci yarısında İngiltere'de başlayan ve Avrupa geneline yayılan Endüstri Devrimi sonucu havaya salınan CO₂ ve diğer sera gazları gerek dünya da gerek ise ülkemizde allerjenik bitkilerin dağılımları konusunda alışılmadık motiflerin gözlenmesine neden olmaktadır.

Ülkemize genel olarak bakıldığında, ülkemizin Doğu Anadolu Bölgesi dışında en çok izlenen polenlerin, ağaç polenleri olduğunu görmekteyiz. Buna karşın, yabani ot polenlerinin Doğu Anadolu bölgesi atmosferinde daha yoğun şekilde olduğu izlenmektedir. Bu durum, ülkemiz vejetasyonu ile uyumludur. Buna karşın, ülkemiz florasının bir bileşeni olmayan egzotik bitkiler ile bazı istilacı türler, ülkemiz florasına eklenmiş ve yapılan atmosferik çalışmalarda bu bitkilerin polenleri havada izlenmeye başlanmıştır.

Örnek olarak Akdeniz bölgesinde sıtma hastalığı ile mücadele kapsamında, bataklık alanları kurutmak amacıyla dikilen ve artık hem bölge vejetasyonunun hem de aerofloranın bir bileşeni haline gelen *Eucalyptus* bitkisini verebiliriz. Öte yandan küresel iklim değişikliği sonucu değişen çevresel etmenlerden kozmopolit ya da istilacı türler daha fazla avantaj sağlama eğilimindedirler. Yine istilacı olması ile bilinen ve ülkemizin çeşitli bölgelerinde yayılış gösteren *Ailanthus altissima* ağacı da artık aeroflorada izlenen polen türleri arasındadır. Yine allerjenik etkileri ile ön plana çıkan *Ambrosia artemisiifolia* (Arsız Zaylan) bitkisine ait polenler de atmosferde daha sık izlenmeye başlanmaktadır.

Bu durum, allerjik hastalıkların belirlenmesi ve tedavisinde kullanılan yaklaşımlarda bazı değişimlerin yapılmasını zorunlu kılmaktadır. Değişen floraya göre deri testi panellerinin ve polen takvimlerinin yenilenmesi gerekmektedir. Öte yandan arsız bitkilerin yayılması ile ilgili önlemlerin de eş zamanlı olarak alınmalıdır.

KÜRESEL İKLİM DEĞİŞİKLİĞİNE KENTSEL PEYZAJIN ADAPTASYONU VE ALLERJİ

Prof. Dr. Nur Münevver Pınar

Bitkilerin kent ekosistemine; hava kirliliğini önleme, sıcaklığın dengelenmesi ile enerji tasarrufu sağlama, fauna ve flora yaşam ortamı hazırlama, gürültüyü azaltma, rüzgar, toz ve sera etkilerini azaltma gibi pek çok katkıların yanı sıra, insanın yeşile olan özlemini giderme ve fiziksel-zihinsel sağlığı açısından da büyük önem taşımaktadır. Bununla birlikte kentsel yeşil alanlar alerjen emisyonlarının ana kaynağıdır.

Küresel ısınmanın önlenmesindeki veya azaltılmasındaki hedeflerden biri olan kentsel yeşillendirmenin solunum sağlığı üzerindeki etkilerinin sorgulanması gerekmektedir. "Ağaç polenin alerjenitesi hakkında tam olarak ne biliyoruz?" Sağlıklı şehirlere yönelik peyzaj planlamada, alerjik reaksiyona neden olan ağaç türlerinin kentsel alanlardaki dağılımları, polen alerji potansiyelleri, çapraz reaktivite özellikleri, polinizasyon tipleri ve çiçeklenme periyotlarının bilinmesi büyük önem taşımaktadır. Şehir sakinleri ve şehir planlamacıları tarafından alerjik potansiyeli olan bitkilerin tercih edilmemesi için sağlık, doğa ve sosyal bilimcilerin birlikte multidisipliner çalışmalarla bilgi birikimlerini paylaşmaları gerekmektedir.

Allerji duyarlılığı olan kişilerin %93'nün bilgileri çoğunlukla web siteleri ve televizyon aracılığıyla takip ettikleri anket çalışmaları ile saptanmıştır. <polen> ve <alerji> kelimelerini içeren 108 farklı web sitesinden alerjik bitkileri tasvir eden toplam 562 farklı fotoğrafa bakılmış, sitelerdeki resimlerin % 85.4'ün düşük ve % 4.5'in de yüksek alerjeniteye sahip bitkiler olduğu gözlemlenmiştir. En fazla % 13 oranında sıfır alerjenitesi olan süs kirazı çiçeğinin resmi kullanılmıştır. Allerjiyle ilgili reklamlarda tasarımcıların alerjen bitkileri daha iyi anlamaları ve işin profesyoneli kişilerle işbirliği yapması gerekmektedir.

Allerjik süs bitkilerin neden olduğu ekosistem zararları, Avrupa çevre komisyonu politikalarında ve bazı Avrupa ulusal düzenlemelerinde dikkate alınmış olsa da, hipoalerjenik ağaç seçimi yönergeleri yalnızca gelecekteki yeşil altyapılara uygulanabilir. Mevcut kentsel bitki örtüsünün alerjik özelliklerini değerlendirmek şuan için daha önemlidir. Park ve yeşil alanlarda uygun bir bakım planlamak, alerjik bitkilerin oluşturduğu riske karşı uyararak ve şehir parklarının polen alerjisi olan kişilere yol açtığı sağlık tehlikesini değerlendirmek için "alerjenite indeksi" olarak adlandırılan yeni bir terim ortaya atılmıştır. Alerjik polen yayan bitkilerin riskini ve kentlerdeki yeşil alanların alerjenite endekslerinin değerlendirilmesinde bir dizi biyolojik ve biyometrik parametreler kullanılarak formüllerle hesaplanmaktadır.

Allerjitesi düşük kentsel yeşil alanların tasarımı ve planlanması için;

- Egzotik türler dickerken dikkatli ve kontrollü olunmalı,
- İstilacı ve fırsatçı türlere dikkat edilmeli, ortadan kaldırılmasını sağlayacak stratejiler geliştirilmeli,
- Bitki biyolojik çeşitliliği artırılmalı,
- Panalerjenler arasında çapraz reaktiviteyi teşvik etmekten kaçınılmalı,
- Az polen üreten böcek tozlaşan türler kullanılmalı,
- Tek eşeyli bitkilerde dişi ağaç seçilmelidir. Özellikle orta refüj ve kavşaklarda dişi çiçekli veya dişi bitkiler kullanılmalı,
- Parklarda erkek ağaçlardan salınan polenlerin bir kısmını yakalamak için bu ağaçların etrafına aynı bitkinin dişileri ile bir çit oluşturulmalı,
- Park ve bahçelerde uygun yönetim ve bakım stratejilerinin benimsenmesi, özellikle erkek ağaçlar periyodik

olarak budanmalı,

- Uyarıcı levhalar konularak oluşabilecek alerjik reaksiyonların etkisi azaltılabilir,
- Belediyeler, botanikçiler, ziraat mühendisleri ve doktorlar ile birlikte özel yerel yönetim yönetmelikleri oluşturulmalı.

Hastaların, turistlerin ve şehir planlamacılarının kullanabileceği, alerjik ağaçlarının şehir içinde bulunduğu güzergahlar için LİDAR (Uzaktan algılama) yöntemi kullanılarak aerobiyolojik risk haritaları oluşturulmuştur.

Dünya da yapılan global uzun yıllara dayalı çalışmalar sonucunda polen mevsiminin genel olarak 3-22 gün daha uzadığı saptanmıştır. 500 ve 600 µmol/mol CO₂ konsantrasyonların da yetiştirilen Phleum bitkisinin biyokütlesinde artış olduğu gibi üzerinde gelişim gösteren Alternaria ve Cladosporium ' un normalden üç kat spor ürettiği ve iki kat daha fazla alerjen proteine sahip olduğu belirtilmiştir.

İstilacı bitkilerin başında olan Ambrosia artemisiifolia bitkisi ülkemizin için büyük önem taşımakta, polenlerinin ve alerjenlerinin her yıl düzenli takibi önemlidir. Avrupa ve ülkemiz için istilacı tür kategorisinde olan Ailanthus altissima yayılış alanları kontrol edilmediği takdirde yerli türlerin yerini almakta ve onları ortamdaki uzaklaşmasına neden olmaktadır. Çin' de yapılan çalışma da 20 yaş ve daha genç erkek hastaların kadın hastalara göre Ailanthus altissima polenlerine daha duyarlı olduğu saptanmıştır.

"Kurakçıl Peyzaj Düzenlemesi" veya dünyada bilinen ismiyle "Xeriscape" ile çim bitkileri yerine fazla sulama ve bakım istemeyen alerjenitesi az yer örtücüler kullanılabilir.

Türkiye'nin güneydoğu kesimlerinde etkili olan ve Ankara'ya kadar uzanan toz taşınımı, şehirlerdeki akciğer ve solunum yolları rahatsızlıkları bulunan hastaların yaşam kalitelerini etkilediği gibi çöl tozu ile taşınan polenlerin rüzgar yönündeki yerli bitki türleri ile hibridizasyon olasılığı sonucu 'saf' yerli bitkilerin yerine, daha alerjik polenlere sahip hibrit bitkiler ortaya çıkabilir öngörüsünde bulunulmuştur. Sahra toz olaylarının, sıcaklık artışı ve dolayısıyla daha düşük nemle ve atmosfer basıncındaki düşüşle ilişkisi bulunmaktadır. Daha sıcak ve daha kuru hava, anterlerin açılmasına etki ederek, daha fazla polen salınımı ve dağılmasına da neden olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Küresel İklim Değişikliği, Kent Peyzajı, Alerji

KAYNAKLAR

1. A. Vliet, A. Overeem, R. Groot, A. Jacobs and F. Spijksma 2002. The influence of temperature and climate change on the timing of Pollen release in the Netherlands. International Journal of Climatology 22(14):1757 – 1767.
2. B. Green, E. Levetin , W. Horner, R. Codina, C. Barnes, W. Filley. 2018. Landscape Plant Selection Criteria for the Allergic Patient. The Journal of Allergy and Clinical Immunology 6(6):1869-1876.
3. C. FriskBeverley, A. Beverley and M. Smith. 2023. Isolating the species element in grass pollen allergy: A review. Science of The Total Environment 883:1-17.
4. C. Kellogg and D. Griffin. 2016. Aerobiology and the global transport of desert dust. Trends in Ecology And Evolution 21 (11): 638-644.
5. D. Magyar. 2023. Potential Allergenicity of Plants Used in Allergological Communication: An Untapped Tool for Prevention. Plants 12(6):1334.
6. G. Frenguelli. 2002. Interactions between climate changes and allergenic plants. Monaldi Archives for Chest

Disease 57(2):141-143.

7. J.F. Fernández-Alvarado and S. Fernández-Rodríguez. 2023. Environmental risk assessment based on the allergenicity of urban green infrastructure: Case study of an urban park. *Sustainable Cities and Society* 94:1-39.
8. M. Werchan, Y. Zhi, J. Gu, B. Werchan and K. Bergmann. 2018. Sensitization to the native Tree-of-Heaven (*Ailanthus altissima* [Mill.] Swingle) in Beijing, China. 11th International Congress on Aerobiology.
9. R. Pecero-Casimiro, S. Fernández-Rodríguez, R. Tormo-Molina, A. Monroy-Colín, I. Silva-Palacios et al. 2019. Urban aerobiological risk mapping of ornamental trees using a new index based on LiDAR and Kriging: A case study of plane trees. *Science of The Total Environment* 693: 133576.
10. R. Sousa-Silva, A. Smargiassi, A. Paquette, D. Kaiser and D Kneeshaw. 2020. Exactly what do we know about tree pollen allergenicity? *The Lancet Respiratory Medicine* 8:10.

İKLİM DEĞİŞİKLİĞİNİN ALERJİK HASTALIKLAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

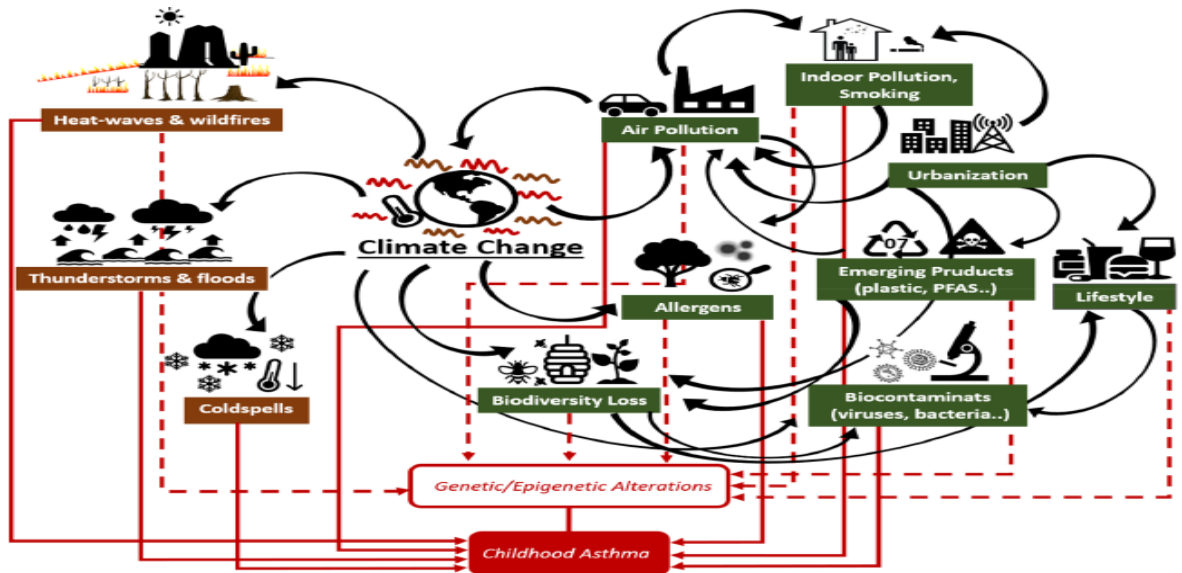
Dr. Mahir Serbes

Dünya Meteoroloji Örgütü (WMO), atmosfere salınan ve küresel ısınmaya yol açan sera gazı yoğunluğunun 2017'de rekor seviyeye çıktığını duyurdu. Ardından Birleşmiş Milletler (BM), küresel karbon salınımı seviyelerinin son 4 yılda ilk kez arttığını açıkladı. Geçtiğimiz yüzyıllarda insanlar fabrikalarda, arabalarda, uçak ve trenlerde çokça kömür, petrol ve benzin kullandılar. Bu fosil yakıtlarının tüketimi karbondioksit salınımına neden olmaktadır. Bu kadar fazla karbondioksitin dünyanın atmosferine karışması da dünyanın sıcaklığını arttırmaktadır. Aynı şekilde karbondioksit üretmeye devam edersek dünyamız gün geçtikçe daha da ısınacak malafes.

Suçlu kim?

Bütün bunlarda insanların ayak izleri bulunmaktadır. Sanayileşme ve enerji üretimin artması, sanayileşme için doğal alanların ırmakların, derelerin, ormanların yok edilmesi ve enerji üretiminin sonucu olarak birçok inorganik kimyasal-toksik maddelerin sera gazları dahil üretimin artması ve bunların sıkı denetlenmemesi, şehir yaşantısı ile düzensiz kentleşmenin hızlanması, tüketimin artması ile organik-inorganik çöplerim hızla artması, binaların ırmak yataklarının ve tarlaların ve hayvanların doğal yaşam alanlarını işgal etmesi, kalabalık nüfuslarla beraber ulaşım araçlarının artması nedenler arasında sayılabilir..

Malafes Dünya sağlığı için fırsat penceresi kapanıyor... Tehlike çanları çalmaya başladı...



- 1-İklim değişikliği **çevre kirliliğine** (hava kirleticileri üretimine) neden olur.
- 2-İklim değişikliği polen / küf spor üretimini artırır (**sayı**)
- 3-İklim değişikliği polen /küf sporlarının **yayılımını ve maruziyet süresini** artırır. (**süre-sezon**)
- 4- İklim değişikliği polenlerden salgılanan proinflatuvar ve immünmodulator sitokinlerin salınımı artırır. (**antijenite**)

5- Gökğürültülü yağmurlu havalarda ağır taşıyan polenler şimşek etkisi ile parçalanmakta ve daha küçük ağır taşıyıcılara dönüşerek daha alt havayollarına kadar ulaşabilmektedir.**(antijenite)**

6- Hava kirleticileri (ozon, PM, Nox, So2 vb) –direk respirator mukozaya hasar vererek **epitel bariyerine hasar verir.(antijenite)**

7- Hava kirleticileri aynı zamanda polen morfolojisini de etkileyerek daha **çok alerjen taşımaya** ve daha sıkı respiratuar **mukozaya bağlanmasına** yol açar. **(antijenite)**

8-İklim değişikliği **genetik ve çevresel etkilerle (beslenme, şehir yaşam tarzı, sanayileşme vb) alerjik hastalık** oluşumuna yol açar.

Hava yolu epiteli—inflamasyon başlangıcı

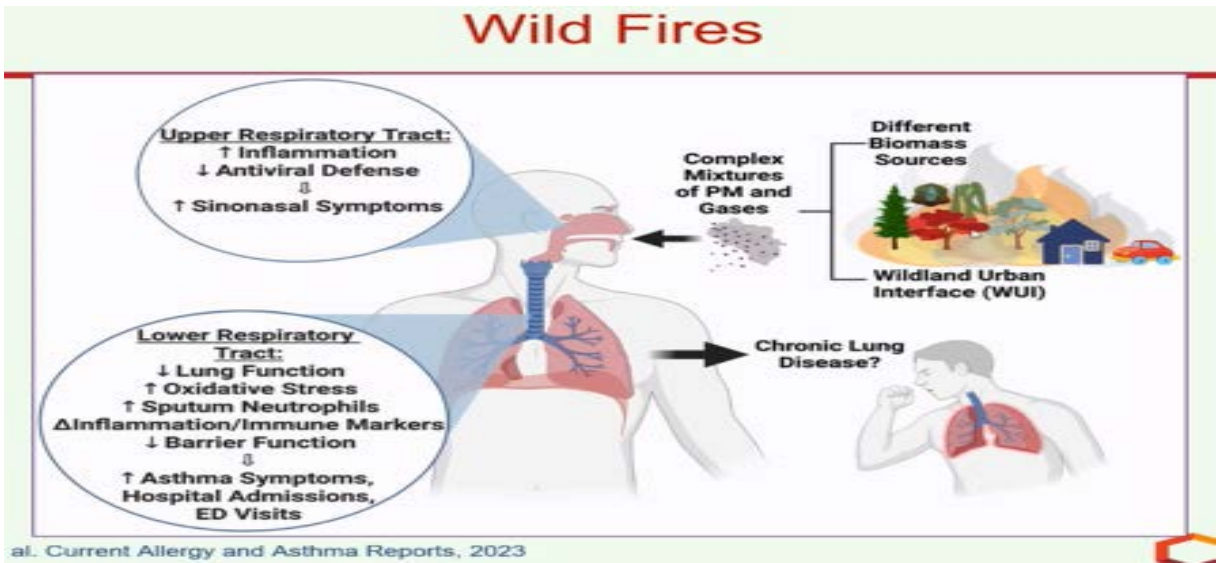
Hava yolu epiteli, tetikleyicilere (alerjenler, kirleticiler, sigara vb.) karşı koruyucu bir bariyer ve çevresel sensör görevi görür ve dış tetikleyicilere karşı ilk savunma hattıdır. Hava kirleticilerinin solunması direkt olarak hava yolu epiteli hasarına yol açabilir. Hava kirliliği mikrobiyom çeşitliliğini azaltarak hava yolu epiteli hasarına yol açabilir. Hava kirliliği-SİGARA mikrobiyom disbiyozis yanında mukosilyer klirensi bozar ve mukus üretimini artırır.

✓ Epitel hasarı veya bağışıklık hücresi aktivasyonundan sonra, epitel hücreleri

IL-25, IL-33 ve timik stromal lenfopoietin (TSLP) dahil olmak üzere epitelyal sitokinlerin «alarmin-upstream sitokinler» hızla aktive eder.

✓ Bu sitokinler (özellikle TSLP) Th2-eozinofilik inflamasyonunun başlatıcı ana sitokinlerdendir.

✓ TSLP aynı zamanda TH1 VE TH17 üzerinden nötrofilik inflamasyonda başlatabilir.



• Orman yangınları da iklim değişikliği ile beraber artmış ve solunum yolu alerjilerinde artışa neden olmaya başlamıştır.

• Günümüzde göç de büyük bir sorun olup alerjik hastalıkların epidemiyolojisinde önemli rol oynama başlamıştır.

TANI, AYIRICI TANI VE KLİNİK

Dr. Mustafa Güleç

T. Miyata, T. Horiuchi / Allergology International 72 (2023) 375e384

HAÖ lokal bradikinin yapımı artışına bağlı olarak ortaya çıkardığı ve submukozal şişliklerdir. Japonyada tanısı olan hasta sayısı 450dir. Yüksek Molekül Ağırlıklı Kininojen (YMAK), plazma kallikreini(PK) tarafından parçalanınca oldukça vazoaaktif olan Bradikinin(BK) ortaya çıkar ve anjioödem tablosu oluşur. BK, kan damarlarını dilate eder ve hızlıca damar geçirgenliğini artırır, anjioödeme neden olur. Kallikrein Kinin Sistemi (KKS); YMAK, Prekallikrein(PRK) ve FXII'den oluşan kontak aktivasyon sistemini kapsar. Bu üç protein, endojen negatif yüklü yüzeylerde polifosfatları, nötrofil hücre dışı tuzaklarını, kollajeni ve dolaşımda ve endotel hücre yüzeyinde yanlış katlanmış proteinler) bir araya getirir. İki proteaz öncü zimogenleri FXII ve PRK karşılıklı birbirini yüzeyde aktive ederek FXIIa oluşur, ki intrinsek koagülasyon kaskadı başlar, FXI aktivasyonu oluşur. Aktive PK, YMAK'den sınırlı oranda proteoliz ile BK oluşturur. FXIIa ve PK kompleman Cr1 reseptörünü ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörünü sırasıyla aktive eder. Onun için kontakt aktivasyon sistemi, koagülasyon, kompleman, fibrinoliz, inflamasyon sistemlerinin aktivasyonunu içerir. C1 inhibitör (C1-inh), FXIIa ve PK etkili biçimde inhibe eder. Bu nedenle C1-inh eksikliğinde FXIIa ve PK invivo ortamda BK aşırı yapımına ve damar geçirgenliği artışına neden olur. BK ve damar geçirgenliği artışı tüm HAÖ tiplerinde görülür.

FXII; tek zincirli, 80 kd serin proteaz olup, 595 aa içerir. PK tarafından sınırlı proteoliz ile iki zincirli aktif proteaz FXIIa'ya dönüştürülür. FXIIa'nın N terminali ağır zinciri(353 aa) 6 ayrı domain yapısı ile negatif yüklü yüzeylere bağlanır/yapışır. Ağır zincirin çok sayıda N-terminali prolinden zengin bölge(PRR) olup normal C1-inh hastalarında çok sayıda genetik varyant içerir. N-terminalin hafif zinciri (243 aa) katalitik serin proteaz domainidir. YMAK ve DMAK ilk kez sığırdan saptanmış ve insanda da olduğu doğrulanmıştır. Her iki kininojen KNG1 geninin alternatif uzatma yöntemi ile sentezlenir. N-terminalindeki üç kristatin içeren domaini ve BK, her iki kininojen tarafından paylaşılırken, geri kalan C-terminal bölgesi aa leri tek parçadır. YMAK iki C-terminal bölgesi içerir. Bunlardan birisi histamin ve prolinden zengin olan pozitif yüklü bölge olup negatif yüklü yüzeylere yapışır. Diğeride PK ve FXIe yapışır. Bununla birlikte YMAK ile bağlı olan PK ve FXI kompleksi negatif yüklü yüzeylere, potitif yüklü YMAK domaini aracılığı ile bağlanır. FXII doğrudan negatif yüklü yüzeylere bağlanır. Bununla birlikte üç protein (FXII, PK, YMAK) kontak aktivasyon sisteminin aktivasyonunda önemli rol oynayan FXII ve YMAK'nin karşılıklı aktivasyonu için negatif yüklü yüzeylerde birleşir. Bu tek parçalı yapısal görünüm YMAK'de varken, DMAK'de yoktur.

Kontak Aktivasyon Sistemi:

İnvitro bulgular kontak aktivasyon sisteminin aktive olabilmesi için aktive iki zincirli proteazların plazmada olmaması gerektiği yönünde artmaktadır. Çalışmalar, tek zincirli FXII'nin düşük düzeyde ama sürekli olarak proteolitik aktivitesini gösterdiğini (1/3000 FXIIa oranıyla) ve PK'ı plazma kallikreinine dönüşümünü aktive ettiğini göstermiştir. Bu aktivasyonun negatif yüklü yüzeylerin polifosfatları ile sağlandığı gözlemlenmiştir. Serin proteaz öncül zimogeni olan tek zincirli PK YMAK parçalanmasında çok düşük oranda (1/1500 kallikrein oranı) ve FXII aktivasyonunda PK'e göre dört kat daha düşük etkisi vardır. Bu düşük intrinsek proteolitik aktivite karşılıklı olarak FXIIa ve prekallikrein negatif yüzeylerde aktive çift zincirli FXIIa ve PK üretirler. Bu sonuçla FXIIa, FXI'i aktive eder, trombin gelişimine ve fibrin formasyonuna öncülük eder. PK'nin YMAK'ı parçalaması ile BK oluşur BKR2 bağlanarak damar geçirgenliği artışı ortaya çıkar. Fibrinolitik enzim olan ürokinaz ve doku tipi plazminojen aktivatörleri intrinsek proteolitik aktivitenin tek zincirli zimogen formlarını elinde tutar.

Endojen Negatif Yüklü Yüzeyler:

Negatif yüklü yüzeyler endojen kontak sistem yoluyla BK yapımında anahtar rol oynar. Yüzeyler endojen kontak sistem açısından iki alt gruba ayrılır, endojen, eksojen. Eksojen yüzeyler; kaolin, cam ve ellagic asit klinik laboratuvarıda pıhtılaşma zamanı ölçümünde yüksek oranda kullanılır. Endojen yüzel oluşumu önemli bir süreçtir. Endojen yüzeyler kontak aktivasyon sistemindeki, polifosfat, heparin, nötrofil ekstrasellüler tuzaklarını, mikropartiküller, kollajen, yanlış katlanmış proteinler ve RNA'ı içerir.

Bu aktivatörler arasında polifosfat ve lineer fosfat ünitelerinden oluşan inorganik polimerler dikkat çekicidir. İki tip polifosfat vardır: uzun zincir yüzlerce veya binlerce fosfat grupları içerirken orta zincirde 60-100 fosfat grubu vardır. aktive trombosit ve mikroorganizmalardan salınan uzun zincirli polifosfatlar, pıhtılaşma yoluyla kontak aktivasyon sisteminin ve FXII'nin otoaktivasyonunun uyardığı BK yapımının tetiklenmesinde potent tetikleyici olarak rol alır. Aktive plateletlerden salınan orta zincirli polifosfatlar; PK- FXII aktivasyonunu, FXIIa- PRK aktivasyonunu, trombin-FXI aktivasyonunu ve FV aktivasyonunu hızlandırır. Orta zincirli polifosfat ayrıca doku faktör yolağı inhibitörünün ve fibrinolyze dirençli kalın fibrin tıkaçının antikoagulan aktivitesini bloke eder. Farelerde polifosfatların intravenöz infüzyonu, PK aktivasyonu yoluyla BK üreterek damar geçirgenliğini artırır ve sonuç olarak gelişen tromboz nedeniyle farelerin ölümü ile sonuçlanır. Bu durum polifosfatların HAÖ'ün başlangıcına katkı sağladığını gösterir. Polifosfatlar plazmada enzimatik olarak yıkılır ve yarılanma ömrü 1.5- 2 saat kadardır.

Endotel hücrelerindeki kontak aktivasyon sistemi:

Son çalışmalar, vasküler endotel hücrelerin yüzeyindeki FXII otoaktivasyonu ve FXII ile PK'in karşılıklı aktivasyonu için çekici bir model ortaya koymuştur. FXII, PK, ve YMAK; endotel hücreleri ile yüzeyde ekspresye edilen proteinler aracılığı ile bağlantı kurarlar. Endotel hücre yüzeyinde gC1qR, sitokeratin 1 (CK1), ürokinaz tip plazminojen aktivatörü reseptörlerine (uPAR) FXII ve YMAK bağlanır. gC1qR; mitokondri orijinli 33 Kd ağırlığında trimer yapısında bir proteindir. Ardından plateletler üzerinde saptanan bu reseptör; C1q'nun globüler domainine bağlanır. Bu proteinler, gC1qR- CK1 ve gC1qR- uPAR kompleksleri halinde FXII ve YMAK'e endotel hücresi yüzeyine bağlanır. FXII'nin N-terminal Fibronektin tip- II (FnII) domaini yüzeye bağlanmada kritik rol oynar. Solübl FXII'nin kapalı konformasyonunda, FnII, FXII aktivasyonu için bölünme bölgesini korur ve FXII'nin açık konformasyonunda yüzeye bağlanma ile yapılaşma bölgesi açığa çıkar. Geçenlerde, Zn²⁺ FXII kompleksi, FnII ve gC1qR üç boyutlu kristal yapısı çözülmüştür. gC1qR yüzeyinde negatif yüklü aa rezidüsüne sahiptir. Bu molekülün temel yapısal şeklinde gC1qR/YMAK/PK/FXII (molar oranı 6:2:2:1) dördümlü molekül kompleksi olduğu öne sürülmüştür. Bu kompleksin yapısı ayrıca çizilmiştir. Bu model ile kontak aktivasyon sistemin içerdiği proteaz zimogen aktivasyonu aydınlatılmıştır. Ardından üretilmiş BK, vasküler endotel yüzeyindeki BK2 reseptörüne bağlanır ve damar geçirgenliği artışı görülür.

Normal C1 inhibitörlü HAÖ hastasında saptanan genetik varyantlar:

6 gende saptanan 7 genetik mutasyon mevcuttur.

HAE type	Gene	Protein	Nucleotide change	Amino acid substitution	Function	Allele frequency in	Ref.
HAE-FXI	FXII	Coagulation factor XII	c.593C>A	p.Thr328Lys	Gain-of-function	1 out of 33,616 alleles in	13, 14
HAE-FXII	FXII	Coagulation factor XII	c.583C>G	p.Thr328Arg	Gain-of-function	not	15
HAE-FXII	FXII	Coagulation factor XII	c.2911, 10118+24delT2	p.Gly328, Gly328delinsArgSer Arg328Cly328ArgAlaArgPhe Arg328AlaCly328ArgIleLeuSerVal IleSerTrpCly328SerThr	Gain-of-function	not	15, 18
HAE-FXII	FXII	Coagulation factor XII	c.392, 369dup	p.Pro296, Pro313dup	(Gain-of-function)	not	16
HAE-FXII	FXII	Proteinase 3	c.388A>G	p.Lys330Cis	Gain-of-function	2 out of 128,844 alleles in	16
HAE-ANGPT1	ANGPT1	Angiotensinogen 1	c.353C>T	p.Ala119Ser	Loss-of-function	2 out of 128,844 alleles in	16
HAE-KNG1	KNG1	High and low molecular weight kininogen	c.1138T>A	p.Met378Gln	(Gain-of-function)	1 out of 28,992 alleles in	72
HAE-KNG1	KNG1	High and low molecular weight kininogen	c.3730C>C	p.Pro573Ala	(Gain-of-function)	not	73
HAE-MVDF	MVDF	Myofibrin	c.851C>T	p.Arg217Ser	Gain-of-function	1 out of 15,428 alleles in	74
HAE-HESSTB	HESSTB	Heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6	c.435A>T	p.Thr144Ser	Loss-of-function	not	76

HAÖ- F12:

En sık görülen normal C1 HAÖ genetik varyantı. FXII geninde dört patogenetik varyant saptanmıştır. p.Thr328Lys varyantı en sık görüleni olup diğerleri oldukça nadirdir. Bu dört varyant yüksek glikolize PRR bölgesinde lokalize olup, e Arg372-Val373 bölgesine bağlı olup FXII aktivasyonu sırasında PK tarafından parçalanır. Kadınlarda daha yoğun görülür (1/10). FXII'nin östrojene bağlı salınımı ile kadın dominansı açıklanır. Genetik geçisi otozomal dominanttır (incomplete trait). FXII p.Thr328Lys varyantı GOF (gain of function) FXII'yi parçalama gücü artarken plazmada FXII antijen düzeyini etkilemez. p.Thr328Lys varyantı 1/33616 allel oranında latin ve karışık amerikalılarda görülür. 21 Japon hastada FXII genindeki mutasyon saptanamamıştır. HAÖ-F12, p.Thr328Lys ve p.Thr328Arg varyantları birbirinin takipçisi olarak açıklanabilir. Trombin, FXIa ve Plazmin, FXII'yi Lys/Arg328 bölgesinden parçalar ve katlayarak çok kısa ağır zincir halinde düşük molekül ağırlıklı deltaFXII oluşturur. DeltaFXII intrensek olarak PRK'yı PK'ya dönüştürür. Ayrıca deltaFXII, uzun FXII molekülüne göre 15 kat daha hızlı ve yüksek oranda PK' parçalar ve aktive eder. Karşılıklı olarak birbirlerinin etkisini arttırıp çok miktarda BK oluşumuna neden olan PK ce deltaFII, aktivite kontrolü C1inh tarafından kısıtlanır.

Normal C1 İnhibitörlü Hereditör Anjioödem Hastasında

Tanı, Ayırıcı Tanı ve Klinik Bulgular

C1 inhibitör düzey ve fonksiyon bozukluğu dışında farklı genetik mutasyonlara bağlı ortaya çıkan çok nadir olan Hereditör Anjioödem (HAÖ) tipi, normal C1 inhibitörlü (HAÖnC1) HAÖ olarak adlandırılmaktadır.

Tüm HAÖ hastaları içinde %1'den azdır. Özellikle FXII gen mutasyonu olan alt grubunda kadın hastalar daha çok görülmektedir.

Tanı koyma aşamasında tüm HAÖ hastalarında olduğu gibi tıbbi öykü önemli yer tutmaktadır. Günlük pratikte öncelikle Tip I ve Tip II hastaları ön planda olacak şekilde tetkikler planlanmaktadır. C1 inh. düzey ve fonksiyonunda patoloji saptanamayan hastalarda HAÖnC1'e yönelik tetkikler planlanmaktadır. İzole anjioödemi olan hastada aile üyküsü varsa genetik testlerin yapılması gereklidir. Genetik mutasyon alt grupları aşağıda özetlenecektir.

HAÖnC1 hastalarında anjioödem daha çok baş boyun bölgesini tutma eğilimindedir. En çok yüz ve dudaklarda reaksiyon gözlenmektedir. Karın ağrısı atakları diğer HAÖ tiplerine benzer orandadır. Semptom görülme ortalama yaşı 20 (1-65) olarak saptanmıştır. Kadınlarda daha baskın olarak FXII gen mutasyonu alt grubu gözlenmektedir.

Oral Kontraseptif(OKS) kullanımı, mensturasyon, gebelik, Hormon Replasman Tedavisi(HRT) gibi durumlar hem atak tetikleyici hem de klinik bulguların daha şiddetli olmasına neden olmaktadır. Anjiotensin Converting Enzim(ACE) inhibitörü kullanımı, travma, emasyonel stres, araya giren hastalıklar da atak tetikleyici olarak sayılabilir.

HAÖnC1 ayırıcı tanısında; izole histaminerjik anjiödem, diğer HAÖ tipleri, ACE inhibitörü kullanımına bağlı anjiödem, karın ağrısı yönünden akut karın tabloları göz önünde bulundurulmalıdır.

İki yüz yetmiş yedi kadın hastanın olduğu FXII gen mutasyonu olan bir seride 252 (%91) hastada östrojen etkisi görülürken, 25(%9) hastada etkisi görülmemiştir. Bir başka seride OKS kullanımı %90 oranında atak tetikleyici olarak ortaya konmuştur. 58 kadın hastanın 92 gebeliğinde; 43 hastada atak artışı, 42 hastanın ataklarına etkisi yok, 7 hastada ataklarda azalma olmuştur. Gebelik etkisi hastadan hastaya değişmektedir.

Dörtüyz kirt altı hastanın olduğu bir başka seride; larinks ödemi 2 hastada görülmüştür (1/225). Aynı seride 17 hastada atak sonrasında ödemin olduğu bölgede kanama, morarma berelenme görülmüştür. Eritema Marginatum saptanmamıştır. Prodromal belirti olarak; beklenmedik yorgunluk, göğüste sıkışma hissi ve çarpıntı bazı hastalarda ifade edilmiştir.

Atak sıklığı çok seyrek(ay/yıl)- her gün atak sıklığı arasında değişmektedir. İlk atak 67 yaşında görülen hasta vardır. 64 yaşından 78 yaşına kadar 1000 atak yaşayan hasta da literatürde yer alır.

HAÖnC1 hastalarında saptanan gen mutasyonları

1- FXII gen mutasyonu: FXII bir serin proteaz olup negatif yüklü yüzeylere temas ederek aktive olmakta ve prekallikreinden plazma kallikreini dönüşümünü sağlayıp, aktive etmektedir. Saptanan mutasyonlarda FXII'nin negatif yüklü yüzeylere bağlanmasında sorun olduğu, aktivasyonu düzgün yapamadığını ortaya koymaktadır.

2- ANGPT1: Anjiopoetin 1, multimer yapısında olup mutant tipinin bağlanma kapasitesi düşmekte, VEGF ve BK aracılığı ile vasküler permeabilitede artış ve ardından anjiödem görülmektedir.

3- PLG: Plazminojen molekülündeki mutasyon proteinde yapısal değişiklik oluşturmakta, yüzeye yapışma afinitesini arttırmakta, böylelikle PLG aktivatörü olan tPA ve uPA'ya erişim oranı artmaktadır. Bu durumu takip eden fibrinolitik sistem aktivasyonu izlemekte, sonuç olarak BK yapımında aşırı artış olmaktadır. Ayrıca PLG'deki mutasyonların, PK ve FXII'den bağımsız olarak BK üretiminin artmasına yol açabileceği ve bunun, kininojenlerin (YMAK dahil) mutasyona uğramış PLG tarafından doğrudan bölünmesi yoluyla gerçekleştiği rapor edilmiştir.

4- KNG1: Kininojen 1 gen mutasyonunun BK N-terminalinde yıkımını etkilediği, oluşan yeni molekülün ACE ve aminopeptidaz enzimlerince yıkılamadığı, BK'nin yarı ömrünün uzadığı ve aktivitesinin arttığı öne sürülmüştür.

5- MYOF: Myoferlin, VEGFR-2 düzeyinde VEGF'nin aktivitesini düzelenmediği bilinmektedir. VEGF gen mutasyonu ile VEGF'ye bağlı hücre içi sinyal iletim kaskadında artış olmakta, VEGFR-2 ile bağlanma oranında artış görülmekte ve sonuç olarak lokal hücre damar geçirgenliği artmaktadır.

6- HS3ST6: Heperan sülfat glukozamin 3- O- sülfotransferaz-6 gen mutasyonu ile Syn2 O sülfasyonunun son basamağı gerçekleşmez ve YMAK'nin endotel yüzeyine bağlanması, endositoz yolu ile hücre içine alınması yapılamaz. YMAK başka alternatif bağlantı yollarını dener endositoz olmadığı için PK tarafından daha fazla yıkıma uğrar, BK üretiminde aşırı artış ortaya çıkar. Sonuç olarak anjiödem görülür.

HAÖnC1 alt grubu; hekim ve hastalarda farkındalığın artmasıyla, gerekli laboratuvar testlerinin yaygınlaşması ile tanı ve tedavi konusunda ilerleme kaydedilecektir.

TELETIP: PANDEMİDEN ALERJİYE MİRAS KALANLAR: DERİ VE BESİN ALERJİLERİ İZLEM VE TEDAVİSİNDEKİ YERİ

Doç Dr. Serkan Filiz

Tele-tıp, sağlık hizmetlerine daha iyi erişim sağlayan ve daha uygun maliyetli bir yenileşimdir (inovasyon). COVID-19 pandemisinin bir sonucu olarak alerji ve immünoloji kliniklerinin günlük uygulamasının ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Çeşitli uzaktan bakım sağlama odaklı destek modelleri geliştirilmiştir (örneğin, evde gıda tanıtımı protokolleri, eğitici ve destekleyici videolar, yazılı yönergeler, çevrimiçi sohbetler ve 24 saatlik yardım hatları). Tüketici talebi, sürekli teknolojik ilerlemeler, davranışsal ve demografik trendler temel alındığında, muhtemelen pandemi sonrası ve gelecekte alerji kliniğinde tele-tıp kullanımının sürdürüleceği söylenebilir. Alerjik hastalıkların tele-tıp, uzaktan teşhis ve tedavi danışmanlığı, alerjenlerin izlenmesi, alerji testlerinin değerlendirilmesi ve hastaların eğitilmesi için kullanılabilir.

Besin Alerjilerinde Tele-tıp Kullanımı

Besin alerjisinde tele-sağlık inovasyonu hızla gelişmektedir. Besin alerjisinde en umut verici tele-sağlık yeniliklerinden bazıları şunlardır:

Giyilebilir cihazlar: Akıllı saatler ve fitness takipçileri gibi giyilebilir cihazlar, hastaların hayati belirtilerini ve kalp hızı, solunum hızı ve uyku kalitesi gibi diğer sağlık verilerini izlemek için kullanılabilir. Bu veriler, alerji uzmanları tarafından hastaların besin alerjisi semptomlarını uzaktan izlemek ve potansiyel tetikleyicileri tanımlamak için kullanılabilir.

Mobil uygulamalar: Mobil uygulamalar, hastalara eğitim kaynakları, besin alerjisi yönetimi araçları ve tele-tıp hizmetlerine erişim sağlamak için kullanılabilir. Örneğin, bazı mobil uygulamalar hastaların yiyecek alımını takip etmelerine, potansiyel alerjenleri tanımlamalarına ve uzaktan konsültasyon için alerji uzmanlarıyla bağlantı kurmalarına olanak tanır.

Yapay zeka (AI): AI, besin alerjisini teşhis ve yönetmek için yeni araçlar ve algoritmalar geliştirmek için kullanılmaktadır. Örneğin, AI destekli algoritmalar, hastaların elektronik sağlık kayıtlarını ve yiyecek günlüklerini analiz ederek potansiyel besin alerjilerini tanımlamak için kullanılabilir. AI ayrıca hastalar için kişiselleştirilmiş besin alerjisi yönetim planları geliştirmek için de kullanılabilir.

Besin alerjisinde oral immünoterapi doz artırma protokolü için hibrid (yüzyüze/telesaglık) programlar mevcuttur. İlk değerlendirme yüz yüze sonraki takiplerde doz arttırmalar sanal olarak gerçekleştirilebilir.

FDA onaylı fındık immünoterapi ürünleri ile doz artışları için standart önerilerin tümünün yüzyüze yapılmış olması gerektiğini belirtmesine rağmen, teletıp aracılığıyla gerçekleştirilen 130 oral immünoterapi doz artışının retrospektif bir gözden geçirmesinde sadece beş advers reaksiyon bildirildi, bunların hiçbiri epinefrin gerektirmemiştir.

Deri Alerjilerinde Tele-tıp Kullanımı

Tele-dermatoloji, cilt hastalıklarının teşhisi ve tedavisi için uygun bir yöntem olabilir. Mobil uygulamalar, teşhis doğrulandıktan sonra, uygulamalar, şikayetlerin ve diğer semptomların izlenmesi, hasta öz-yönetiminin desteklenmesi, profesyonel-hasta iletişiminin kolaylaştırılması, uzaktan tıp ve akran destek veya araştırma için kullanışlı olabilir. Hastalık hakkında bilgi içeren, çocuklar için eğlenceli bilgiler, tedavi, hastalıkla yaşama, videolar ve

hasta hikayeleri içeren uygulamalar, hastalarda öz-yönetimi destekleyebilir. Hasta portal uygulamaları, hastaların tıbbi dosyalarını görüntülemelerine, e-konsültasyonlar göndermelerine ve e-tekrar reçete taleplerinde bulunmalarına olanak tanır, bu da hasta-doktor iletişimini kolaylaştırabilir. Bu aynı zamanda hasta ve sağlık profesyonelleri arasında fotoğraf paylaşmak için kullanılan uygulamalar tarafından da desteklenebilir, ayrıca tele-dermatoloji için doktorlar arasında da kullanılabilir.

Alerjik Cilt Hastalıklarında Mobil Teknoloji Uygulamaları

- Akıllı sağlık uygulamaları (mHealth), semptomların izlemine, tedavi düzenine bağlılığın teşvik edilmesine olanak sağlayarak doktor-hasta iletişimini kolaylaştırır.
- Apple Store veya Google Play'den mobil cihazlara indirilebilir, bazıları ücretsizdir
- Hastalığın şiddetini ve yayılmasını bir günlük tutarak ve ilaç kullanımını kaydeden uygulamalar [(örneğin, **"Egzama Yöneticisi", Atopik Dermatit Hastası Odaklı Skoru (PO-Scorad)**]
- Akıllı saatlerde çalışabilen ve hastanın gece kaşıntısını (örneğin, **"Kaşıntı Takipçisi"**) ve uyku kalitesini (örneğin, **"Fitbit uyku takipçisi"**) kaydedebilen uygulamalar, semptomların daha objektif bir değerlendirmesine ve uyku üzerindeki etkilerinin izlenmesine olanak verir.

Her şeyin dijitalleştiği bir dünyada, sağlık hizmeti de bir istisna değildir. Alerji tedavisi için tele sağlık platformları sadece geçici bir trend değil; sağlık hizmetini herkes için erişilebilir, uygun fiyatlı ve verimli hale getirmede önemli bir adımdır. Artan kronik hastalıklar prevalansı, iyileştirilmiş internet ve mobil erişim, sağlık hizmetlerine erişimin az olduğu bölgelerdeki artan talep ve tele-tıp'ın maliyet etkinliği bağlı olarak teletıpa eğilim artacaktır. Teknoloji geliştikçe, bu platformların daha fazla hizmet sunmasını ve tıbbi bakıma yaklaşımımızda devrim yaratmasını bekleyebiliriz.

TELETIP: RİNİT İZLEM VE TEDAVİSİNDE YERİ

Dr. Ahmet Türkeli

Teletıp, yeni bir terim olmamakla beraber özellikle COVID-19 pandemisi sonrası daha fazla konuşulan, önerilen, tartışılan güncel bir kavram oldu. "Tıp" sözcüğü hastalıkları iyileştirmek, hafifletmek veya önlemek amacıyla başvuru teknik ve bilimsel çalışmaların tümü şeklinde tanımlanırken "tele" ön eki ise bu çalışmaların telekomünikasyon teknolojileri aracılığı ile uzaktan gerçekleştirildiği anlamını katar. Teletıp ise telekomünikasyon araçlarının yüz yüze gerçekleşemeyecek mesafeler de klinik tanı, izlem ve tedavi için kullanılması anlamını taşır.

Teletıp/Telesağlık terimlerinin tanımı için dört unsur önemlidir.

1. Klinik destek sağlamak
2. Coğrafi engelleri aşmak, aynı fiziksel ortamda olmayan kullanıcıları birbirine bağlamak
3. Çeşitli bilgi ve iletişim teknoloji türlerinin kullanımı
4. Sağlık sonuçlarını iyileştirmeyi hedefler

Teletıp, bilgi iletiminin zamanlamasına ve ilgili bireyler arasındaki etkileşime dayalı olarak değişik şekillerde kullanılabilir.

1. Gerçek zamanlı/eşzamanlı olarak da bilinen Senkron Teletıp (Sanal ziyaretler): Bir hasta ile bir sağlık uzmanı arasındaki video, telefon veya canlı sohbet yoluyla yapılan etkileşimlerdir. İlgili tüm tarafların aynı anda bulunmasını gerektirir.

2. Asenkron Teletıp: Daha sonra bir konsültasyon, teşhis veya tedavi planını gözden geçirmek ve sunmak için bir hastanın kişisel sağlık verilerini, hastalıkla ilgili bulgu, tetkik ve görüntülerini bir sağlık hizmeti sağlayıcısına iletmek için eş zamansız çevrimiçi veya mobil uygulamaları kapsar.

3. Uzaktan Hasta İzleme: Bir hastadan kişisel sağlık verilerinin, hastane veya klinik ofis dışındaki bir yerden, sağlık hizmeti sağlayıcısına veya genişletilmiş bakım ekibine toplanması, iletilmesi, değerlendirilmesi sürecidir. Akıllı telefonlar ve mobil uygulamalar gibi kişisel sağlık teknolojilerinin kullanımı ile örneklenebilir.

4. Teknoloji Destekli Yöntemler: Hekimden hekime danışma, hasta eğitimi, veri aktarımı ve yorumlama, dijital teşhis ve dijital terapötikler ile örneklenebilir.

Günümüzde bir çoğumuzun yanından ayırmadığı akıllı cihazlar sayesinde uzaktan sağlık ve uzaktan tıp uygulamaları günlük hayatın parçası haline gelmiş durumdadır.

Çeşitli alerji ve immünoloji dernekleri, hasta bakımını iyileştirmek ve alerjik hastalıklar konusunda farkındalık yaratmak amacıyla sosyal medyayı (facebook, twitter, bloglar ve youTube videoları) aktif olarak kullanmaktadır.

Akıllı cihazlar ve internet tabanlı uygulamalar alerjik rinitte bir süredir kullanılmaktadır. Hastaların tedaviye uyumunu artırmak için geliştirilen stratejiler, alerjik rinit ve astımın büyük sağlık ve ekonomik yükünü azaltmada esastır. Alerjik rinit de teletıp kullanımının olanakları, maliyet etkinliğini, güvenliği ve perspektiflerini araştıran kontrollü çalışmalar astıma göre daha az çalışılmıştır. 2010-2015 yılları arasında astım ve alerjik rinitte mobil sağlık teknolojilerinin kullanıldığı 22 kontrollü çalışmadan sadece bir tanesi alerjik rinit üzerine yapılmış olup, normal bakım ile yönetilenlere göre telemonitoring yapılan hastalarda tedaviye uyumda bir iyileşme olduğu görülmüştür.

Alerjik multimorbiditelerin (rinit, konjonktivit ve astım) kontrolünün izlenmesinde bazı m-sağlık uygulamalar kullanılmaktadır. Bir çalışmada Apple App ve Google Play mağazalarında, alerjik rinitli hastaların kendi kendine yönetimi için 21 uygulama belirlenmiş, bunlardan altısı 100,000'den fazla indirilmiş olduğu görülmüştür. Örneğin, Allergymonitor, semptomların ve ilaç alımının izlenmesine olanak tanır, ardından bu bilgiler yerel polen konsantrasyonlarıyla eşleştirilir. Rinokonjonktivit total semptom skoru, astım skoru, yaşam kalitesi ve görsel analog skorları hastaların alerjik, nazal, oküler semptomlarını, iş ve ilaç kullanım durumlarını kaydetmelerine ve poliklinik başvurularında doktorları ile paylaşımlarına olanak sağlar. MASK (Mobile Airways Sentinel Network) MASK-Air ise başlangıçta Allergy Diary olarak adlandırılmış olup burun, göz ve astım semptomları, işte bozulma ve genel değerlendirme için bir görsel analog ölçek kullanır. Özellikle, eş zamanlı ilaç kullanımı ve ilaç şemalarındaki değişiklikler, semptomların daha yüksek olduğu haftalarda yaygın görünmektedir, bu da daha zayıf bir rinit kontrolünü işaret etmektedir. Bu bulgular, hastaların rehber önerilerine dayanmak yerine semptomların şiddetine göre kendilerini tedavi ettikleri hipotezini güçlendirmektedir. Bu gözlemler alerjik rinitin etkin bir şekilde yönetimi için şimdi ve gelecekte mobil teknoloji kullanılarak, hasta davranışları hakkında daha fazla bilgi edinilebilecektir. Ancak mevcut uygulamaların az bir kısmının bilimsel kanıtlara sahip olduğunu da bilmemiz önemlidir.

M-sağlık uygulamaları arasında AR için risk faktörleri olan alerjen maruziyeti, iklim ve hava kirliliği hakkında bilgi veren uygulamalar da önemlidir. Polen alerjisi olan hastalar için doğru ve güvenilir polen analizi, alerjenden korunma, immünoterapi kararına, semptom kontrolüne ve yaşam kalitesinin artmasına yardımcı olacaktır.

Rinit ağır bir hastalık olmamakla birlikte yaşam kalitesini ciddi oranda etkilemektedir. Henüz herhangi bir uygulama resmi olarak onaylanmış olmasa da alerjik rinitin teletıp yoluyla izlenmesi ve tedavisi, bireylerin semptomlarını daha iyi takip etmelerine ve hastaların yönetim davranışı ile ilgili veri toplama ve geri bildirim almalarına ve sağlık profesyonelleriyle etkili iletişim kurmalarına fırsat sağlar. Ancak, her hastanın farklıdır ve tedavi planlarının bireysel ihtiyaçlara göre uyarlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Alerjik Rinitte Mobil Sağlık Uygulamaları, Sosyal Medya Kullanımı ve Teletıp. Alerjik Rinit Tanı ve Tedavi Rehberi 2022. Ed: Demirel YS, Kalpaklıoğlu AF. Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri, 2022; S.144-147.
2. Alkan A, Mirici NA. COVID-19 pandemisinde tele-medicine. Covid-19 pandemisinden öğrendiklerimiz,gelecek öngörüler ve yarının planlaması. Ed: Ak G, Yılmaz Ü. Ankara: TÜSAD, 2020. S.241-246
3. Göğüs Hastalıkları ve E-Sağlık Uzlaşısı Raporu. Ed: Alpaydın AÖ, Candemir İ. Ankara. Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri, 2023
4. Huang X, Matricardi PM. Allergy and Asthma Care in the Mobile Phone Era. Clin Rev Allergy Immunol. 2019 Apr;56(2):161-173.
5. Matricardi PM et al. The role of mobile health technologies in allergy care: An EAACI position paper. Allergy. 2020 Feb;75(2):259-272.
6. Sousa-Pinto B, et al. Consistent trajectories of rhinitis control and treatment in 16,177 weeks: The MASK-air® longitudinal study. Allergy. 2023 Apr;78(4):968-983.
7. Antó A, et al Automatic market research of mobile health apps for the self-management of allergic rhinitis. Clin Exp Allergy. 2022 Oct;52(10):1195-1207.
8. Tripodi S, et al. Digital technologies for an improved management of respiratory allergic diseases: 10 years of clinical studies using an online platform for patients and physicians. Ital J Pediatr. 2020 Jul 25;46(1):105.
9. Bousquet J, et al. Mobile Technology in Allergic Rhinitis: Evolution in Management or Revolution in Health and Care? J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 Nov-Dec;7(8):2511-2523.

DRESS' DE KLİNİK SKORLAMA YÖNTEMLERİ VE İMMÜN AKTİVASYONA BAĞLI SENDROMLAR (IRIS VE HLH)

Prof. Dr. Emine Vezir

İlac ilişkili eozinofili ve sistemik semptomlar (DRESS) sendromu; ateş, deri döküntüleri, lenfadenopati ve organ tutulumları ile karakterize ağır ilac aşırı duyarlılık reaksiyonudur. DRESS'in gerçek görülme sıklığı bilinmemektedir. Çünkü ilacın türüne ve her hastanın bağışıklık durumuna bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Ayrıca birçok vakanın teşhis edilememesi ve tedavi edilememesi buna neden olabilir. Genel popülasyonda tahmini insidansı, ilaca maruz kalan 10.000 kişi başına 1 vakadan fazladır (*Shiohara T, 2016*). Uygulanan tedaviye rağmen DRESS'te ölüm oranı %3,8 ila %10 arasında değişmektedir (*Hiransuthikul A, 2016; Chen Y-C, 2010*). Etiyolojide en sık sorumlu ilaçlar aromatik antikonvülzanlar, sülfonamidler, sülfonlar, beta laktam antibiyotikler, vankomisin ve allopurinoldür (*Calle A-M, 2023*).

DRESS'in kesin mekanizması belirlenmemiş olsa da patofizyolojisinde 3 temel bileşen ele alınmıştır. HLA ilişkili genetik duyarlılık, ilaçların metabolik yollarındaki değişiklik ve HHV-6'nın reaktivasyonudur. Aromatik antikonvülzanlar hepatik sitokrom P450 (CYP) enzimleri tarafından metabolize edilir (*Kuyucu S, 2018*). Epoksit hidroksilaz veya glutatyon transferaz'ın aracılık ettiği detoksifikasyon fonksiyonundaki bir kusur, reaktif oksijen metabolitlerinin üretimine yol açabilir. Oluşan hücrel toksisite, T lenfositleri uyarabilen, immün reaksiyonu tetikleyebilen alarm sinyalleri üretir (*Wolkenstein P, 1995; Shear NH, 1988*). HHV-6 T lenfositlerde ve monositlerde latent olarak bulunur. İmmünsupresyon sırasında reaktif olabilir. Primer reaksiyon 6-15 aylık civarı damlacık yoluyla edinilir. Genellikle asemptomatiktir. Ateş, gastrointestinal sistem yakınmaları, solunum semptomları, nöbet gibi semptomlar %20 oranında görülebilir. DRESS süresince HHV-6 viral reaktivasyonu, HHV-6 ya karşı artan IgG ve viral genetik materyalin tanımlanması yoluyla gösterilmiştir (*Agut H, 2015*). İlacı yönelik immün yanıtın viral reaktivasyona yol açtığı düşünülmektedir. Bu durum DRESS'in klinik belirtilerinin çoğunu açıklayabilir (*Camous X, 2012*). İlacın uygulanması ile DRESS sendrom belirtilerinin ortaya çıkması arasında uzun bir latent periyodu vardır. Bu sürenin viral replikasyonun yeniden aktive edilmesi ve güçlendirilmesi için gerekli olan süre olarak düşünülmektedir. Bazı ilaçlar histon deasetilazları inhibe ederek viral DNA transkripsiyonu yoluyla virüs reaktivasyonunu sağlamaktadır (*Camous X, 2012*). DRESS ilişkili ilaçların çoğu immünmodulator özelliindedir. Bu ilaçların uzun süre uygulanması viral reaktivasyonu destekleyen immünsupresif etki yaratmaktadır. Antikonvülzanların geçici hipogamaglobulinemi durumu yaparak bunu sağladığı düşünülmektedir (*Aihara Y, 2003; Boccara V 2014*). Aktive T lenfositleri TNF-a, IL-6, IFN-g gibi proinflamatuvar sitokinler üretir. Bu sitokinler DRESS ile ilişkili genel inflamasyon ve organ yetmezliği durumundan sorumludurlar. Ek olarak bu sitokinler, hastalığın akut fazında (0-11 gün) HHV-6 enfeksiyonuna duyarlı olan Treg popülasyonunun genişlemesini destekler. Bu genişleme viral reaktivasyondan sonra DRESS'te gözlemlenen immün yanıtı sonuçta katkıda bulunan değiştirilmiş bir Treg fonksiyonuna yol açar. Ayrıca hastalığın subakut evresinde (11-36 gün), IL-6 tarafından indüklenen Treg hücrelerinin, Treg'den TH17 yanıtına geçişe katkıda bulunabileceği ve bunun da inflamasyonu teşvik eden bu hücrelerin aracılık ettiği bir yanıtı indüklediği görülmektedir (*Shiohara T, 2019*).

DRESS tanısı için kriterler		
RegiSCAR çalışma grubu	Japon uzlaşısı grubu	Bocquet ve ark.
DRESS tanısı için üç veya daha fazla Asterix() kriteri gereklidir*	Tipik DRESS (yedi kriterin tamamının bulunması); atipik DRESS (lenfadenopati ve HHV-6 reaktivasyonu haricinde tüm kriterlerin bulunması)	DRESS, 1 ve 2 ve 3'ün varlığı ile teyit edilir
1. Hastaneye Yatış	1. İlaç başladıktan sonra 3 haftadan sonra gelişen makülopapüller döküntü	1. Cilt reaksiyonu
2. İlgili ilaç reaksiyonu şüphesi	2. İlaç kesildikten sonra 2 haftadan fazla süren klinik belirtiler	2. 2 cm'den büyük adenopatiler veya hepatit (karaciğer transaminazları normal üst limitin 2 katı veya interstisyel nefrit veya interstisyel pnömoni veya kardit)
3. Akut döküntü*	3. 38 °C'nin üzerinde ateş	3. Hematolojik anormallikler
4. 38 °C'nin üzerinde ateş*	4. Lenfadenopati	Lökositlerin laboratuvar sınırlarının üzerinde olması (Lökosit sayısı > 11 × 10 ⁹ /L), Eozinofili >1.5 × 10 ⁹ /L veya atipik lenfositler
5. En az iki bölgeyi içeren büyümüş lenf nodları*	5. ALT >100 U/l veya diğer iç organ tutulumu	Eozinofillerin laboratuvar sınırlarının üzerinde olması (yüzde veya mutlak sayı)
6. En az bir iç organın tutulumu*	6. HHV-6 reaktivasyonu	
7. Kan sayımı anormallikleri*	7. Lökositlerde anormallik (en az bir) - Lymphocytes laboratuvar sınırlarının üzerinde, Lökosit sayısı > 11 × 10 ⁹ /L, Eozinofili >1.5 × 10 ⁹ /L veya atipik lenfositler	

RegiSCAR skora sistemi			
Özellikler	Hayır	Evet	Bilinmiyor
Ateş > 38.5 °C	-1	0	-1
Büyümüş lenf nodları (> 2 bölge, > 1 cm)	0	1	0
Atipik lenfositler	0	1	0
Eozinofili			
- 700–1499 veya %10–19	0	1	
- >1500 veya > %20		2	

Cilt döküntüsü			
Yüzey > %50	0	1	
En az 2; ödem, infiltrasyon, purpura, pul	-1	1	
DRESS'i düşündüren biyopsi	-1	0	
İç organ tutulumu			
Bir tanesi	0	1	0
İki veya daha fazlası		2	
Belirtilerin 15 günden fazla devam etmesi	-1	0	-1
Alternatif tanıyı dışlamak için ≥ 3 biyokimyasal parametre negatifliği	0	1	0

DRESS, Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla İlaç Reaksiyonu'nu ifade eder. Bu skora sistemi, belirli klinik ve laboratuvar özelliklerini değerlendirerek hastaları olası, muhtemel veya kesin DRESS kategorilerine ayırmayı amaçlar. Skorlama, her özelliğe pozitif veya negatif puanlar atayarak belirli bir eşik değeri üzerinden tanı koymayı hedefler.

Bu sistem, şüpheli DRESS (Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla İlaç Reaksiyonu) vakalarını belirli bir skora üzerinden sınıflandırır. İşte bu sınıflandırma:

- **Definite (kesin) DRESS:** Skor 6 ve üstü olan vakalar.
- **Probable (muhtemel) DRESS:** Skor 4 ve 5 olan vakalar.
- **Possible (olası) DRESS:** Skor 2 ve 3 olan vakalar.
- **No DRESS (DRESS değil):** Skor 2'nin altında olan vakalar.

Bu sınıflandırma, hastaların belirli klinik ve laboratuvar özelliklerine dayanarak DRESS tanısı alıp almadıklarını belirlemede kullanılır. Örneğin, daha yüksek skorlar kesin DRESS'i, orta seviye skorlar muhtemel DRESS'i ve daha düşük skorlar olası DRESS'i veya hiç DRESS olmadığını gösterebilir.

İmmün yeniden yapılanma inflamatuvar sendromu (IRIS); İmmün sistemin iyileşmesinden önce mevcut olan ilaçlar veya patojenik mikroorganizmalar dahil olmak üzere antijenlerin neden olduğu inflamatuvar bozukluklar veya halihazırda mevcut olan bir inflamatuvar bozukluğun alevlenmesi olarak tanımlanır (**Sueki H, 2022**). Bu kavram en iyi HIV enfeksiyonlu hastalarda tanımlanmıştır. HIV enfeksiyonu ile immün yetmezlik gelişmiş olan hastalarda anti retroviral tedaviler başlanmasından sonra hastanın immün sistemi restore olmakta ve bunun sonucunda halihazırda meydana gelen enfeksiyöz hastalıkları hızlı bir şekilde alevlenmekte veya latent virüslerin, mikobakterilerin, mantarların ve diğer patojenik mikroorganizmaların neden olduğu yeni enfeksiyon hastalıkları meydana gelmektedir (**Shelburne SA, 2002**). Normalde immün sistem iyileştiğinde enfeksiyonu ortadan kaldırmak için patojenik mikroorganizmalara karşı uygun bir immün yanıtı etkinleştirir. Ancak IRIS durumunda normal dokuları yok eden aşırı ve şiddetli immün yanıt ortaya çıkar ve bu durum ciddi ve geri dönüşü olmayan sonuçlara yol açar. Hedef antijenler patojenik mikroorganizmalarla sınırlı olmayabilir, kendi antijenlerini de içererek otoimmün hastalığın gelişmesine neden olabilir (**Shelburne SA, 2002**). Son yıllarda HIV enfeksiyonuna ilişkin farkındalığın artması, erken teşhis ve tedaviye olanak sağlamıştır. Bu gibi durumlarda anti retroviral tedavi HIV'li hastalarda immün yetmezlik ortaya çıkmadan uygulandığından, tipik IRIS vakalarının sayısı azalmaktadır. Bunun yerine kortikosteroidler gibi geleneksel immün baskılayıcılara ek olarak, moleküler hedefli ajanlar ve bazı immün fonksiyonları hedef alan kontrol noktası inhibitörleri gibi yeni immünomodulatorlerin kullanım fırsatları artmaktadır. Tüm bu HIV negatif immün sistemi sekerde baskılanmış hastalarda immün sistemin restorasyonu sonrasında meydana gelen IRIS tablosu non-HIV IRIS

olarak adlandırılmıştır (*Sueki H, 2018*). Non-HIV IRIS'in altında yatan primer durumlar; kollojen ve otoimmün hastalık gibi ciddi hastalıklar, immünsupresif ilaçların kullanıldığı, ilaca bağlı aşırı duyarlılık sendromu DIHS/DRESS gibi ağır ilaç erupsiyonları, kortikosteroidler dahil olmak üzere moleküler hedefli ilaçlar ve antikolarlar, malign ileri evre tümörleri, hemilelidir. Non-HIV IRIS'e yol açan tetikleyiciler arasında kortikosteroidlerin ve immün sistemi baskılayan ilaçların, özellikle de anti TNF-a antikolarlarının kesilmesi ve etkinliğinin azaltılması, immün kontrol noktası inhibitörlerinin kullanımı ve doğum yer alır. Hedef antijenler bilinmemekle birlikte latent patojenik mikroorganizmalar ve ilaçlar gibi yabancı antijenleri ve kendi antijenlerini içerebilir. Ayrıca non-HIV IRIS olarak gelişen durumlar ağırlıklı olarak enfeksiyöz hastalıklardır. Ancak aynı zamanda tip 1 DM, otoimmün troidit gibi otoimmün hastalıkları ve SJS ve TEN gibi ciddi ilaç döküntülerini de içerir (*Sueki H, 2018*).

Antijen tanıma mekanizması ve IRIS ile ilaç alerjilerinin yeni sınıflandırması: ilaç alerjisinin mekanizması genetik olarak **haptan hipotezi** ile açıklanmaktadır. Bu hipotez düşük molekül ağırlıklı ilaçların antijen sunan hücreler tarafından antijen olarak tanınan peptidlere bağlandığını ve daha sonra sensitizasyon ve indüksiyon süreci yoluyla spesifik olarak bir ilaç-antijen geliştirdiklerini belirtmektedir (*Pichler WJ, 2003*). Bununla birlikte ilacın T hücresi reseptörlerine ve insan lökosit antijenine (HLA) gevşek bir şekilde bağlandığı ve T hücrelerini sensitizasyon olmadan yani **immünolojik hafıza** yoluyla doğrudan aktive edebildiği gösterilmiştir. Bu kavrama farmakolojik etkileşim (pi) kavramı adı verilmiştir (*Pichler WJ, 2015*). P-i konseptine göre ilaç alerjisinin gelişmesinin IRIS gibi immün dalgalanmalardan etkilendiği düşünülmektedir. Nispeten uzun bir süre uygulandıktan sonra bile ilaç erupsiyonu geliştirmeyen ilaçlar immün fonksiyon yeniden sağlandığında T hücrelerini aktive ederek ilaç erupsiyonu geliştirebilir. Bu nedenle ilaç erupsiyonunun bir **IRIS prototipi** olarak gerçekleştiği kabul edilir. Ayrıca ilaç alerjisinin gelişimindeki bir diğer mekanizma, ilacın antijen sunan hücrelerin HLA'sına bağlanarak T hücrelerini aktive eden peptid yapısını değiştirdiği "değişmiş peptid repertuarı hipotezi"dir (*Yun j Cai F, 2016*).

Non-HIV IRIS olarak ilaca bağlı aşırı duyarlılık sendromu: DIHS/DRESS; döküntü, ateş, LAP, karaciğer hasarının yanı sıra çeşitli organlarda hasara neden olan ağır bir ilaç reaksiyonudur. DIHS/DRESS başlangıcından sonraki 2 ay içinde fulminan tip 1 DM geliştirmeye eğilimliyken, başlangıcından sonraki 6 ay içinde CMV reaktivasyonu, CMV enfeksiyonu ve pnömosistis jiroveci'nin neden olduğu pnömoni gibi enfeksiyöz hastalıklara neden olabilir. Ayrıca DIHS/DRESS'in başlangıcından sonraki 3 yıl içinde troid hastalığı, saç dökülmesi, vitiligo vulgaris, SLE, sistemik skleroz, otoimmün hepatit gibi otoimmün hastalıklar zamanla gelişebilir. Poliglandüler otoimmün sendrom DIHS/DRESS'in başlangıcından sonraki 10 yıl içinde ortaya çıkabilir (*Kano Y, 2015*).

DIHS/DRESS'in patofizyolojisi, suçlu ilacın uzun süreli oral uygulanmasının neden olduğu immünsupresif durumdan bağışıklığın geri kazanılmasıyla ortaya çıkan IRIS'in patofizyolojisi ile benzerdir (*Shiohara T, 2010*). Kanıtlar DIHS'in non-HIV IRIS'in bir prototipi olduğunu gösteriyor (*Shiohara T, 2010*). Örneğin suçlu ilaç bırakılsa bile cilt semptomları ve KC fonksiyon bozukluğu kötüleşebilir. 10 DIHS vakasından 9'unda CD4+ T hücrelerinin sayısı başlangıcın erken aşamasında arttı ve başlangıçtan 2 ay sonra kademeli olarak normal değere düştü (*Asona Y, 2009*). IgG gibi immünglobulinler erken aşamada azalır ve daha sonra normal aralığa döner (*Kano Y, 2004*). Periferik kan Treg'leri bu dönemde artar, ilacın kesilmesine bağlı olarak klinik semptomların iyileşmesiyle birlikte Tregler geriler (*Takahashi R, 2009*) ve Th17 lehine artış olur (*Ushigome Y, 2018*). DIHS'nin yukarıda açıklanan immünopatogeneze ek olarak steroidlerin azaltılmasıyla immün yanıtın geri kazanılması ile CMV reaktivasyonu/enfeksiyonu neticesinde pnömoni, myokardit, bağırsak kanaması, sistemik bakteriyemi gibi sıklıkla yaşamı tehdit eden enfeksiyöz hastalıkların başlangıcını ve ayrıca otoimmün hastalıkları tetikleyebilir (*Asona Y, 2009*). Bu nedenle DIHS tedavi kılavuzlarında IRIS'in başlamasını önlemek için pulse steroid tedavisinden, ani steroid doz azaltılmasından kaçınılması gerektiği açıkça belirtilmektedir (*Shiohara T, 2017*). IVIG verilmesi aynı zamanda bağışıklığı da geri kazandırır ve IRIS olaylarının başlamasını tetikleyebilir. Bu nedenle tek başına IVIG tedavisinden DIHS tedavisinde kaçınılmalıdır (*Shiohara T, 2017*). Ayrıca IRIS gelişme riski DIHS/DRESS başlangıcının erken aşamasında değerlendirilir ve hafif vakalarda kortikosteroid dozunun hızlı bir şekilde azaltılması mümkünken, ciddi vakalarda daha yavaş doz azaltımı yapılmalıdır (*Mizukawa*

Y,2019). Mizukawa ve ark DIHS/DRESS şiddet skorunu önermiş ve kortikosteroid uygulamasının endikasyonunun ve doz azaltma oranının bu skora göre seçilmesini önermiştir (**Mizukawa Y,2019**). HHV-6 ve CMV kortikosteroid almayan hastalarda da reaktive olabilir. HHV-6 reaktivasyonu DIHS'in başlangıcından 2-3 hafta sonra, CMV reaktivasyonu DIHS tedavisinin başlamasından sonraki 4-6 hafta sonra meydana gelir. CMV reaktivasyonu gastrointestinal kanama, myokardit ve pnömoni gibi ölümcül hastalıklarda rol oynar ve tedavi ve prognozda büyük rol oynar. Özellikle steroid dozunun azaltılmasından yaklaşık 3 gün sonra ortaya çıkması muhtemel olduğundan CMV reaktivasyonunun KS dozunun azaltılmasına bağlı olarak immünolojik dengede meydana gelen değişikliğe eşlik eden non-HIV IRIS olduğu düşünülmektedir. CMV reaktivasyonu üzerine steroid dozunun değiştirilmemesi ve antijenemi tamamen düzeleneye kadar gansiklovir gibi antiviral ajanların uygulanmasına devam edilmesi önerilir (**Shiohara T, 2017**). Non HIV IRIS olarak enfeksiyöz hastalıklar durumunda, hiperimmün tepkiyi baskılamak için kortikosteroidler veya immünosupresif ajanlarla kombinasyon halinde neden olan mikroorganizmaya karşı antimikrobiyal tedavi de gerektirir. Bu nedenle farklı vakaları kapsamlı bir şekilde analiz ederek ilaç alerjilerini, özellikle ağır ilaç erupsiyonlarını tedavi ederken non-HIV IRIS kavramını akılda tutarak klinik bir karara varmak önemlidir.

Tablo 1. DIHS/DRESS şiddetini değerlendirmek ve hastalık sonuçlarını tahmin etmek için birleşik skorlar

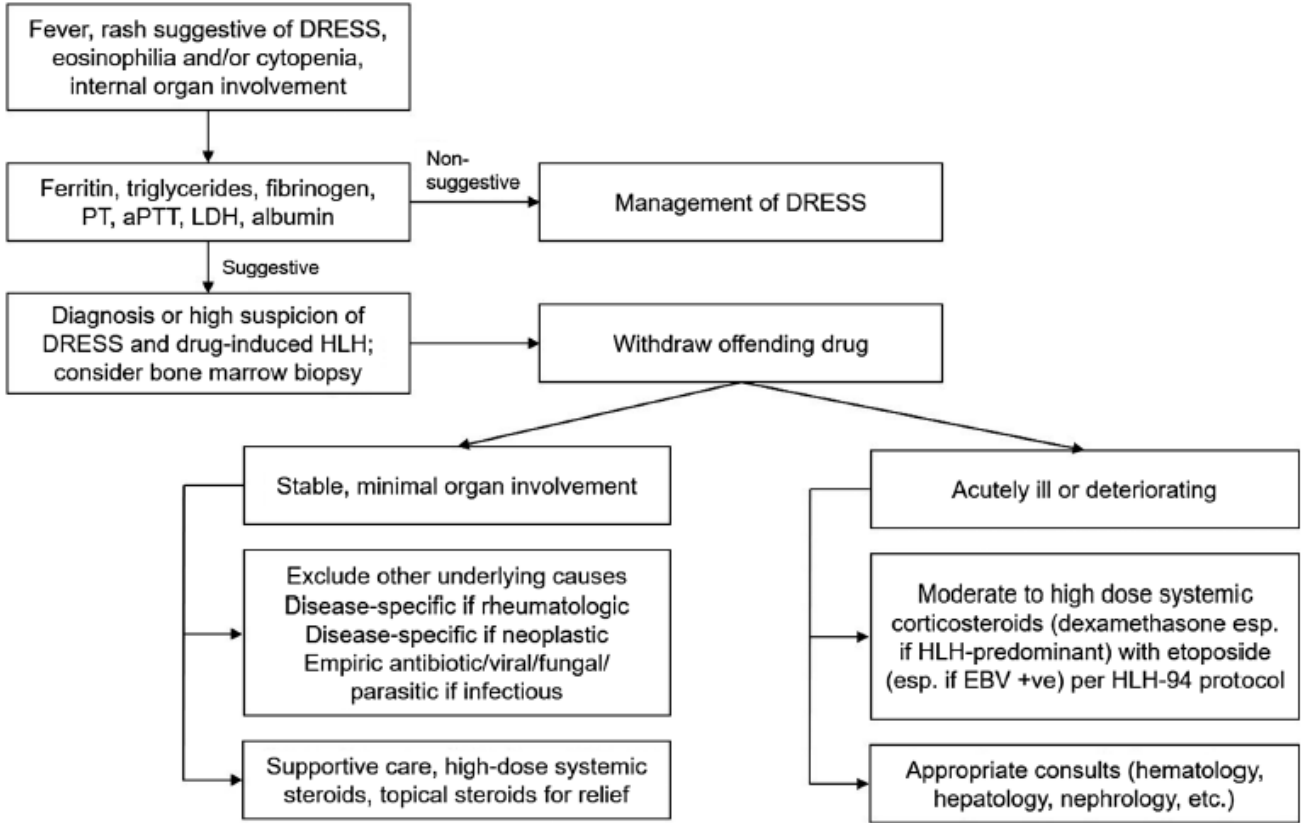
Parametreler	Derece/genişlik	Skor
Sabit		
Yaş,yıl	≤40/41-74/≥75	-1/0/2
Başlangıçtan itibaren ilaç maruziyeti süresi, gün	0-6/≥7	0/1
Allopurinol maruziyeti	Evet	1
Değişken		
Pulse prednizolon	Evet	2
Cilt bölgeleri		
Eritem, %VYA	<70/≥70/eritroderma	0/1/2
Erozyon, %VYA	<10/10-29/≥30	0/1/3
38.5 dereceyi aşan ateş süresi, gün	0-1/2-6/≥7	0/1/2
İştah kaybı (normal yemek alımının %70'inden az), gün	0-4/≥5	0/1
Böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin), mg/dl	<1.0/1.0-2.0/≥2.1, HD	0/1/3
Karaciğer fonksiyon bozukluğu (ALT), IU/L	<400/400-1000/>1000	0/1/2
C-reaktif protein, mg/dl	≤2/2-10/10-15)≥15	-1/0/1/2

Her değişken parametre erken (başlangıçtan sonraki ilk 0-3 gün), daha sonraki zamanlarda (başlangıçtan sonraki 2-4 hafta), ve ihtiyaç duyulduğunda belirlendi. ALT: Alanin aminotransferaz, VYA: vücut yüzey alanı, HD: hemodiyaliz, İntravenöz metilprednizolon kullanımı >500 mg/gün, 3 gün

Mizukawa ve ark. DIHS/DRESS yaşayan hastalarda hastalık şiddetini değerlendirmek ve hastalık sonuçlarını tahmin etmek amacıyla birleşik bir skorlama sistemi geliştirmişlerdir. Bu skorlama sistemini CMV reaktivasyonu ve ciddi komplikasyon riskini tahmin etmede kullanmışlardır. Skoru 4 veya daha yüksek olan hastaların CMV reaktivasyon

riski daha yüksektir ve daha yakından izlenmelidir. Bu şekilde CMV reaktivasyonu ve komplikasyonların erken teşhis edilmesi hastaların yaşamını kurtarabilecektir. Bu skorum sistemi, hastalığın seyrini izlemek, tedavi seçeneklerini yönlendirmek ve sonuçları tahmin etmek için klinisyenlere yardımcı olabilir.

DRESS ve HLH: HLH aşırı immün sistem aktivasyonu, sitokin fırtınası ve hemofagositoz yapabilen makrofajların aşırı aktive olması sonucu çoklu organ hasarına neden olan bir hastalıktır. DRESS ise bir ilaçla tetiklenen tip IV hipersensitivite reaksiyonunu tanımlar ve ilaç veya metabolitlerinin vücutta reaksiyonlara yol açarak immün sistem anormalliklerine neden olduğu düşünülür. Her iki hastalık da ateş, döküntü, çoklu organ etkilenimi ve viral enfeksiyonun reaktivasyonu gibi belirtilerle ilişkilidir. DRESS ve HLH birlikteliği görülen 23 olgunun incelendiği bir derlemede bu iki hastalığın immünolojik aşırı duyarlanma spektrumunun farklı noktalarında yer alabileceğini ve bazı durumlarda örtüşebileceğini göstermektedir. Viral reaktivasyon hem HLH hem DRESS için kötü prognoz faktörüdür. Sonuçlar HLH'nin tedavi edilmemiş veya süregelen DRESS'e gecikmiş bir reaksiyon olabileceğini düşündürmektedir. DRESS tanısı alan hastaların HLH açısından incelenmesinin yararlı olabileceği ve tedavinin hastanın durumuna göre yönetilmesi gerektiği önerilmektedir.



Şekil 1. Önerilen tedavi protokolleri arasındaki overlap göz önüne alındığında overlap HLH ve DRESS'in önerilen yönetimi. Ancak, tedaviye nihai olarak vaka bazında karar verilmelidir.

Sonuç olarak DRESS, HLH ve IRIS immün sistemin anormal reaksiyonu sonucu ortaya çıkan durumlardır. DRESS hastalarının yönetiminde bu durumların farkında olmak, DRESS şiddet skorlamasını değerlendirmek ve tedaviye tüm değerlendirmelerle hasta bazında yön vermek prognoz açısından oldukça önemlidir.

Tüm bu durumlar derlendiğinde şu sonuçlara ulaşılabilir.

1. DRESS tanısı koyulduğunda şiddet skorlamasının yapılması ve hastaların bu skor sonuçlarına göre tedavi ve izlemleri önemlidir.
2. DRESS tedavisinde pulse steroid yerine yeterli steroid tedavisi yaklaşımı önerilmektedir.
3. Şiddet skorlamasına göre steroid tedavisinin kesilme süresi ayarlanmalıdır.
4. DRESS hastaları hiçbir zaman sadece İVİG monoterapisi ile tedavi edilmemelidir.
5. DRESS tanısı koyulan hastalarda görülen ateş, döküntü, organ yetmezliği gibi durumlar HLH ile de örtüşebildiğinden hastaların mutlaka HLH tanı kriterleri açısından da değerlendirilmesi, buna göre hasta bazında tedavi protokollerinin düzenlenmesi gereklidir.

REFERANSLAR

1. Sueki H, Watanabe Y, Sugiyama S, Mizukawa Y. Drug allergy and non-HIV immune reconstitution inflammatory syndrome. *Allergology International* 71 (2022) 185-192.
2. Sueki H, Mizukawa Y, Aoyama Y. Immune reconstitution inflammatory syndrome in non-HIV immunosuppressed patients. *The Journal of Dermatology* 2018; 45:3-9
3. Watanabe H. Recent Advances in Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. *Journal of Immunology Research*. 2018.10 pages.
4. Mizukawa Y, Hirahara K, Kano Y, Shiohara T. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms severity score: A useful tool for assessing disease severity and predicting fatal cytomegalovirus disease. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:670-8
5. Mizukawa Y, Hama N, Miyagawa F, Takahashi H, Ogawa Y, Kurata M, Asada H, Abe R, Shiohara T. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023.
6. Yang JJ, Lei DK, Ravi V, Maloney NJ, Crew A, Worswick S. *International Journal of Dermatology*, 2020.

AĞIR İLAÇ ALLERJİLERİNDE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI: DERİ VE MUKOZA BAKIMI

Dr.Oktay Taşkapan

Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekrolizis (TEN) hızlı tanı ve yoğun multidisipliner tedavi gerektiren, fatal sonlanabilen, bilinen en ağır ilaç reaksiyonlarıdır. Son yıllarda "epidermal nekrolizis" olarak da tanımlanan ve SJS-TEN spektrumunda farklı ağırlık derecelerindeki klinik tablolarla karşımıza çıkan bu antitelere, deri ve mukoza bakımını da içeren, destekleyici bakım, hastaların morbidite ve mortalitesini önemli ölçüde belirlemektedir. Bu hastaların bakımı, özellikle ağır olgularda, mutlaka yanık ünitelerinde yapılmalıdır. Keratinosit apoptozisiyle kendini gösteren ve sorumlu ilaç kesilmesine karşın, hemen durmayan ve değişen dercelerde ilerleyebilen immünojenik bir enflamatuvar süreç söz konusu olduğu için, bu hastaların tedavisi, yanık hastalarından daha zor olabilmektedir. Hipovolemi, elektrolit dengesizliği, renal yetmezlik ve sepsis sık görülen komplikasyonlardır.

Herşeyden önce, yara ve mukoza bakımları bir dermatolog gözetiminde yapılmalıdır. Her hareket, derinin potansiyel olarak ayrılmasına neden olabileceğinden, hastalara dikkatli davranılmalı, travmalardan ve aşırı sürtünmelerden kaçınılmalıdır. Özellikle, yüz, gözler, burun, ağız, kulaklar, anogenital bölge, aksiller kıvrımlar ve interdijital alanlara odaklanılmalı; soyulmayan deri alanları kuru tutulmalı ve bu bölgelere müdahale edilmemelidir. Özellikle sırt ve yatağa temas eden bölgelerdeki derinin ayrıştığı alanlar, vazelinli gazlı bezlerle re-epitelizasyon başlayana dek kapatılmalıdır. Yüzdeki seröz ya da pürülan, krutlu alanlar, steril SF ile temizlenir, (kulak, burun ve ağız gibi) orifislerin çevresine, topial mupirosin ya da fusidik asit uygulanabilir. Hasta sistemik antibiyotik alıyorsa bu alanlara yalnızca vazelin de sürülebilir. Epidermal nekroliziste uygun yara örtülerinin kullanılması gerekir. Bu konuda kabul edilmiş uluslararası bir standart ya da rehber yoktur. Belirleyici olan genellikle derideki ayrışmanın düzeyidir. Yüzey tutulum oranı $<20\%$ ise, epidermis olabildiğince yerinde bırakılır; ve absorban yara örtüleri kullanılır. Nekrotik lezyonlar olmadıkça epidermisi korumaya çalışmak gerekir. Tutulum daha fazla ve ağır düzeydeyse debridman ve biyolojik yara örtülerinin kullanımı önerilmektedir. Yaralardaki eksudasyon da tedavide önemli bir etmendir. Hafif-orta düzeyde bir eksudasyon varsa, vazelin içinde 3% bismuth-tribromphenate içeren yapışmayan yara örtüleri uygulanır ve 72 saatte bir değiştirilebilir. Ağır-düzeyde eksudasyon varsa, koruyucu kontakt tabaka ya da yüksek düzeyde absorban yara örtüleri uygulanmalı ve günlük olarak değiştirilmelidir. Gözler için düzenli oftalmolojik bakım gerekir. Ağız steril SF ile çalkalanmalı, hastanın bilinci yerinde değilse SF ile yıkanıp aspire edilmelidir. Anogenital bölge ve interdijital alanlar, yine SF ile temizlenir, aşırı maserasyon varsa, kısa süreyle günlük %0,5 gümüş nitrat solüsyonu uygulanabilir. Özellikle ağır olgularda, kadın hastalarda gelişebilecek yapışıklıklar yönünden jinekolojik bakım uygun olacaktır.

KAYNAKLAR:

1. Hötzenecker W, Prins C, French LE. Erythema Multiforme, Stevens–Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis.In: Dermatology. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L (Eds).Elsevier. 2018; 337-342.
2. Jaller JA, McLellan BN, Balagula Y. Wound Management in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis.Curr Derm Rep 2020; 9:58-72.
3. McCullough M, Burg M, Lin E, Peng D, Garner W. Steven Johnson Syndrome and Toxic Epiderma Necrolysis in a burn unit: A 15-year experience.Burns 2017; 43:200-205.
4. Rogers AD, Blackport E, Cartotto R. The use of Biobrane for wound coverage in Stevens–Johnson Syndrome and

Toxic Epidermal Necrolysis. Burns 2017;43: 1464-1472.

5. Castillo B, Vera N, Ortega-Loayza AG, Seminario-Vidal L. Wound care for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. J Am Acad Dermatol 2018;79: 764-767.
6. Brügger MC, Le ST, Walsh S et al. Supportive care in the acute phase of Stevens–Johnson
7. syndrome and toxic epidermal necrolysis: an international, multidisciplinary Delphi-based consensus. Br J Dermatol 2021;185: 616-626.
8. Charlton OA, Harris V, Phan K et al. Toxic Epidermal Necrolysis and Steven–Johnson Syndrome: A Comprehensive Review. Adv Wound Care (New Rochelle). 2020;9: 426-439.

ASTIMDA BASAMAK TEDAVİSİ: GÜNCEL BAKIŞ BİRİNCİ VE İKİNCİ BASAMAK TEDAVİLERİ

Dr. Bülent Bozkurt

Astım hava yollarının uygun bir genetik zeminde gelişen, kronik inflamatuvar hastalığıdır. Zaman içinde ağırlığı değişen ve/veya normalleşen semptomlar görülür. Ülkemizde başlıca morbidite nedenlerinden biri olan astımın kronik ve ilerleyici bir hastalık olması, tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken önemli bir özelliktir.

Astım tedavisinde temel hedefimiz olan tam kontrolün sağlanması için, hastada günlük semptom kontrolü ile hastalığın seyrini olumsuz etkileyebilecek risk faktörlerinden korunma önerilmektedir.

Bu öneriler; ilaç tedavilerini, hastanın tedaviye uyumunu etkileyecek faktörlerin tespitini ve bunlar için önlemler alınmasına yönelik stratejileri içermektedir.

Astımın basamak tedavisinde uzun dönemde ataklar ve persistan hava akımı kısıtlaması gelişiminin önlenmesinin yanında, verilen ilaçların yan etkilerinin de en düşük seviyede tutulması hedeflenir. Bu amaçla hastalık kontrolü sağlanamadıkça inflamasyonu kontrol eden ilaçların dozlarının yükseltilmesi/sayısının artırılması yolu ile ataklar önlenmeye çalışılırken, ilaç yan etkilerinden de korunmak için kontrol sağlandığında koşulların uygunluğu doğrultusunda ilaç dozlarının/sayısının azaltılması yoluna gidilir.

Lüzumu halinde bir rahatlatıcıyla veya düzenli inhale kortikosteroid (İKS) ile kontrol altına alınabilen astım; hafif astım olarak tanımlanmakta, birinci ve ikinci basamakta tedavi edilmektedir.

Hafif astımın (Basamak 1-2) güncel tedavisinde erken dönemde havayollarında inflamasyonun kontrol altına alındığı İKS bazlı tedavilerin başlanması gerekmektedir, bununla birlikte tek başına kısa etkili inhale beta2 agonist (SABA) kullanımının mortalite ile ilişkisinin gösterilmesi ile bu tedavinin tek başına kesinlikle kullanılmaması gerektiği ve SABA alınması gereken her durumda birlikte mutlaka ilave olarak İKS kullanılması önerilmektedir.

Hafif astımın basamak tedavisinde "Kurtarıcı ve idame Tedavi (KİT) yaklaşımı" ve "sabit doz uygulamaları" olarak iki farklı yolak mevcuttur.

- Bu yollardan ilkinde İKS/FOR içeren kombinasyon preparatları hem idame tedavide hem de gereğinde kullanılır, bu uygulama "KİT uygulaması" olarak adlandırılır
- Diğer yolakta ise verilen İKS dozu sabit olup bulunduğu basamak düzeyine göre tek başına ya da LABA ile kombinasyon şeklinde verilip semptom giderici olarak SABA kullanılır. Bu yöntem de "Sabit doz uygulamaları" olarak tanımlanır.

Tedavi almakta olan hastada basamak aşağı ve yukarı hareketlerin her bir yolağın kendi içinde olması önerilmiştir. Tedaviye yanıtsızlık veya uyumsuzluk durumunda bir yoldan diğerine geçiş yapılabilmektedir.

Yolakların seçiminde kanıtların yanı sıra, risk faktörleri, hastanın tedaviye uyumunu belirleyecek faktörler, beklentileri, hekimin görüşü gibi faktörlerin göz önüne alınması ve bu doğrultuda "Kişiselleşmiş tedavi" seçeneği belirlenmesi önerilmiştir.

Basamak 1

Basamak 1'de düzenli İKS ve gereğinde SABA kullanımı, uyumun yakından takibi ile birinci basamak hekimler için önerilmiştir. Kontrol edicilerin öncelikli olarak İKS bazlı seçilmesi ve mümkün olduğunca erken dönemde başlanması önerilir. Erken evrelerde başlanmış olan İKS'lerin hastalığın ilerlemesini önleme yönünden iyi yanıtlar sağladığı da bildirilmiştir. Kontrol edici ilaçların tedaviye geç başlanması yanıt oranlarını düşürmekte ve benzer tedavi yanıtı

için daha yüksek dozlara gereksinim duyulmasına yol açabilmektedir. İKS kullanmayan hastalarda daha sık ataklar görülür ve yıllar içerisinde solunum fonksiyon kayıpları daha fazla olabilir.

Basamak 2

İKS bazlı tedaviler kullanılamıyorsa [tedaviye uyum sorunu veya yan etki varsa] Lökotrien reseptör antagonisti (LTRA) kullanımı önerilir.

LTRA'lerinin atakları önlemede sınırlı bir etkisi ve nöropsikiyatrik yan etkileri nedeniyle ilk tercih olarak kullanılmaması önerilmektedir.

Hafif astımlı olgularda ağır atak gelişme riski nedeniyle bu hasta grubu İKS bazlı tedavilere muhtaçtır. Ancak yapılan çalışmalarda hafif astım özelinde bu hastaların İKS kullanımlarının düzensiz olduğu, SABA kullanımlarının ise uygunsuz bir şekilde fazla olduğu gösterilmiştir.

İKS'leri düzenli kullanmayan olgularda SABA kullanımı ile ilişkili ölümler bildirilmiştir. Bu nedenle düzenli kontrol edici kullanmayan hastalar SABA gereken durumlarda beraberinde ilaveten İKS ile birlikte ya da mevcutsa İKS/SABA kombinasyon tedavisi şeklinde kullanılmalıdır. Bu birinci basamak hekimler için önerilmektedir.

Tablo 1. Yeni tedavi alacak hastalarda Basamak 1 tedavi başlanması.

Semptom özelliği	Öneri	Kanıt	Öneri düzeyi	Açıklama
	Gereğinde düşük doz İKS/FOR [18-22] [27. öneri; Güçlü uzlaş]	B	Güçlü	Hastanın kurtarıcı ilaç kullanımında İKS alımını sağlayan bir tedavi şekli olduğu için önerilmiştir. Göğüs Hastalıkları, Allerji & İmmünoloji, İç Hastalıkları ve Pediatri hekimleri için öneridir.
Ayda 2'den az yakınması olan olgular [26. Öneri, Güçlü uzlaş]	Düzenli düşük doz İKS* ve gereğinde SABA [28. öneri; Çoğunluk kararı]	D	Güçlü	Ülkemizde hafif astımlı hastalarda tek başına SABA kullanımının yüksek olması dolayısı ile SABA ilişkili istenmeyen etkileri önlemek amacı ile önerilmiştir. Astımın kötü prognozu için risk taşıyan olgularda önerilir. Hastanın tedaviye uyumunun yakından izlenmesi önerilir. Birinci Basamak sağlık hizmetinde çalışan hekimler için öneridir.
	Her SABA kullanımı gereken durumda ilave düşük doz İKS [42-45] [29. öneri; Güçlü uzlaş]	B	Güçlü	Birinci Basamak sağlık hizmetinde çalışan hekimler için öneridir. Hastanın tedaviye uyumunun yakından izlenmesi önerilir.

Tablo 2. Yeni tedavi alacak hastalarda Basamak 2 tedavi başlanması.

Semptom özelliği	Öneri	Kanıt	Öneri düzeyi	Açıklama
Ayda 2 veya daha fazla ancak haftada 4-5 günden az gündüz semptomu olan,	Gereğinde düşük doz İKS/FOR [20,21] [31. öneri; Güçlü uzlaş]	A	Güçlü	- Hastanın kurtarıcı ilaç kullanımında İKS alımını sağlayan bir tedavi şekli olduğu için önerilmiştir. - Göğüs Hastalıkları, Allerji & İmmünoloji , İç Hastalıkları ve Pediyatri hekimleri için öneridir.
VEYA Ayda 2 veya daha fazla ancak haftada 4-5 günden az semptom giderici kullanan	Düzenli düşük doz İKS* ve gereğinde SABA [43] [32. öneri; Uzlaş]	A	Güçlü	- Astımın kötü prognozu için risk taşıyan olgularda önerilir. Hastanın tedaviye uyumunun yakından izlenmesi önerilir. - Birinci basamak sağlık hizmetinde çalışan hekimler için öncelikli öneridir.
VEYA Ayda ≤3 gece yakınması olan olgular [30. öneri; Güçlü uzlaş]	Her SABA kullanımında ilave düşük doz İKS [42,44,45] [33. öneri; Uzlaş]	B	Zayıf	- Düzenli düşük doz İKS tedavide tedaviye uyum sorunu yaşayan hastalarda düşünülebilir.
	Düzenli LTRA kullanımı [9] [15. öneri; Güçlü uzlaş]	A	Güçlü	- Astım tedavisinde öncelikli tedavi değildir. - İKS bazlı tedavi kullanamayan hastalarda önerilir. - Göğüs Hastalıkları, Allerji & İmmünoloji , İç Hastalıkları ve Pediyatri hekimleri için öneridir.

Tedavi almakta olan hastanın

Astımı kontrol altında değilse;

Kullandığı tedavi ile semptom kontrolü sağlanamayan ve atak riski olan hastalarda tedavide bir basamak çıkılır.

Hasta hangi yolaktan tedavi alıyorsa o yolaktaki basamak çıkışının yapılması önerilir. Basamak çıkma iki farklı şekilde yapılır:

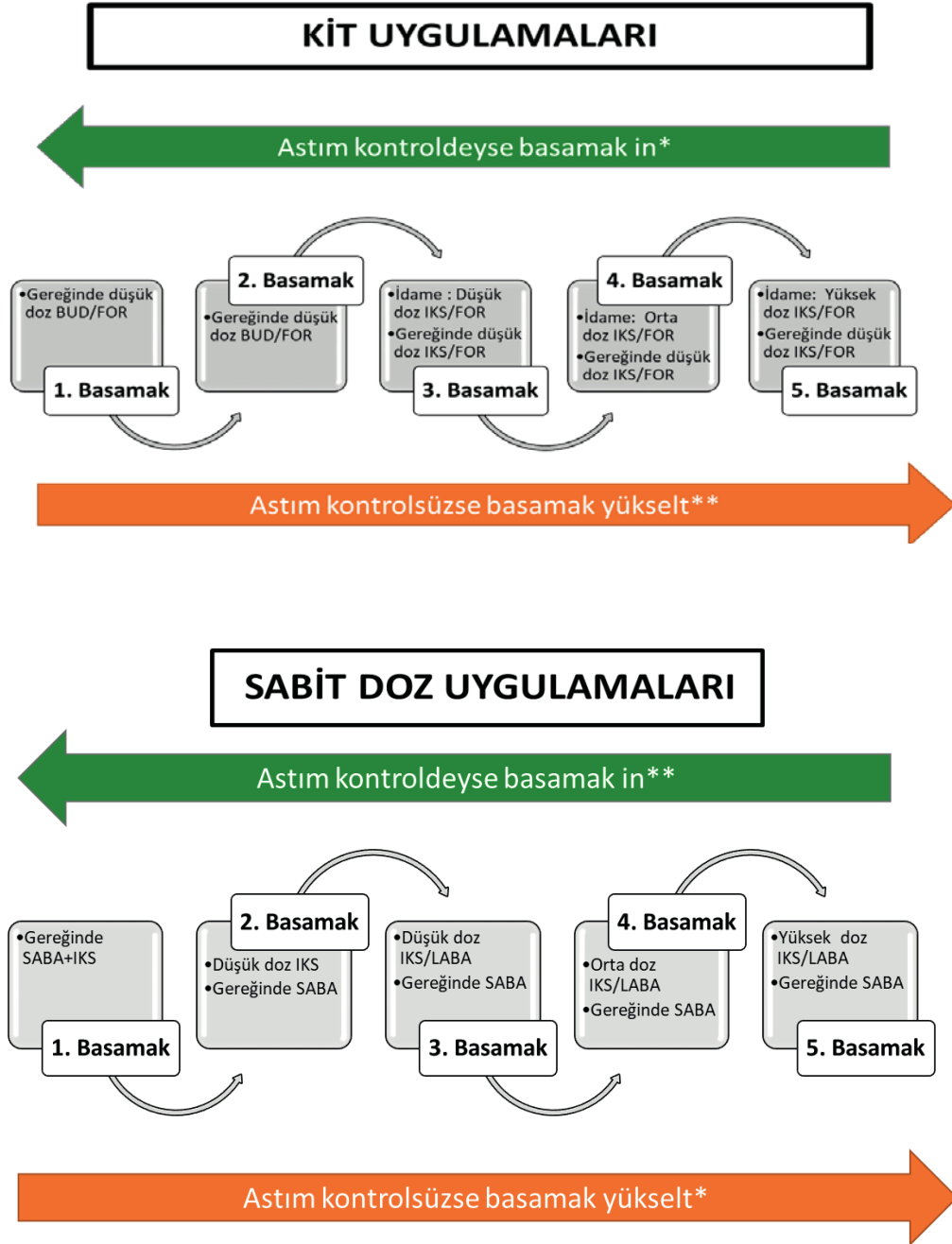
- Kronik tedavi kapsamında uzun süreli basamak çıkma: Tedavi altında iken astımı en az 1 aydır kontrol altında olmayan hastalarda tedavide bir basamak yukarı çıkılır [Şekil]
- Kısa süreli basamak çıkma [1-2 hafta]: Viral solunum yolu enfeksiyonları sırasında ya da alerjen maruziyeti durumunda kontrol kaybı olan hastalarda İKS dozu artırılır. Bu uygulama 1-2 hafta süre ile önerilir.
- Verilen cihaza uyumsuzluk mevcut ve düzeltilemiyorsa hastanın da görüşü alınarak başka bir cihaza geçilebilmektedir.
- Mevcut tedavi ile tedaviyi değiştirmeyi gerektiren yan etki gözlenirse ilaçlar değiştirilebilir.

Astımı kontrol altında ise;

- Başlanan bir tedavi ile astım kontrol altında ise belirli koşullar varlığında kişisel riskler de göz önüne alınarak tedavi basamağının inilmesi önerilmiştir. Basamak inmenin amacı semptom kontrolü sağlayan ve atakları ve persistan hava akımı riskini önleyen minimum efektif dozu bulmak, böylece ilaç yan etkilerini ve tedavi maliyetini en aza indirerek hastalığın ilerleyici etkisini önlemektir
- Atak gelişimi veya persistan hava akımı kısıtlaması için riski bulunmayan ve astımda semptom kontrolü sağlandıktan sonra 3 ay süre ile kontrolde kalan hastalarda tedavinin bir basamak inilmesi önerilmiş ve bu sürenin 6 aya kadar uzatılabileceği belirtilmiştir.

- Atak gelişimi veya persistan hava akımı kısıtlaması için risk faktörü olan hastalarda mevcut tedavi ile ataksız en az 1 yıl devam edilmesi ve risk faktörleri ile birlikte atak kontrol altına alınmış ise bu durumda hekimin kararı doğrultusunda yakın takip ile bir basamak inilmesinin düşünülebileceği önerilmiştir.
- KiT uygulamasında öncelikle idame tedavide önce İKS dozunun sonra da kullanım sıklığının azaltılması önerilmiştir.

Şekil. Basamak inme- basamak çıkma.



Birinci basamak sağlık hizmetinde görev alan hekimler için astım tedavisi ve yönetimi

Astımlı olguların birinci ve ikinci basamak tedavi gerektirenleri, birinci basamak sağlık kuruluşlarında tedavi edilebilirler.

Bu hastalarda hastaların tek başına SABA kullanımının riskleri nedeni ile İKS tedavinin önerildiği gibi kullanılması için hasta uyumunun yakın takip edilmesi önerilir.

Birinci basamak hekimlerinin erişkin hastalarını aşağıda belirtilen durumlarda uzman doktorlara [Göğüs Hastalıkları; Allerji & İmmünoloji ve İç Hastalıkları uzmanlarına] yönlendirmeleri beklenir.

Tablo 3. Astımlı hastaların uzman doktora gönderilmesi için gerekli durumlar.

- Tanı güçlüğü yaşanan hastalar
- Astım ve KOAH ayrımının yapılamadığı veya birlikteliğinin düşünüldüğü olgular [AKOS]
- Astım tedavisinde İKS/LABA kombinasyonu, LABA, LTRA, LAMA gibi uzman reçetesi ve/veya ilaç kullanım raporu gerektiren hastalar
- Astım kontrolünde güçlük yaşanan olgular
- Meslek astımı düşünülen astımlı olgular
- Alerjik tetikleyicilerle tetiklenen ve alerjiye yönelik tetkik gereken hastalar [İmmünoloji & Alerji uzmanına]
- Komorbiditeler yönünden uzman hekim muayenesi takip ve tedavisi gereken hastalar

Hastalar birinci basamak tanı ve tedavi merkezlerinden bir üst kuruma sevk edilirken uygun bir tedavinin başlanarak yönlendirilmesi önerilir.

Bu kapsamda içinde bulunduğu tedavi basamağına göre uygun dozda İKS başlanması gerekmektedir.

Basamak 2'de kontrol edilemeyen hastaların sevki durumunda İKS dozu günlük orta doza çıkılarak hastanın uzman doktora yönlendirilmesi önerilir.

Hastanın maruz kaldığı ve yakınmalarını artıran tetikleyiciler tespit edilerek bunlara karşı önlemler önerilir.

ALLERJİK HASTALIKLARDA OMİCS

Prof. Dr. Esra Birben

Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji ABDYunanca –ome ekinden köken alan Omics, bir organizmayı oluşturan hücreleri ve molekülleri araştırmak, karakterize etmek ve bunların birbiri ile olan ilişkilerini ve etkileşimlerini anlamak için gelişmiş ve genellikle yüksek verimli teknolojilerin kullanıldığı sistematik ve kapsamlı çalışma alanlarını ifade eder. Karmaşık sistemleri bütüncül bir bakış açısıyla ele alır.

Omics terimi sistem biyolojisinin; genom, epigenom, transkriptom, proteom, metabolom, ekspozom ve mikrobiyom gibi çeşitli çalışma alanlarındaki araştırmalarını tanımlamak için kullanılır.

Sistem biyolojisi ve integratif omik terimleri ise ileri biyoinformatiğin ve karmaşık hesaplamaların kullanımı ile bir organizmanın patofizyolojisini açıklamak için “interaktom” olarak ta bilinen bu -omlar arasındaki etkileşimleri incelemeye yönelik yaklaşımlar olarak açıklanmaktadır.

Omics tabanlı araştırmalar, astım ve allerjik hastalık alt tiplerini ayırt etmek biyobelirteçleri ve patolojik mediatörleri tanımlamak, hastanın tedaviye yanıtını tahmin edebilmek ve hastalık kontrolünün izlenmesi için günümüzde daha fazla kullanılmaya başlanmıştır.

Astımdaki farmakogenomik çalışmalarının çoğu bronkodilatörler, lökotrien düzenleyiciler ve inhale kortikosteroidler gibi yaygın olarak reçete edilen ilaçlara verilen klinik yanıt odaklanmıştır. Kısa ve uzun etkili bronkodilatörlerin rolünü değerlendiren çalışmalar ağırlıklı olarak ADRB2’ye (adrenoseptör beta 2) odaklanmıştır. Düzenli kısa etkili beta agonist kullanan hastalar arasında ADRB2 geninde 16. amino asitte yer alan varyant için homozigotolan astımlı hastalarda akciğer fonksiyonunda azalma ve alevlenmede artış gözlemlenmiştir.

Araşidonat 5-lipoksijenazın varyantları (ALOX5), lökotrien C4 sentaz (LTC4S), lökotrien A4 hidrolaz (LTA4H) ve sisteinil lökotrien reseptör 2 (CYSLTR2) genleri lökotrien modifiye edicilere yanıt ile ilişkilendirilmiştir. FCER2 (IgE reseptör 2’nin fc fragmanı) genindeki varyantlar ise astımlı çocuklarda zayıf ICS yanıtı ile ilişkilendirilmiştir.

GWAS ile 9q21’den yer alan (rs73650726) bir SNP Afrika miks popülasyonlarda BDR ile önemli ölçüde ilişkili olduğu, ayrıca Afrika kökenli Amerikalı ve Hispanik/Latin çocuk ve gençlerde (n = 2779) meta-analiz sonucu protein kinaz cGMP-bağımlı 1 (PRKG1) geninden üç SNP’nin SABA yanıtı ile ilişkili olduğu bulunmuş. PRKG1, akciğer fonksiyon ölçümleri ve astım riski ile de ilişkilendirilmiştir.

Afrikalı Amerikalılar, Porto Rikolular ve Meksikalılar astımlı hastalar arasından yüksek BDR değerleri olanların seçilerek gerçekleştirilen WGS çalışması sonucunda dynein aksonomal ağır zincir 5 (DNAH5) geninin yakınında iki SNP’in BDR ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu genin varyantları allerjik duyarlılık, akciğer fonksiyonu ve immünoglobulin E (IgE) serum seviyeleri ile de ilişkili bulunmuş. GALA II ve SAGE popülasyonlarının bir alt kümesini içeren ICS ile tedavi edilen Hispanik/Latin ve Afrika kökenli Amerikalı astım hastalarının ICS yanıtı değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda APOBEC3B-APOBEC3C genlerinin arasındaki bölgede yer alan bir SNP ICS yanıtı ile ilişkili bulunmuş, ayrıca post bronkodilatör yanıtla ilişkili olan L3MBTL4 and ARHGAP28 genleri de ilişkili bulunmuş

Ayrıca ICS’ye ve biyolojik ajanlara yanıt olarak meydana gelen epigenomik değişiklikler tanımlanmıştır.

Bir meta-analizde İnterlökin 12B (IL12B) yakınındaki CpG bölgesinin hipometilasyonunun Hispanik olmayan beyazlar ve Hispanik/Latinlerde şiddetli alevlenmeler için koruyucuyu olduğu ve bunun kan hücrelerinde daha düşük IL12B ile ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Wang et al. Hispanik olmayan beyazları içeren bir meta-analizde 13 CpG

bölgesinin OCS kullanımına ihtiyacın olmaması ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu bulunmuştur. Burada öne çıkan genler ise endojen kortikosteroid seviyesini kontrol eden cortistatin (*CORT*) ve centromere protein S (*CENPS*). Bir başka EWAS çalışmasında BOLA2 nin 6 hafta ICS kullanımı sonrasında akciğer fonksiyonlarında düzelme ile ilişkili olduğu ve bu genin intronik varyantlarının da eozinofil seviyeleri ve akciğer fonksiyon ölçümleri ile ilişkili olduğu bildirilmiş. Daha önce OCS'ye iyi yanıtla ilişkilendirilen OTX2 geninin de hipermetile olduğu gösterilmiş.

Ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Astım ve alerjik hastalıkları olanlarda 5- azasitidin gibi DNA metilasyon inhibitörlerinin kullanımı test edilmiş ancak sonuçlar oldukça çelişkilidir. Kho et al. serumda 754 dolaşan miRNA'nın ICS yanıtı ile ilişkisini değerlendirdiği çalışmada toplam 12 miRNA alevlenme riski ile ilişkilendirildi. miR-206, miR-146b-5p ve miR-720 kullanarak astım alevlenme riski için prediktif model geliştirdiler.

Transkriptomiks çalışmalarında ise ICSye iyi yanıt verenler, immün yanıt ve proapoptotik yollarda yer alan genlerin ifadesinde artışa sahipken zayıf yanıt verenler, antiapoptotik yollarda zenginleşme göstermiştir. Ek olarak, iki transkripsiyon faktörü (NFKB1) ve (JUN), her iki grup arasında farklı düzenlemeye sahip olduğu bulunmuş. Hernandez-Pacheco ve ark. astımliılar arasında kortikosteroidler (ICS) yanıtını incelemek için çeşitli veri kümelerinin RNA dizilimi gerçekleştirmiş ve LTBP1'in tedavi yanıtı için potansiyel biyobelirteç olabileceğini göstermişlerdir.

Metabolomik Kelly et al. CAMP projesindeki astımlı çocuklardan 4 sene aralıklarla 3 kez alınan kan örneklerinde albuterol sonrası yaş ve 501 serum metabolitlerinin BDR üzerindeki etkileşimini inceledi. Toplamda 39 metabolit, özellikle lipidler, BDR'de yaşla nominal bir etkileşim gösterdiği ve en güçlü etkileşim gösterenin ise 2-hidroksiglutarat olduğu bulunmuştur.

Mikrobiyom çalışmalarında ise hafif-orta persistan astımı olan çocuklarda ICS kullanımına rağmen görülen alevlenmelerde nazal mukozadaki mikrobiyomdaki değişiklikleri incelemişler. Corynebacterium + Dolosigranulum alevlenmelere karşı koruyucu olduğu, astım kontrolünün kaybedildiği durumlarda nazal mukozada streptokokların dominant olduğu, Morexellanın baskın olmasının yüksek alevlenme riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

AD vakalarının yaklaşık %85'i çocuklukta başlar, önemli bir kısmı yetişkinliğe kadar devam edebilir. Ayrıca, tipik olarak "atopik yürüyüş" olarak nitelendirdiğimiz, AD'li çocukların gıda alerjisi, astım veya alerjik rinite ilerlemesi oldukça heterojen yapıda olan AD'yi tam olarak anlayabilmek için dizayn edilen omiks yaklaşımlarını daha da önemli kılıyor. Bu alandaki çalışmalar genelde genomik, serum pretomik çalışması gibi tek tip omik içeren tek tabakalı omik çalışmaları. Örneğin bugüne kadar AD ilişkili en az 12 GWAS dizayn edilmiş. Bu çalışmalarda FLG, KIF 3A, IL-4 ve FCER1 öne çıkıyor. Epigenomik çalışmalarda ise TSLP ve FCERG genlerinin hipometilasyonu neticesinde bu genlerin ekspresyonunda artış ile AD arasında bağlantı gösterilmiş. Yine sağlıklı kontrollerin derisi ve AD lezyonları karşılaştırıldığında epidermal farklılaşma ve innate immünite ile ilgili genlerdeki metilasyonlar açısından farklılıklar olduğu ve metilasyonun transkripsiyonel seviyeleriyle de körele olduğu gösterilmiş.

Huang et al. AD'deki metabolik anormallikleri araştırmak için AD'li çocuklardan ve sağlıklı kontrol deneklerinden elde edilen açlık serum örneklerini HPLC-MS kullanarak analiz etmişler. IgE'si yüksek olan AD'li örneklerde karnitinler serbest yağ asitleri ve laktik asitler dahil olmak üzere birçok metabolik ara ürünlerde, önemli farklılıklar belirlenmiş. Lezyonsuz AD'li hastalardan ve atopik olmayan kontrollerden elde edilen

ter örneklerinde lipid mediyatörlerin profilini karakterize etmeyi amaçlayan yakın tarihli bir araştırmada ise AD'li hastalarda C30-C40 seramid ve C18:1 sifingosin seviyelerinde artış belirlenmiş. Başka lipidomiks çalışmalarından da elde edilen veriler bariyer fonksiyonunda ve keratinosit sinyalizasyonunda etkili olan seramid türlerinin AD'de disregüle olduğunu göstermektedir.

Genomik transkriptomik, epigenomik proteomik gibi farklı omik çalışmalarından elde edilen veriler multiomik yaklaşımı ile bir arada değerlendirildiğinde AD patogenezinde örtüşen genler/adaylar arasında FLG, SPINK5, S100A8,

ve SERPINB3 genleri öne çıkıyor. Örtüşen yollar arasında ise iyi bilinen Th1/Th2 ve NFkB aktivasyon yollarına ek olarak makrofaj, endotel hücre ve fibroblast aktivasyon yolları karşımıza çıkıyor. Çoklu-omik veri örtüşmelerinin doku seviyesindeki analizi ise GTEX veri tabanından alınan 30 doku tipi arasında deri ve özofagus önemli ölçüde öne çıkmakta, bu da AD ve gıda alerjisi arasındaki biyolojik bağlantıyı göstermektedir.

Alerjik çocuklarda az ifade edilen FOXP3'ün IgE aracılı inek süt alerjisi olan çocuklarda diyet müdahalesinden sonra ve yerfıstığı alerjisi olanlarda oral immünoterapi sonrası tolerans geliştiren çocuklarda demetilasyona uğradığı gösterilmiştir.

13 farklı omics tipine ait veriler bir araya getirilerek analiz edildiğinde astım için en az 2 farklı tip omiks verisinde pozitif bulunan 10 aday biyobelirteç bulunmuş.

Nazal polipli CRS hastalarının Lipidomik analizi prostaglandinlerin sentezinin bozulduğunu ve 15- lipoksijenaz (15-LOX) kaynaklı mediyatörlerin ve lökotrienin D4 üretimi seçici olarak upregüle edildiğini göstermiştir. Ayrıca, proteomik ve transkriptomik çalışmalar Lipid metabolizması ile ilgili düzensizlikten sorumlu spesifik enzimlerin (GGT5, DPEP2 ve 15-LOX) ekspresyonunun arttığını da bulmuşlar. Ayrıca tip 2 sitokinler IL-5, GM-CSF ve patern tanıma reseptör yolları TLR2 ve NOD2 agonistleri kullanıldığında lipid metabolizmasında gözlenen değişiklikler taklit edilmiştir. Bu da NP-CRS tedavi yaklaşımları için bu molekülleri öne çıkarmaktadır.

Epigenom çapında ilişkilendirme çalışmaları (EWAS) hastalık başlangıcından önce alerjiye yatkın olan bireylerin belirlenmesinde kullanılabilir. Epigenomik imzalar kalıtsal olabilir ve uterus olarak çiftlik endotoksinine, hava kirliliğine ve tütün dumanına maruziyetin DNA metilasyon imzalarını değiştirdiği ve bunun hayatın başlarında astım ve alerjik hastalık gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Alerjik hastalıkların tedavisinde epigenomiğin yeri ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır.

Bu alandaki bilgimiz esas olarak tek bir zaman noktasında, tek maruziyet yaklaşımıyla düzenlenmiş olan geleneksel epidemiyolojik çalışmalar ile sınırlıdır. İnsanların yaşamları boyunca bir milyondan fazla kirlenici ile maruz kaldığı tahmin ediliyor, bu da bize exposomun çeşitliliğini ve dinamik doğasını vurgulamaktadır.

Expozom, bir bireyin yaşamı boyunca karşılaştığı iklim, trafik ve diğer kirleniciler gibi dış ve metabolizma, iltihaplanma ve yaşlanma gibi içsel çevresel maruziyetleri tanımlar. Exposomiks çevresel maruziyetlere karşı multi-omik tepkileri kapsamlı bir şekilde değerlendirir. Astım ve alerjik hastalıkların patogenezinde spesifik çevresel maruziyetlerin rolünü değerlendiren çalışmaların sayısı giderek artsa da ölçümlerin harmonizasyonu, maruz kalma değerlendirmesinin fizibilitesi, çok faktörlü veri entegrasyonu ile ilgili zorluklar exposom çalışmalarını güçleştirmektedir. Exposomiks karakterizasyonunu iyileştirmek amacıyla "Human Early-Life Exposome" (HELIX) ve EXPOSOMICS projeleri, gibi büyük ölçekli girişimler başlatılmıştır.

HELIX çok aşamalı bir doğum kohort çalışmasıdır, toplam 31.472 anne-çocuk çiftini içerir. Kentsel ve dış ortam (örneğin atmosferik kirleniciler ve trafik), tehlikeli maddeler (örneğin, organoklorin bileşikler ve su dezenfeksiyonu yan ürünleri) ve yaşam tarzıyla ilgili maruziyetler hakkındaki veriler hamilelik ve erken çocukluk döneminde (6-11 yaşına kadar) toplanmıştır. Doğum da dahil olmak üzere çocuk sağlığı ve gelişimi

ile ilgili çıktılar, büyümeyle ilişkili ve obeziteyle ilişkili çıktılar, kan basıncı, nörogelişim ve solunum sağlığı verileri bu çalışmada değerlendirilmiştir. Bir alt grupta, kan lökosit DNA metilasyonu, tam kan transkriptomu, serum metabolitleri, idrar metabolitleri ve plazma proteinleri gibi moleküler omik imzalar ölçülmüştür. Exposomal yaklaşıma sahip doğum kohortları, fetal aşama ve erken çocukluk gibi gelişimin kritik dönemlerinde çevresel faktörlerin karmaşık ağın etkisini değerlendirmek için eşsiz bir fırsat sağlamaktadır.

Gebelik ve Çocukluk Epigenetiği Konsorsiyum'unda yer alan 13 bağımsız kohortun meta-analizinde annenin sigara içmesiyle ilişkili farklı metilasyon paterni gösteren 6000'den fazla epigenetik lokus tespit edilmiştir. Çocuklarda

hamilelik sırasında perflorononanoat ve perflorooktanoata maruz kalmanın düşük FEV1 değerleri ile ilişkili olduğu ve en yakın yola olan uzaklık ile ters orantılı olduğu bulunmuş. Ayrıca, TRAP'a doğum öncesi maruziyetin çocuklukta alerjik duyarlılık riskini arttırdığı bulunmuştur.

Sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, anne kotinin düzeyleri ile belirlenen doğum öncesi SHS maruziyetinin çocuklarda lökosit telomer uzunluğunda %3.90 azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (%95 güvenirlilik aralığı [CI], 6,68 ila 0,91; P= .01).

Bağışıklık hücrelerindeki metabolik değişiklikler, onların inflamatuvar veya düzenleyici süreçlerinde çok önemli bir role sahiptir. Bireyin metabolik durumu, besinlerin mevcudiyeti ile yakından bağlantılıdır. Aşırı SFA alımı özellikle önceden aktive edilmiş inflamatuvar hücrelerin varlığında inflamasyonu artırabilir. Tam tersine, doymamış n-3 FA, bakımından zengin bir diyetin alerjik hastalıkların sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Bu da bize alerjik hastalıklarda metabolizma ve diyetin önemi vurgulamaktadır. Ek olarak, beslenme alışkanlıkları da bağırsak metabolizmasını etkilemekte ve bu da konakçının mikrobiyotasını etkilemektedir.

Multiomik veriler, bireyin biyolojik yapısını ve çevresel maruziyet geçmişini hesaba katan kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımlarının uygulanmasına olanak tanıdığından alerjik hastalık tedavimizi iyileştirme konusunda büyük potansiyele sahiptir. Devam eden epidemiyolojik ve klinik araştırmalar alerjik hastalıklar ve tedavi üzerinde önemli etkileri olan alerji endotiplerini belirlemeye olanak tanıyan önemli multiomik varyantları tanımlayacak ve doğrulayacaktır. Bu keşiflerin ardından, omik verilerini kliniğe başarılı uygulama için kritik bir adım, hasta popülasyonu arasında alerji için önemli moleküler varyantları basit ve ucuz bir şekilde ölçebilmektir. Alerjik hastalıklar için multiomik bilgi genişlemeye devam ettikçe, alerji tedavisinde kişiselleştirilmiş yaklaşım potansiyeli muhtemelen bir gerçeklik haline gelecektir.

İMMÜN YETMEZLİKLERDE OMİCS

Dr. Dilek Özcan

İmmün yanıt, sitokinler, immünooglobulinler ve metabolitler gibi birçok farklı hücre ve molekülünün karmaşık etkileşimli ağı aracılığıyla sağlanır. Bu ağ, yanıt verdiği patojen ve maddeler ile yanıt veren kişiye bağlı olarak oldukça değişkendir (1). Aşı etkinliği, medikal tedaviye yanıt vs gibi. Bu yanıt değişkenliği multiomics çalışmalarının ortaya çıkmasına neden olmuştur (2-4).

Omics teknolojisi: hücre, doku veya organlardaki molekülleri bütünsel olarak inceleyen yeni bir bilim dalıdır. Omic eki 1990'larda daha sık kullanılmaya başlanmıştır. DNA yapısının anlaşılması ile genomun karmaşık yapısı daha iyi anlaşılmaya başlanmış ve bunun sonucunda insan genom projesi ile tüm genomun dizilenmesi başarılmıştır.

Bağışıklık yanıtındaki varyasyonun belirleyicilerini ve farklı popülasyonlarda bağışıklık sürecinin moleküler temellerini tanımlamak için bugüne dek birçok immünolojik araştırmada omics verileri kullanılmıştır. Düzgün tasarlanmış omics çalışmaları, araştırmaya uygun ölçümlerin yanı sıra makul analitik yaklaşımlar içermelidir.

Genomics çalışmalarının kullanıldığı alanlar; hastalık tanısı, prenatal tanı / Preimplantasyon tanı, progres öngörme, tedavi seçenekleri, adli tıp olarak bilinmektedir. Transkriptom: bir hücrede veya aynı tür hücre popülasyonunda genomdan üretilen mesajcı RNA'ların (transcriptlerin) tümü, Transkriptomiks: Aynı anda, bir hücre veya dokuda üretilen tüm mRNA'ların düzeylerinin saptanması ve hücre ürünlerini inceleyerek hücre farklılaşmasını, hastalıkların fizyopatolojisini ve karsinogenezi anlamak için kullanılır. Proteomiks; Genlerin ürününe odaklanan bilim dalı, Proteom: bir dokuda veya organizmada belli koşullarda sentezlenen proteinlerin tümüdür. Proteomiks ile birbiri ile ilişkili proteinler veya yeni bulunan proteinlerin işlevi daha iyi anlaşılır. Proteomik profillemeye, dokulardaki proteinlerin miktarını doğru bir şekilde belirleyebilir ve transkriptom dizilimi tarafından gözden kaçırılacak olan sinyal yollarındaki ve biyolojik süreçlerdeki değişiklikleri kapsamlı bir şekilde araştırma fırsatı sunabilir. Metabolom: doku veya sistemdeki metabolitlerin tümü, spesifik hücre ürünlerini inceler, ölçümünde Mass spektrometre kullanılır. Toksikoloji ve fonksiyonel genomikde kullanılır. Genin yapısının değişmesi ile ürününün değişmesinin sonucu incelenir

Örnek olarak COVID-19 ile ilgili omics çalışmalarını ele alan genom çalışmasında, COVID-19'daki kritik hastalıklarla ilişkili sekiz genetik bölgenin olduğunu ortaya çıktı. Hem genom hem de transkriptom verileri entegre edildiğinde ise COVID-19'da nedensel bir rol oynayabilecek bir gen olan IFNAR2 öne çıkmıştır (5). Bağışıklık hücrelerinin transkriptom verilerine odaklanan başka bir çalışmada akciğer ve kanda COVID-19'un patogeneziyle ilgili birçok pro-inflamatuar tespit edilmiştir (6). COVID-19 hasta serumlarındaki değişikliklerin araştırıldığı bir proteomik ve metabolomik çalışmada, makrofaj yollarında düzensizliğe, kompleman aktivasyonu ve trombosit degranülasyonunun yanı sıra metabolik yolların baskılanmasına neden olan moleküler değişiklikler değerlendirilmiş (7),

GENOM VARYASYON ÖLÇÜMÜ

Genotipleme genomdaki çeşitliliği tespit eder. Genotipleme, tek nükleotid polimorfizmleri (SNP), ekleme/silmeler (InDels) gibi küçük varyasyonların yanı sıra eklemeler, silmeler ve amplifikasyonlar gibi büyük ölçekli mutasyonları tanımlar (8). Bugüne kadar genotiplerin tespiti için DNA dizilimi, DNA mikrodizileri ve PCR bazlı yöntemler dahil olmak üzere birçok teknik kullanılabilmektedir. Klasik dizilemeye dayalı yaklaşımlar, bilinen veya yeni SNP'lerin yanı sıra kısa eklemeler, silmeler gibi yapısal mutasyonlar sayısal varyasyonlar dahil olmak üzere genom üzerindeki (tam genom dizilimi) veya ekzom bölgeleri içindeki (tam ekzom dizilimi) genetik varyantları tespit eder. Genotipleme ölçeklerinin maliyeti, etkinliği ve kohort boyutları dikkate alındığında çoğu çalışmada DNA mikrodizileme (microarray) gibi genotip tarama yöntemlerini seçilmektedir. Bu yöntemler, binlerce-milyonlarca bilinen SNP'yi ölçer. Hedeflenen polimorfizmler çip tasarımlarına bağlıdır. Örneğin ImmunoChip, otoimmün ve inflammatuar hastalıklarla ilgili rapor edilen lokusların çoğunda 196.524 polimorfizm (718 InDels ve 195.806 SNP) içerir (9). Genotipleme çipleri kullanılarak tespit edilebilecek varyantların sayısı yıllar geçtikçe arttı ancak yüksek yoğunluklu 5 milyon SNP çipi

(Illumina OMNI5) bile insan genomundaki 3,3 milyar bazın yalnızca küçük bir kısmını kapsamaktadır.

EPIGENOM VE 3D KROMOZOM ÖLÇÜMÜ

Epigenetik, nükleotid dizisindeki değişiklik içermeyen kromatin özelliklerinin (DNA veya histonlarda) çalışmasını açıklar. Epigenetik ölçümler temel olarak histon modifikasyonu (metilasyon ve asetilasyon), DNA metilasyonu, kromatin modifikasyonu, kromatin erişilebilirliği ve kromozom yapısındaki değişikliklerle karakterize edilir. DNA metilasyonu, genellikle promotör bölgelerde gen transkripsiyonunu baskılamada etkilidir ve transkripsiyonel durma ile sonuçlanan anormal hipermetilasyon sıklıkla bağışıklık hastalıklarıyla ilişkilendirilir veya bir biyobelirteç olarak kullanılır. Tam genom bisülfid dizilimi (WGBS), temsili azaltılmış bisülfid dizilimi (RRBS-seq) ve diğer hedeflenmiş DNA metilasyon profilleri gibi genom çapında teknikler, yeni biyobelirteçlerin keşfedilmesi için bir fırsat sağlar (10). Genotipleme dizilerine benzer şekilde, metilasyon dizilerinde (array) hedeflenen bölgeler çip tasarımına dayanmaktadır. İnsan bağışıklık sisteminin incelenmesi için bazı köklü diziler örneğin, MetilasyonEPIC BeadChip 850.000'den fazla metilasyon bölgesini kapsamaktadır (11).

DNA'yı paketleyen ve düzenleyen temel proteinler olarak histonlar gen regülasyonunda rol oynar. Dizi (array) ve sıralama (sekans) tabanlı yaklaşımlar, örneğin ChIP-chip ve ChIP-seq, DNA bölgelerine veya alanlarına bağlanan spesifik histon modifikasyonlarını tanımlamak için kullanılır (12). Kromatin modifikasyonları ve erişilebilirlik, epigenetik değişikliklerin bir diğer önemli yönüdür. 3 boyutlu kromozom yapısı kromozomların nasıl katlanmış, paketlenmiş ve işlevsel bölmeler halinde düzenlenmiş ve farklı bölmelerin birbirine nasıl bağlı olduğu açıklar.

TRANSKRIPTOM ÖLÇÜMÜ

Geleneksel qPCR teknikleri yalnızca sınırlı sayıda geni ölçebilirken, transkriptom, tüm RNA moleküllerini (hem kodlayan hem kodlamayan transkript) içerir. Tek bir omics verisi, belirli bir biyolojik süreci örneğin transkriptom gibi genler hakkında transkripsiyonel düzeyde bilgi sağlayabilir. Bağışıklık sisteminin bütünsel bir resmini elde etmek için çoğu zaman çoklu omik verilerinin sistematik bir şekilde toplanması gerekir. Bu konuda yapılmış ilk çalışmalardan biri Yaygın Değişken İmmün Yetmezlikli (CVID) hastalar üzerinedir.

CVID patogenezinde birden fazla genetik bileşen yer almaktadır. Vakaların yaklaşık %10'unda CVID'nin monogenik nedenleri bulunmuştur ve öncelikle B hücresi reseptör kompleksi ilişkilidir. Çoğu durumda, birden fazla gendeki varyantların aynı veya farklı fenotiplere katkıda bulunabildiği poligenik bir kalıtım şekli vardır.

Ayrıca, genetik karmaşıklık transkripsiyonel ve epigenetik bozukluklardan kaynaklanabilir

CVID duyarlılığı ile ilişkili tanımlanan SNP'lerin silico analizi, SNP'lerin DNaz bölgeleri, promotor/güçlendirici histon işaretleyicileri ve transkripsiyon düzenleyici motifler açısından zenginliğini; bu da CVID'nin yalnızca protein kodlayan genlerdeki varyasyonların sonucu değil aynı zamanda düzensiz transkripsiyonel düzenlemenin sonucu olabileceğini ortaya koymuştur.

CVID patogenezinin ve düzenleyici SNP'lerin fonksiyonunu anlamak için CVID hastalarının bağışıklık hücrelerinin transkripsiyonel imzasını ortaya çıkarmak önemlidir. Park ve ark. ın çalışmasında İnflamatuar/otoimmün belirtileri olan ve olmayan CVID hastalarından ve sağlıklı kontrollerden alınan mononükleer hücrelerin transkriptomları karşılaştırılmış. İnflamatuar komplikasyonları olan ve olmayan CVID hastalarının ve sağlıklı kontrollerin tam kan hücrelerinde farklı şekilde eksprese edilen 2.998 transkripti tanımlanmış. İnflamatuar koşullara sahip 29 CVID deneğinin, bu komplikasyonları olmayan 30 CVID deneğine kıyasla çok daha fazla diferansiyel eksprese edilmiş transkript sergilediğini göstermiştir. Dolayısıyla komplikasyonlu CVID grubu, CVID ile sağlıklı kişiler arasında gözlenen transkripsiyonel farklılıkların çoğuna katkıda bulunmuştur. Modüler analizlerle karşılaştırma, inflammatuar/otoimmün bulguları olan CVID da olmayan gruba göre IFN modüllerinin (M1.2 M3.4 ve M5.12) yukarı regüle edildiğini, B, plazma hücresi ve T hücresi ile ilgili modüllerin (sırasıyla M4.10, M9.2 ve M4.11, M4.1) ise down regüle edildiği, XLA lı hastalarda B ve plazma hücresi modüllerinin down regüle olduğunu, T hücre ve IFN ilişkili genlerde önemli bir değişiklik saptanmadığını göstermiştir

İnvitro IFN üretimi açısından, CVID hücreleri, kontrol grubuna göre daha az IFN-y üretti (anti-CD3+CD28 için, p=

0,03; PHA için $p=0,02$) ve inflamatuvar komplikasyonları olan veya olmayan CVID hastalarının hücreleri arasında hiçbir fark saptanmazken, ek olarak, CVID deneklerden TLR7, TLR7/8 veya TLR9 ile aktive edilen PBMC'ler (veya daha önce gösterildiği gibi bu aynı zamanda plazmasitoid dendritik hücreler için de geçerlidir) normal kontrol hücrelerine göre daha az IFN-a ürettiği bildirilmiştir (13).

RNA mikrodizi verilerinin tek başına analiz edilmesinin klinik fenotipleri ayırt edecek kadar duyarlı olmadığını ve CVID için yeni biyobelirteçlerin tanımlanmasının büyük ölçüde seçilen okuma sistemine bağlıdır. Transkriptomanaliz, diferansiyel olarak ifade edilen genlerin tanımlanmasına yardımcı olur; ancak işlevsel doğrulama, transkripsiyonel imza ile fenotip arasındaki korelasyonu doğrulamak için çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Chu X, Zhang B, Koeken V, Gupta MK, Li Y. Multi-Omics Approaches in Immunological Research. *Front Immunol* 2021 Jun 11;12:668045. doi: 10.3389/fimmu.2021.668045.
2. Reyes M, Filbin MR, Bhattacharyya RP, Billman K, Eisenhaure T, Hung DT, et al. An Immune-Cell Signature of Bacterial Sepsis. *Nat Med* (2020) 26 (3):333–40. doi: 10.1038/s41591-020-0752-4 4.
3. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and Effectiveness of Influenza Vaccines: A Systematic Review and MetaAnalysis. *Lancet Infect Dis* (2012) 12(1):36–44. doi: 10.1016/S1473-3099 (11)70295-X
4. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZ, Ashcroft DM, Barker JN, Burden AD, et al. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study From the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (Badbir). *J Invest Dermatol* (2015) 135(11):2632–40. doi: 10.1038/jid.2015.208
5. Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, Bretherick AD, Rawlik K, Pasko D, et al. Genetic Mechanisms of Critical Illness in Covid-19. *Nature* (2020) 591.7848:92–98.. doi: 10.1101/2020.09.24.20200048
6. Xiong Y, Liu Y, Cao L, Wang D, Guo M, Jiang A, et al. Transcriptomic Characteristics of Bronchoalveolar Lavage Fluid and Peripheral Blood Mononuclear Cells in COVID-19 Patients. *Emerg Microbes infections* (2020) 9(1):761–70. doi: 10.1080/22221751.2020.1747363
7. Shen B, Yi X, Sun Y, Bi X, Du J, Zhang C, et al. Proteomic and Metabolomic Characterization of COVID-19 Patient Sera. *Cell* (2020) 182(1):59–72.e15. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.032
8. NeteaMG, Joosten LA, Li Y, Kumar V, Oosting M, Smeekens S, et al. Understanding
9. Human Immune Function Using the Resources From the Human Functional. Genomics Project. *Nat Med* (2016) 22(8):831–3. doi: 10.1038/nm.4140
10. Cortes A, Brown MA. Promise and Pitfalls of the ImmunoChip. *Arthritis Res Ther* (2011) 13(1):101. doi: 10.1186/ar3204
11. Lund G, Andersson L, Lauria M, Lindholm M, Fraga MF, Villar-Garea A, et al. Dna Methylation Polymorphisms Precede Any Histological Sign of Atherosclerosis in Mice Lacking Apolipoprotein E. *J Biol Chem* (2004) 279(28):29147–54. doi: 10.1074/jbc.M403618200
12. Pidsley R, Zotenko E, Peters TJ, Lawrence MG, Risbridger GP, Molloy P, et al. Critical Evaluation of the Illumina Methylationepic Beadchip Microarray for Whole-Genome Dna Methylation Profiling. *Genome Biol* (2016) 17(1):1–17. doi: 10.1186/s13059-016-1066-1
13. Ji H, Jiang H, Ma W, Johnson DS, Myers RM, Wong WH. An Integrated Software System for Analyzing Chip-Chip and Chip-Seq Data. *Nat Biotechnol* (2008) 26(11):1293–300. doi: 10.1038/nbt.1505
14. J, Munagala I, Xu H, Blankenship D, Maffucci P, et al. (2013) Interferon Signature in the Blood in Inflammatory Common Variable Immune Deficiency. *PLoS ONE* 8(9): e74893. doi:10.1371/journal.pone.0074893

AZ KONUŞTUĞUMUZ OMICS TEKNİKLER: LİPİDOMİK VE METABOLOMİK

Dr. H. Atakan Ekiz

Lipidomik ve metabolomik, organizmaların biyokimyasal yapılarını ve işlevlerini daha derinlemesine anlamak için geliştirilen analitik yöntemlerin birleşmesiyle oluşturulan iki önemli disiplindir. Her ikisi de biyoloji, tıp, gıda bilimi, çevre bilimi ve tarım gibi birçok alanda büyük ilgi görmekte ve uygulama bulmaktadır.

Lipidomik, organizmalardaki lipid bileşenlerinin kapsamlı bir analizi üzerine odaklanır. Lipitler, hücre zarlarının temel yapı taşlarıdır ve enerji depolama, iletim ve hücre sel sinyal iletimi gibi birçok biyolojik süreçte önemli rol oynarlar. Lipidomik çalışmaları, farklı lipid türlerini, miktarlarını ve dağılımlarını inceleyerek organizmanın lipid profiline dair kapsamlı bilgi sağlar. Bu bilgi, lipid metabolizmasıyla ilgili anlayışımızı derinleştirir ve birçok hastalığın teşhisi, tedavisi ve izlenmesi için potansiyel olarak önemli ipuçları sunar.

Metabolomik, organizmanın tüm metabolitlerini (küçük moleküler bileşenler) kapsayan bir alanı ifade eder. Metabolitler, genetik bilgi ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu üretilen ve organizmanın fizyolojik durumunu yansıtan moleküler bileşenlerdir. Metabolomik, organizmanın tam işleyişini anlamamıza yardımcı olur. Bu, metabolik süreçlerin karmaşıklığını ve organizmanın tepkilerini çeşitli koşullar altında nasıl değiştirebileceğini anlamak için büyük öneme sahiptir. Özellikle hastalıkların teşhisi, tedavisi ve kişiselleştirilmiş tıp alanında metabolomik veriler büyük bir potansiyele sahiptir.

Alerji süreçlerinin daha iyi anlaşılması, sınıflandırılması, tanısı ve tedavisi için metabolomik ve lipidomik yaklaşımları önem taşımaktadır. Bu bağlamda seminerde aşağıdaki noktalarda odaklanacaktır:

Metabolit Profilinde Değişiklikler: Alerji durumlarında, organizmanın yanıtı olarak metabolit profili değişebilir. Kan, idrar veya diğer biyolojik örneklerde yapılan metabolomik analizler, alerjiye bağlı olarak ortaya çıkan metabolit değişikliklerini ortaya çıkarabilir. Metabolomik verilerin yeni yaklaşımlarla incelenmesi ve veri tabanlarıyla karşılaştırılması alerjik reaksiyonların daha iyi karakterize edilmesini sağlayabilir.

İltihap ve Bağışıklık Yanıtı: Alerji, bağışıklık sisteminin aşırı yanıtı ile ilişkilidir. Metabolomik analizler, bu yanıtın bir parçası olarak ortaya çıkan iltihap belirteçlerini ve bağışıklık sistemine ait metabolitleri tanımlayabilir. Bu, alerjik reaksiyonların metabolik yollar üzerindeki etkilerini anlamamıza yardımcı olabilir.

Lipid Metabolizması: Alerji durumları, lipid metabolizması üzerinde etkiler gösterebilir. Özellikle, alerjik reaksiyonlar sırasında serbestleşen biyoaktif lipidlerin metabolomik analizleri, alerji ile ilişkilendirilen lipid sinyallemesini anlamamıza yardımcı olabilir.

Bağışıklık Hücreleri ve Metabolizma: Bağışıklık hücreleri, alerjik yanıtların düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Metabolomik çalışmalar, bu hücrelerin metabolik aktivitelerindeki değişiklikleri ortaya çıkarabilir ve bağışıklık sistemine ait metabolik yolların nasıl düzenlendiğini gösterebilir.

Hastalık Belirteçleri: Metabolomik veriler, alerjik hastalıkların tanısında veya şiddetinin değerlendirilmesinde potansiyel belirteçlerin keşfedilmesine olanak tanır. Belirli metabolit profilleri, belirli alerjenlere karşı reaksiyonun şiddetini yansıtabilir.

ZOR OLGULARLA NASIL BAŞ EDERİZ?

Uzm. Dr. Fevzi Demirel

Dirençli Anafilaksi:

Dirençli anafilaksinin sabit bir tanımı yoktur. Avrupa Anafilaksi Kayıt Sistemi, "minimum en az iki doz (300 µg) adrenalin tedavisine rağmen semptomların normalleşmediği anafilaksi" tanımını kullanmaktadır. ABD merkezli bir panel yakın zamanda "3 veya daha fazla uygun dozlarda adrenalin ile tedavi edilmesi gereken" (veya intravenöz epinefrin infüzyonununun başlatılması gereken) bir reaksiyon olarak tanımlamış ancak bu tanımlamada spesifik olarak tedavi yanıtına atıfta bulunulmamıştır. Birleşik Krallık Resüsitasyon Konseyi (RCUK) yakın zamanda anafilaksinin acil tedavisine ilişkin kılavuzunu güncelleyerek dirençli anafilaksiyi "uygun iki doz intramüsküler adrenaline rağmen tedavinin devam edilmesini gerektiren" bir reaksiyon olarak tanımladı ve tedavi yönetimini kolaylaştıracak bir algoritma önerdi. Dirençli anafilaksi nadirdir: Avrupa Kayıt Sistemine göre bildirilen tüm anafilaksi vakalarının %0,37'sini oluşturduğu ve bu tür reaksiyonların görülme sıklığının perioperatif ortamda toplum reaksiyonlarına kıyasla 9 kat daha muhtemel olduğu rapor edilmiştir. Sistematik bir inceleme ve meta-analiz şunu bildirmiştir: Adrenalinle tedavi edilen reaksiyonların tahminen %3,4'ü (%95 CI, %1,9 - %5,9) iki doz adrenaline suboptimal yanıt verirken çoğu üç doza daha iyi yanıt verir. Dirençli anafilaksi muhtemelen inflamatuvar medyatörlerin devam eden salınımının, yetersiz adrenalin (hem yetersiz dozaj hem de ilacın dağıtımını sağlayacak dolaşımdaki hacim eksikliği nedeniyle) ve muhtemelen taşıfilaksi sonucu olarak ortaya çıkmaktadır.

Tedaviyi güvenli ve hızlı bir şekilde uygulamak ve gerekli desteği elde etmek amacıyla erken tanı çok önemlidir. Etkili adrenalin vazokonstriksiyona ve bronkodilatasyona neden olur, miyokard kontraktilitesini artırır ve mast hücre degranülasyonunu inhibe eder. Dolaşımdaki kan hacminin üçte birine eşdeğer plazma ekstrasvazasyonu şiddetli reaksiyonlarda dakikalar içinde meydana gelebilir; ancak, belirgin hemodinamik bozulma olmayanlarda bile venöz dönüş önemli ölçüde bozulabilir. Bu nedenle hem şoku etkili şekilde tedavi etmek hem de adrenalin dağıtımını optimize etmek amacıyla yeterli dolaşım hacminin intravenöz sıvı desteği ile korunması gereklidir. İnsan vaka serilerinden ve hayvan modellerinden elde edilen veriler, düşük doz intravenöz adrenalin infüzyonlarının intramüsküler veya intravenöz boluslardan daha etkili olabileceğini öne sürmektedir. Bu nedenle, reaksiyonun başlangıcında uygulanan İM adrenaline dirençli olan tüm hastalara düşük dozda intravenöz infüzyon önerilmektedir. Brown ve arkadaşları tarafından önerilen protokolün etkinliği kanıtlanmıştır ve hali hazırda Avustralya ve İspanya kılavuzlarına dahil edilmiştir.

Tüm hastaların elektrokardiyografi (EKG), nabız oksimetresi ve kan basıncı dahil olmak üzere sürekli olarak izlenmesi gerekir. Olası yan etkiler (taşiaritmi, şiddetli hipertansiyon, miyokard enfarktüsü ve felç dahil) ve intravenöz adrenalinle ilişkili doz hatası riskini azaltmak için kritik bakım desteği alınmalıdır. Klinik yanıtın optimalin altında kaldığı durumlarda, ikinci basamak vazopresörlerin önerilmesine ilişkin çok az kanıt vardır. Hayvan modelleri vazopresörlerin (örn. vazopressin, metaraminol ve noradrenalin) tek başına değil adrenalin infüzyonuyla birlikte kullanılması gerektiğini ileri sürmektedir. Beta-blokör alan hastalarda glukagon kullanıldığına dair kanıtlar sınırlıdır ancak dikkate alınmalıdır; Uygulanıyorsa hiperglisemi, hipokalemi, hipokalsemi ve kusma gibi olası olumsuz etkiler açısından hasta izlenilmelidir. Gıda kaynaklı reaksiyonlarda şiddetli bronkospazm yaygındır; dirençli reaksiyonlarda adrenalin infüzyonu tercih edilen tedavi olmaya devam etmektedir, ancak nebülize ve intravenöz bronkodilatatörlerle desteklenebilir. Önemli vazodilatasyona neden olabileceğinden magnezyum sülfat önerilmez. Nebulize adrenalin, üst solunum yolu tıkanıklığını tedavi etmek için yararlı olabilir, ancak parenteral adrenaline göre öncelik verilmemeli veya kritik üst solunum yolu tıkanıklığı vakalarında trakeal entübasyonu geciktirmemelidir.

Anafilaksiyi takiben kalp durması (kardiyak arrest), uzun süreli kardiyopulmoner resüsitasyonun (CPR) (uygun

olduğu durumlarda ekstrakorporeal CPR dahil) düşünülmesi gereken bir durumdur. Bunun nedeni, hastaların genellikle daha önceden iyi oldukları bir durumda iken hızla kardiyak arrest olmaları ve potansiyel olarak geri döndürülebilir bir nedene sahip olmalarıdır. Perioperatif anafilaksi yönetimine yönelik önerilere göre, özellikle bradikardi bağlamında sistolik kan basıncının 50 mmHg'nin altında kalması durumunda (yetişkinlerde) göğüs kompresyonuna başlanılmalıdır. İntravenöz (veya interosseöz) adrenalin, belirlenmiş kardiyak arrest protokollerine göre uygulanmalıdır. Dirençli anafilaksi nadirdir, ancak hastane ortamında ölümcül anafilaksi ile benzer oranda meydana gelir. Erken teşhis ve hızlı tedavi artışı, tedavi edilebilir bir hastalığın sonuçlarını iyileştirecektir.

***Dirençli anafilaksi için periferik IV adrenalin infüzyon rejimi**

a-Tedavi Hazırlığı

- Sürekli monitörizasyon ve gözlem zorunludur:
 - EKG, nabız oksimetresi, invazif olmayan KB en az her 5 dakikada bir
- 1 mg (1 ml 1 mg/ml [1:1000]) adrenalin 100 ml %0,9 sodyum klorürle karıştırın ve özel bir hat üzerinden bir infüzyon pompası kullanarak bağlayın.
- Geri akış önleyici valf kullanmadığınız sürece başka bir damar hattına "bindirmeyin".
- Sık ölçümler infüzyonu engelleyeceğinden ve ekstrevasiyon yaralanması riskine yol açacağından kan basıncı manşonuyla aynı taraftan infüzyon yapmayın

b-Tedaviye başlama ve doz ayarlama

- Çocuklarda ve yetişkinlerde reaksiyonun ciddiyetine bağlı olarak 0,5–1,0 ml/kg/saat ile başlayın:
 - Orta şiddet: 0,5 ml/kg/saat (~0,1 µg/kg/dak)
 - Şiddetli (hipotansif veya hipoksik): 1 ml/ kg/saat
- En düşük etkili oranı hedefleyerek cevaba göre yukarı veya aşağı titre edin.
- Kararlı duruma hızdaki değişiklikten 5-10 dakika sonra ulaşılır.
- Kanülün açık olduğundan emin olmak için infüzyon bölgesini düzenli olarak izleyin
- Taşikardi, tremor, normal veya yüksek kan basıncının eşlik ettiği solgunluk aşırı adrenalin tedavisinin göstergesi olabilir: infüzyon hızını azaltın (veya şiddetliyse infüzyonu durdurun).
- Adrenalin infüzyonuna dirençliyse acilen daha fazla uzman yardımı isteyin. Uzun süreli infüzyonlar için hastaların merkezi venöz erişime ihtiyacı olacaktır; yerel protokollerini takip edin.

c-Tedavinin kesilmesi

- Semptomlar düzeldikçe, başlangıç hızının %50'sini hedefleyerek infüzyonu azaltın.
- Tüm semptom ve işaretlerin ortadan kalkmasından bir saat sonra, infüzyonu 30 dakika süreyle kesin ve ardından durdurun; Tekrarlanma ihtimaline karşı yakından izleyin ve gerekirse yeniden başlatın.

Bifazik Anafilaksi

Bifazik anafilaksi, başlangıç semptomlarının tamamen düzelmesinden sonra tetikleyici ajanla tekrar temas olmadan bulguların yeniden ortaya çıkması olarak tanımlanabilir. Sıklığı %0.4 ile %21 arasında değişmektedir. Sıklığın bu kadar

farklılık göstermesi henüz tanımı için net bir fikir birliğinin olmaması, hafif olguların tanınmasında zorluk, gereksiz tanı ve toplum bazlı çalışmalarındaki yetersizlikle ilişkili olabilir. Hastaların %75'inde bifazik reaksiyon bulguları acilden taburcu olmadan gözlenir. Bifazik anafilaksi, ilk reaksiyonun düzelmesinden sonraki 72 saat içinde gelişebilir. Klinik bulgular başlangıç bulgularıyla genellikle aynı veya daha hafif şiddettedir, ancak daha şiddetli de olabilir. Unifazik ve bifazik reaksiyonlar açısından yaş ve cinsiyet farklılığı gösterilememiştir. Bifazik reaksiyonların önlenmesi amacı ile başlangıç tedavisine kortikosteroid eklenmesi tüm rehberlerde önerilmekle birlikte, hem kortikosteroidlerin hem de antihistaminlerin bifazik reaksiyon gelişimini önleyip önlemediğine dair yeterli kanıt yoktur.

Uzamış Anafilaksi

Anafilaksi kliniğinin tedaviye rağmen tamamen ortadan kalkmadığı, saatler boyunca sürebilen klinik tabloya uzamış- "protracted" anafilaksi denir. Uzamış anafilaksi olgularında klinik belirti ve bulgular, uygun ve etkin tedavilere rağmen 192 saate kadar ortadan kalkmayabilir. İlk defa 1974 yılında Lockey tarafından tanımlanan uzamış anafilaksi, sık karşılaşılan bir durum olmayıp literatürde olgu sunumları şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Uzamış anafilaksi kliniğinin önceden tahmin edilmesi için tanımlanmış belirteçler yoktur.

Anahtar kelimeler: Anafilaksi, Anafilaksi tedavisi, Adrenalin

KAYNAKLAR:

1. Pouessel G, Deschildre A, Timothy E Dribin TE, et al. Refractory Anaphylaxis: A New Entity for Severe Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol Pract . 2023 Jul;11(7):2043-2048.
2. Sargant N, Dodd A, Hughes A, et al. Refractory anaphylaxis: Treatment algorithm, Allergy. 2021;76: 1595–1597.
3. Francuzik W, Dölle-Bierke S, Knop M, et al. Refractory Anaphylaxis: Data From the European Anaphylaxis Registry. Front Immunol. 2019 Oct 18;10:2482.
4. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, et al. Anaphylaxisda practice parameter update 2015. P. Ann Allergy Asthma Immunol 115 (2015) 341-384
5. Anafilaksi Türk Ulusal Rehberi 2018. Asthma Allergy Immunol 2018;16: Ek Sayı: 1

KRONİK SPONTAN ÜRTİKERDE UYGUN BİYOLOJİK AJAN HANGİSİ?

Doç. Dr. Zeynep Çelebi Sözen

Kronik spontan ürtiker (KSÜ) 6 haftadan uzun süren, rekürren, yer değiştiren, 24 saat içerisinde gerileyen, kaşıntılı, kızamık plaklar ile karakterize immün aracılı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Henüz küratif bir tedavi yöntemi bulunmamakta ve mevcut yaklaşımlar ile semptom kontrolünün sağlanması amaçlanmaktadır. İnflamasyondan sorumlu ana hücre mast hücreleridir ve yanı sıra dendritik hücre, eozinofiller, bazofiller, Th2, Th1, Th17, nötrofil, makrofaj ve monositler de inflamasyonda rol almakta, lezyonlu ve lezyonsuz deri bölgelerinde artmaktadır.

Mast hücreleri üzerinde bulunan FcεR1 otoimmün aracılı [Tip I (IgE yapıda otoantijen), Tip IIb (IgG yapıda otoantijen)] ya da IgE aracılı olarak uyarılmaktadır (1). Ayrıca çeşitli sinyaller siglec-8, C5a, MRGPRX2, KIT, CRTH2 reseptörleri aracılığıyla da uyarıma neden olur. Aktive olan mast hücreleri degranüle olarak vazoaaktif mediatör ve histamin salar , vazodilatasyon meydana gelir ve ortama sekonder hücre (eozinofil, monosit, bazofil, T lenf) göçü olur (1,2). Oluşan inflamasyon kliniğe kaşıntı kızarıklık, kabarıklık ve ödem olarak yansır.

Kronik spontan ürtiker tedavisinde rehberler tarafından önerilen birinci basamak tedavi olarak antihistaminiklerin kullanılması, cevap alınmaz ise 4 kata kadar doz arttırılmasıdır. Bu basamakta yanıt alınamayan hastalarda biyolojik tedavilere geçilmekte ve ilk olarak kronik spontan ürtiker tanısıyla 2014 yılından beri >12 yaş endikasyonu bulunan tek biyolojik olan omalizumab'ın 1x300 mg/4hf dozunda denemesi önerilmektedir (1-3). Omalizumab serbest IgE'ye bağlanarak FcεR1 ile bağlanmasını engeller. Böylece bazofil, mast hücre ve deride FcεR1 düzeyleri azalır. IgE yapıdaki otoantikörleri de bağlar ve azaltır, bazopeniyi düzeltir, bazofil fonksiyonlarını iyileştirir ve mast hücre degranülasyonunu azaltır (1-5). Omalizumab Faz III ve Faz IV çalışmalarında semptom kontrolünü sağlamada ve yaşam kalitesini arttırmada etkili ve yan etki oranı düşük bulunmuştur. Omalizumaba cevap genellikle 8-10 hafta arası gözlenir. Bu nedenle yanıt değerlendirmesinin 3. aydan önce yapılması önerilmez. Tip I KSÜ de omalizumab yanıtı daha hızlı olmaktadır ve IgE miktarında hızlı bir düşüş görülmektedir. Tip IIb KSÜ daha çok kadın ağırlıklı, IgE düzeyi düşük, geç başlangıçlı, yüksek hastalık aktivitesi olan ve komorbit otoimmün hastalıkları olan bir grup hastadan oluşur. Bu hastalarda omalizumab cevabı daha az ve geç olmaktadır (3,6). Omalizumab tedavisine kısmi yanıt ya da yanıt alınamaması durumunda standart uygulanan bir yaklaşım olmamakla birlikte dozun 1x450/4 hf 1x600/4 hf, 1x600/2hf şeklinde arttırılması ya da 1x150/2hf şeklinde doz aralarının sıklaştırılması önerilmektedir (7,8). Tam yanıtı hastalarda 3-6. Ayda yapılan değerlendirme sonrası doz azaltılarak ya da araları açılarak kesilebilir (8). Bir çalışmada omalizumab kullanan 137 hastada 6 aylık 1-2 kür sonrası %50 oranında >4 yıl remisyon geliştiği bildirilmiştir (9). Bazal ÜAS7 yüksek hastalarda ve semptom cevabı geç olanlarda relaps riski yüksektir (3,6,7).

Başka hastalıklar için endikasyon almış olan IL-5, IL-4/IL-13 ve IL-17 yolakları üzerinden etkili biyolojik tedaviler, ürtiker patofizyolojisinde bu sitokinlerin rolü göz önüne alındığında faydalı olacak gibi görünmektedir (5,6). IL-5 eozinofiller ve mast hücreleri üzerine direkt uyarıcı olmasının yanı sıra mast hücre ile etkileşimde olan eozinofiller ve bazofiller için kemotaktiktir ve deriye göç etmelerine neden olur (10). Mepolizumab, reslizumab gibi IL-5 antagonisti ve benralizumab gibi IL5R antagonisti olan biyolojikler ile IL5'in etkilerinin baskılanması ile inflamasyonun azaldığı ve klinik olarak fayda görüldüğüne dair vaka raporu bazında bildiriler bulunmaktadır.

Mast hücre, eozinofil ve bazofil üzerine etkili olan IL-4, B hücrelerinde IgE sınıf değişimini uyarır. Kronik spontan ürtikerde IL-4 sekrete eden hücreler deride artmış düzeydedir ve dupilumab aracılığıyla IL4 etkilerinin önlenmesi sonucunda mast hücre fonksiyonlarının baskılandığı görülmüştür. Liberty CSU Cupid (faz III) çalışmasında dupilumab ile ÜAS7 de belirgin azalma ve yaşam kalitesinde artış olduğu gösterilmiştir (5,11). Kronik spontan ürtikerde IL17A

sekrete eden CD4Th ve mast hücrelerin deride artmış miktarda gösterilmesi hem tekrarlayan ataklar ve uzamış ürtiker cevabı ile ilişkili bulunmuş hem de bu hastaların secukinumab'dan faydalanacağını düşündürmüştür. Secukinumab omalizumab dirençli 8 hastada denenmiş ve hastalık aktivitesinde belirgin gerileme olduğu izlenmiştir (12).

Kronik spontan ürtikerin ana efektör hücresi olan mast hücrenin reseptör çeşitliliği ve zengin uyarım potansiyeli hedefe yönelik birçok yeni biyolojik ajan geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Bunlardan biri olan BTK inhibitörleri, IgE FcεR1'e bağlandıktan sonra hücre içi BTK fosforilasyonunun engellenmesine ve B hücrelerde TLR uyarısının engellenmesine yol açar ve sırasıyla mast hücre ve B hücre aktivasyonunun önlenmesine neden olur. Faz II çalışmaları tamamlanmış olan ve umut vaat eden remibrutinibin Faz III çalışma sonuçları beklenmektedir (13,14).

Mast hücre, bazofil ve eozinofillerde bulunan inhibitör bir reseptör olan Siglec-8' e bağlanan lirentelimab ile mast hücre inhibe olur, degranüle olamaz, sitokin salgılamaz ve eozinofiller azalır. Faz II çalışmaları devam etmektedir (15).

Ligelizumab IgE'ye omalizumaba göre çok daha güçlü bağlanır, daha hızlı etki gösterir ve kesildikten sonra relapsa kadar geçen süre daha uzun olmaktadır. Faz III çalışmalarda ÜAS7, ISS7 ve yaşam kalitesinde plaseboya göre anlamlı düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir (16).

IgE'ye omalizumaba göre çok daha güçlü bağlanan UB221'in fare modellerinde CD23'e IgE bağlanmasını azalttığı ve serum IgE'yi azalttığı gösterilmiştir. Serbest IgE'ye omalizumabdan daha güçlü bağlanan bir diğer molekül olan GI-310, C5aR1 bloke eden avdoralimumab, stem cell faktörün KIT reseptörüne bağlanmasını engelleyen barzolvolimab, CD200'ün CD200R'ye bağlanmayı engelleyen LY345473 ve ürtiker plaklarında artmış olan TSLP'nin reseptörüne bağlanmasını engelleyen tezepelumab ile ilgili faz I, II çalışmaları devam etmektedir (4,6).

KAYNAKLAR

1. Kaplan A. et. al. Chronic spontaneous urticaria: Focus on pathophysiology to unlock treatment advances. *Allergy* 2022;78(2):389-401.
2. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA(2)LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734–66.
3. Casale TB. et.al. Omalizumab for Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: A Narrative Review of Current Status. *Dermatol Ther* 2023; 13(11): 2573–88.
4. Yosipovitch et.al. Current and Emerging Therapies for Chronic Spontaneous Urticaria: A Narrative Review. *Dermatol Ther*.2023;13(8):1647-60.
5. Segu-verges C.et.al. Unveiling chronic spontaneous urticaria pathophysiology through systems biology *J Allergy Clin Immunol* 2023;151:1005-14.
6. Maurer et.al biologics for the use in chronic spontaneous urticaria: when and which . *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:1067-78.
7. Metz M, et.al. Omalizumab up dosing in chronic spontaneous urticaria: an overview of real-world evidence. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59(1):38–45.
8. Gimenez Arnau AM, Valero Santiago A, Bartra Tomas J, et al. Therapeutic strategy according to differences in response to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(5):338–348. doi: 10.18176/jiaci.0323.

9. Di Bona D, Nettis E, Bilancia M, et al. Duration of chronic spontaneous urticaria remission after omalizumab discontinuation: a long-term observational study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(6):2482–85.
10. Altrichter S.et.al.The role of eosinophils in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:1510-6.
11. Maurer M.et.al. Dupilumab Significantly Reduces Itch and Hives in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria: Results From a Phase 3 Trial (LIBERTY-CSU CUPID Study A) AAAAI annual meeting February 26-28, 2022.
12. Sabag DA.et.al Interleukin-17 is a potential player and treatment target in severe chronic spontaneous urticaria. *Clinical & Experimental Allergy* 2020 ;50(7):799-804.
13. Mendes-Bastos P. et.al. Bruton’s tyrosine kinase inhibition—An emerging therapeutic strategy in immune-mediated dermatological conditions. *Allergy* 2022; 77(8): 2355–66.
14. Maurer M et.al. Remibrutinib treatment improves quality of life in patients with chronic spontaneous urticaria. *Immunology (AAAAI) 2022 Annual Meeting, 25–28 February, 2022.*
15. Altrichter S.et.al. An open-label, proof-of-concept study of lirenlimab for antihistamine-resistant chronic spontaneous and inducible urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2022;149:1683.
16. Maurer M et.al. Ligelizumab for CSU. *N Engl J Med* 2019;381:1321-32.

KAYNAKLAR:

1. Kucuksezer UC, Ozdemir C, Akdis M, Akdis CA. Influence of Innate Immunity on Immune Tolerance. *Acta Med Acad.* 2020;49(2):164-80.
2. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of Aeroallergen Immunotherapy: Subcutaneous Immunotherapy and Sublingual Immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(1):71-86.
3. Kucuksezer UC, Ozdemir C, Yazici D, Pat Y, Mitamura Y, Li M, et al. The epithelial barrier theory: Development and exacerbation of allergic and other chronic inflammatory diseases. *Asia Pac Allergy.* 2023;13(1):28-39.
4. Kucuksezer UC, Ozdemir C. İmmün tolerans. In: Kalpaklıoğlu FA, Baccioğlu A, editors. *Alerji ve İmmünoloji Hastalıkları Güncel Tanı ve Tedavi*, : EMA Tıp Kitapevi; 2022. p. 677-82.
5. Soyer OU, Akdis M, Ring J, Behrendt H, Cramer R, Lauener R, et al. Mechanisms of peripheral tolerance to allergens. *Allergy.* 2013;68(2):161-70.
6. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31 Suppl 25(Suppl 25):1-101.
7. Hogquist KA, Baldwin TA, Jameson SC. Central tolerance: learning self-control in the thymus. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(10):772-82.
8. Sprent J, Kishimoto H. The thymus and negative selection. *Immunol Rev.* 2002;185:126-35.
9. Akdis M. Healthy immune response to allergens: T regulatory cells and more. *Curr Opin Immunol.* 2006;18(6):738-44.
10. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Cramer R, et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med.* 2004;199(11):1567-75.
11. Boonpiyathad T, Meyer N, Moniuszko M, Sokolowska M, Eljaszewicz A, Wirz OF, et al. High-dose bee venom exposure induces similar tolerogenic B-cell responses in allergic patients and healthy beekeepers. *Allergy.* 2017;72(3):407-15.
12. Deniz G, Erten G, Kucuksezer UC, Kocacik D, Karagiannidis C, Aktas E, et al. Regulatory NK cells suppress antigen-specific T cell responses. *J Immunol.* 2008;180(2):850-7.
13. Wang S, Xia P, Chen Y, Qu Y, Xiong Z, Ye B, et al. Regulatory Innate Lymphoid Cells Control Innate Intestinal Inflammation. *Cell.* 2017;171(1):201-16 e18.
14. Ozdemir C, Akdis M, Akdis CA. T-cell response to allergens. *Chem Immunol Allergy.* 2010;95:22-44.
15. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. Specific immunotherapy and turning off the T cell: how does it work? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;107(5):381-92.
16. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of immunotherapy to wasp and bee venom. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(9):1226-34.
17. Ozdemir C, Akdis M, Akdis CA. T regulatory cells and their counterparts: masters of immune regulation. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(5):626-39.
18. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. Under the skin or under the tongue: differences and similarities in mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy. *Immunotherapy.* 2013;5(11):1151-8.
19. Ozdemir C, Akdis M, Akdis CA. Nature of regulatory T cells in the context of allergic disease. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2008;4(3):106-10.

EOZİNOFİLİ

Prof. Dr. Cem Hasan Razi

Eozinofili ve astım ilişkisi

Eozinofiller alerjik inflamasyonda en önemli rol oynayan hücrelerdir.

Kan Eo sayısı ile eozinofilik havayolu inflamasyonu arasında güçlü ve direkt bir korelasyon var.

Kan Eo sayısı balgamdaki eozinofilik inflamasyonu göstermede yüksek doğruluk oranına sahip.

Kan Eo sayısı RW'li çocuklarda havayolu eozinofilik inflamasyonun derecesi ve astım gelişimi ile de körele.

Kan eozinofil sayısı $>300/mm^3$ olduğunda alerjik hastalık gelişme riski artıyor.

Annede pozitif atopi öyküsü olan bebeklerde ileride atopi gelişme ihtimali 12.5 kat yüksek iken, kord kanında $Eo >700/mm^3$ olan bebeklerde en az 1 alerjik hastalık gelişme ihtimali 5.30 kat yüksektir. Bu bebeklerin %46'sında 4 yaşına kadar en az 1 alerjik hastalık gelişmektedir.

Yapılan bir çalışmada 3. Ayda bakılan kan Eo değeri $>700/mm^3$ olan infantların hepsinde 18 ay içinde atopik hastalık geliştiği gösterilmiştir.

Başka bir çalışmada ise 3. ayda kan Eo sayısı $>400/mm^3$ olan bebeklerin %65'inde 6 yaşında en az 1 atopik hastalık gelişirken, Eo sayısı $<400/mm^3$ olan bebekleri %31.5'inde 6 yaşında atopik hastalık geliştiği gösterilmiştir.

RW'li çocuklarda kan Eo düzeyleri ile BAL Eo düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuşken, FENO and BAL Eo düzeyleri arasında korelasyon olmadığı gösterilmiştir ($p=0.6$). Bu durumda RW'li çocuklarda kan Eo düzeylerinin havayollarındaki alerjik inflamasyonu gösteren non-invasif bir markır olabileceği düşünülmektedir.

Okulçağı öncesi çocuklarda yapılmış çalışmalarda Wheezing insidansı atopik çocuklarla kıyaslandığında atopik+eozinofilisi olanlarda 3 kat daha fazla bulunmuştur.

Astımlı hastalarda orta (kan Eo $300-500/mm^3$) ve yüksek (kan Eo $>500/mm^3$) kan Eo olanlarda astım atağı nedeniyle acil başvuruları ve astım atak geçirme riski daha yüksek bulunmaktadır.

Okul öncesi yaşta tekrarlayan wheezingi olan çocukların %27'sinde 6 yaşında persistan wheezing gelişmektedir. Persistan wheezing için en önemli risk faktörü eozinofili ($\geq 470/mm^3$). Persistan wheezing gelişmeyen çocukların %91'inde eozinofili yok ($<470/mm^3$).

Yapılan çalışmalarda; Eozinofil seviyeleri, atopiden bağımsız olarak kronik astım gelişimi ile lineer olarak ilişkili bulunmuş olup, kronik astım gelişme riski Eo seviyeleri persistan olarak düşük hastalarda ($<5.8\%$) çok düşük iken, Eo seviyeleri persistan olarak yüksek seyredenlerde %40'a kadar yükseldiği gösterilmiştir.

Bunun yanında kan Eo $>300/mm^3$ olan hastalarda astım atağı gelişme riski ve acil başvuru riskinde artış olduğu bilinmektedir.

Eozinofili ve alerjik rinit (AR) ilişkisi

Doğumda anne kanında eozinofili saptanan anne bebeklerinde 1 ve 3 yaşında alerjik rinit gelişme riski belirgin olarak artmaktadır.

Alerjik rinitli hastalarda klasik bulgularla beraber alt havayolu semptomları olanlarda kan eozinofil değerlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca hafif AR ile kıyaslandığında orta-ağır AR'de kan eEo değerleri belirgi olarak daha yüksektir ve kan Eo değerleri ile AR şiddetinin direkt körele olduğunu göstermektedir.

Eozinofli ve Atopik dermatit (AD) ilişkisi

AD'li hastalarda kan eozinofil sayısı, IgE ≥ 200 IU/ml olan hastalarda belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur.

Eo $> 5\%$ olması, Astım AR ve HDM duyarlılığı ile birlikteliği gösterirken, Eo $< 5\%$ olması, Pet epiteli, çim ve ağaç polen duyarlılığı ile birlikteliği göstermektedir.

Ayrıca kan Eo değeri ile AD şideti arasında da belirgin bir korelasyon vardır. Yapılan çalışmalarda orta-ağır AD'li hastaların kan Eo değeri $> 5\%$ iken, hafif AD'li hastaların kan Eo değeri $< 5\%$ bulunmuştur.

Eozinofli ve tedaviye yanıt

Kan Eo değerleri tedaviye yanıtı da öngörmede önemli bir markır olarak kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda aeroalerjen duyarlılığı ve/veya kan Eo ≥ 300 /mm³ olanlarda steroid tedavisine yanıtın daha iyi olduğu gösterilmiştir.

Kan Eo < 150 /mm³ altında ise mepolizumab tedavisine yanıt azalırken, kan Eo > 150 /mm³ üstünde yıllık atak sayısı progresif olarak azalıyor.

Kan Eo > 150 /mm³ olanlarda yıllık astım atak sayısında azalma %52 iken, kan Eo > 500 /mm³ olanlarda yıllık astım atak sayısında azalma %70 bulunmuştur.

Benralizumab, Dupilimab ve Reslizumab tedavisi alan hastalarda kan Eo değeri ne kadar yüksekse alınan yanıtta o derece artmaktadır.

ALERJİDE YÜKSEK DEĞERLER: TANIDAN TEDAVİYE

TOTAL IgE

Dr. Serap Özmen

Kan dolaşımında en düşük konsantrasyonda bulunan immunglobulin (Ig), IgE'dir. IgE, tüm Ig'lerin %0.002'sini oluşturur. Normalde bu düşük konsantrasyonun nedeni IgE sentezi yapan B hücrelerin sayıca çok az olması ve IgE'lerin mast hücreleri yüzeyindeki FcεR1'ye hızlı ve sıkı bir şekilde bağlanmaları ile alerjen maruziyetinin olduğu dokularda lokal üretimiyle açıklanmaktadır.

IgE antikoru, alerjik hastalıklardaki hipersensitivite reaksiyonlarında tartışmasız bir rol oynarlar. Alerjik hastalıklarda serumdaki total IgE düzeyleri, bir kişinin yaygın alerjenlere karşı saptanabilir alerjene özgü (spesifik) IgE oluşturma olasılığı ile ilgilidir. Pek çok çalışmada, alerjik olmayan bireylere kıyasla alerjik hastalıkları olan çocuklar ve yetişkinlerde serum total IgE konsantrasyonlarının daha yüksek olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Yine de total serum IgE konsantrasyonlarının alerjik hastalıklarda tanısız değeri sınırlıdır. Ayrıca alerjik hastalığı olan ve olmayanları ayıran bir eşik değeri de yoktur.

Serum total IgE düzeylerinin astımlı çocuklarda astımı olmayanlara göre ve atopik olmayan astımlılarda da atopik astımlılara kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ağır alerjik astımlı 6 yaşından büyük, aeroalerjen duyarlılığı (deri testi ya da serum spesifik IgE pozitifliği) olan çocuklarda ek bir biyolojik tedavi olarak omalizumab'ın etkinliği kanıt A düzeyinde gösterilmiştir. Hastanın vücut ağırlığı ve serum total IgE düzeylerine göre omalizumab her 2-4 haftada bir subkutan olarak uygulanır. Omalizumab çocukluk çağı başlangıçlı ve alerjenlerin tetiklediği astımda potansiyel olarak iyi yanıt sağlar.

Alerjik rinitte total IgE düzeylerinden bağımsız olarak alerjen spesifik IgE'ler rol oynarlar. Polen duyarlılığı olan hastalarda polen mevsiminde serum total IgE düzeylerinde artış görülür.

Atopik dermatitli hastaların büyük çoğunluğunda yüksek serum total IgE seviyeleri saptanabilir. Çok yüksek IgE'nin daha şiddetli egzema, besin ve aeroalerjen duyarlılığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak alerjik hastalıklarda serum total IgE ve spesifik IgE düzeylerinin rolü farklılıklar göstermektedir. Bir anti-IgE monoklonal antikoru olan omalizumab'ın alerjik hastalıklardan astım dışında alerjen immunoterapide (özellikle de besin ve venom ile) yararı literatürde bildirilmiştir.

İMMÜNÖLOJİ VE ALLERJİ HASTALIKLARI YAN DAL UZMANLIK EĞİTİMİNDE BEKLENTİLER

Dr. Cihan Örçen

Ülkemizde 30'u çocuk, 15'i erişkin olmak üzere immünoloji ve alerji uzmanlık eğitimi veren 45 merkezin eğitim müfredatı, Tıpta Uzmanlık Kurulu Müfredat Oluşturma ve Standart Belirleme Sistemi (TUKMOS) İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları komisyonu tarafından oluşturulmuş olan çekirdek müfredat programına göre düzenlenmektedir. Müfredat yan dal uzmanlık eğitiminin standart olmasını ve bu standartların eğitimi alacak ve uygulayacak olanlara bir kılavuz halinde sunulmasını amaçlamaktadır. Müfredat içeriğinde kazanılması gereken temel yetkinlikler (klinik ve girişimsel yetkinlikler), öğrenme ve öğretme yöntemleri, eğitim standartları ve rotasyonlar tanımlanmıştır.

Müfredat ile ilişkili olarak immünoloji ve alerji yan dal uzmanlık eğitim sürecini değerlendirmek ve beklentileri belirleyebilmek amacıyla en son 2017 yılında güncellenmiş olan TUKMOS immünoloji ve alerji hastalıkları çekirdek programı referans alınarak bir anket hazırlandı. Anket; demografik veriler ile ilgili yedi, temel yetkinlik alanlarıyla ilgili beş, eğitim standartı ile ilgili altı, öğrenme ve öğretme yöntemleri ile ilgili 13, rotasyon ile ilgili üç, yan dal uzmanlık eğitim sürecinin değerlendirilmesi ve beklentilere ilişkin yedi olmak üzere toplamda 41 soru ile oluşturuldu. Ankete 2017 yılı ve sonrasında yan dal asistanlığına başlamış olup yan dal uzmanı olanlar ve yan dal asistanlığı devam eden hekimler dahil edildi. Google döküman aracılığı ile oluşturulan anket linki WhatsApp çevrimiçi uygulaması ile Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji bağlantılı gruplarda paylaşıldıktan sonra sonuçlar değerlendirildi.

Anket toplam 114 kişi tarafından yanıtlandı. Katılımcıların %67 (76)'sini yan dal asistanı, %33 (38)'ünü yan dal uzmanı oluşturmaktaydı. Merkezlerde tanısal testlerin uygulanma oranı değerlendirildiğinde, katılımcıların %100 (114)'ünün prick testini, %98 (112)'inin solunum fonksiyon testini, %90 (103)'ünün intradermal ve ilaç provokasyon testlerini, %83 (95)'ünün desensitizasyon işlemini, %72 (82)'sinin yama testini, %79 (90)'unun besin provokasyon testini, %38 (44)'ünün ise bronşial provokasyon testini uyguladığı öğrenildi. Bu testleri uygulama ve yorumlamada kişisel yeterliliğin en yüksek olduğu testler; %96 (110) oranıyla prick test, %58 (67) oranıyla desensitizasyon uygulaması iken, besin provokasyon testleri %57 (65) ve bronşial provokasyon testleri %30 (35) oranıyla uygulama ve yorumlamada yeterliliğin en düşük olduğu testler olarak belirlendi.

İleri tanısal testlerden en sık yapılan ilk üç test sırasıyla fiziksel ürtiker provokasyon testleri %54 (62), akım sitometri test değerlendirmesi %60 (53) ve akım sitometri test uygulaması %46 (53) olarak saptandı. Katılımcıların %10'u (11) tarafından merkezlerinde ileri tanısal testlerin yapılmadığı belirtildi. İleri tanısal testlerden fiziksel ürtiker provokasyon testlerini uygulama ve yorumlamada kendini yeterli olarak tanımlayanların oranı %48 (55) iken, herhangi bir ileri tanısal testi yorumlamada kendini yeterli görmeyenlerin oranı ise %19 (22) olarak saptandı.

Kliniklerde uygulanan tedavi girişimlerinden biyolojik ajan tedavileri %95 (108), immunglobulin replasman tedavileri %86 (98), desensitizasyon uygulaması %82 (93) oranında en fazla uygulanan tedaviler iken, en az uygulanan tedavi yöntemleri ise immünomodülatuar ve immünsupresif tedaviler %50 (57) ile sublingual ve oral alerjen spesifik immünoterapi %29 (33) tedavileri olarak belirlendi.

Katılımcıların %10'u (11) kliniklerinde eğitime hiç zaman ayrılmadığını belirtirken, %49'u (56) haftada 1-2 saat, %32'si (36) 3-4 saat ayrıldığını belirtmiştir. Katılımcıların %58'i (66) eğitim için ayrılan sürenin yetersiz olduğunu düşünmektedir.

Yan dal uzmanlık eğitimi süresince bilimsel kongrelere katılım oranı %77 (88) iken katılımcıların %11'i (13) herhangi bir bilimsel toplantıya katılmadığını belirtmiştir.

Yan dal uzmanlık eğitimi süresince en fazla yapılan bilimsel çalışma %83 (95) oranıyla poster bildiri iken uluslararası bir dergide ilk isim olarak yayınlanan yazısı olanların oranı %25 (28) saptandı. Akademik çalışmalar için eğitimcilerden yeterli destek aldığı düşününlerin oranı %67(77) iken, akademik çalışmaların nasıl yapılacağı konusunda herhangi bir eğitim almadığını belirtenler ise %69 (79) oranındaydı.

Yan dal uzmanlık eğitimi sırasında en sık yapılan rotasyonların dermatoloji %49 (56), immünoloji %44 (50), çocuk göğüs hastalıkları %32 (37), erişkin göğüs hastalıkları %17 (20) olduğu belirtildi. Katılımcıların %77 (88)'si rotasyonlarını süresine uygun olarak yaptığını belirtti.

Yan dal uzmanlık eğitim sürecinin değerlendirilmesine ilişkin sorularda katılımcıların %86'sı (98) immünoloji ve alerji yan dal eğitim süresinin yeterli olduğunu, %60'ı (69) yan dal eğitiminin beklentilerini karşıladığını belirtmiştir. Yan dal uzmanlık eğitiminde alerji eğitiminin yeterli olduğunu düşünenlerin oranı %82 (94) iken, immünoloji eğitiminin yetersiz olduğunu belirtenlerin oranı ise %64 (73) olarak saptandı. Katılımcılardan %82'si (93) yan dal eğitim süresi içinde kursların, %55'i (63) ise olgu tartışmalarının ve sempozyumların artırılması gerektiğini belirtmiştir.

Anket sonuçları ve öneriler bir bütün olarak değerlendirildiğinde; immünoloji ve alerji yan dal uzmanlık eğitiminin ve eğitim protokollerinin standardizasyonu, eğitim saatlerinin artırılması, eğitim sürecine diğer bilim dallarından eğitimcilerin (temel immünoloji, dermatoloji, romatoloji) dahil edilmesi, immünoloji alanındaki eksikliğin giderilmesi, alerji ve immunoloji tanı-tedavi kurslarının artırılması, yan dal asistanlarının akademik yayın ve bilimsel toplantılara katılımının artırılması ve yan dal uzmanlık eğitimi ile ilişkili olan dermatoloji, romatoloji, çocuk immünoloji rotasyonlarının eğitim sürecine dahil edilmesi önerileri öne çıkmaktadır. Bu önerilerin değerlendirilerek eksikliklerin giderilmesi immünoloji ve alerji yan dal eğitimini daha ileriye taşıyacaktır.

KOZMETİK ALERJİSİ

Prof. Dr. Ülker Gül

Kozmetik ürünler toplumda sadece bakım kremleri ve makyaj ürünleri kozmetik olarak görülse de; aslında kozmetikler 'vücudumuzun deri, tırnaklar, kıllar, saçlar, dudaklar ve dış genital organlar gibi değişik dış kısımlarına, dişlere ve ağız mukozasına uygulanmak üzere hazırlanmış; bu kısımları temizlemek, koku vermek, vücut kokularını düzeltmek gibi amaçlar ile üretilmiş' ürünlerdir. Kozmetik ürünler çok geniş bir yelpazede yer alır: Sabun, diş macunu, şampundan makyaj ürünlerine; deodorant, parfümden ağız kokusunu düzeltmek için kullanılan gargaralara kadar. Kozmetikler herkesin ömür boyu çok sayıda kullandığı ürünlerdir. Bu açıdan değerlendirildiğinde deride gözlenen alerjik hastalıklarda 'kişinin kullanıldığı kozmetik ürünler de' daima aklımızda bulunması gereken ürünlerdir.

Kozmetik ürünlere bağlı istenmeyen alerjik yan etkiler 'alerjik kontakt dermatit, kontakt ürtiker, jeneralize ürtiker, anjioödem, anafaksi' gibi geniş bir spektrumdadır. Bunlar içinde en sık gözlenen alerjik kontakt dermatitdir (AKD). Kozmetiklerin neden olduğu AKD kadınlarda erkeklerden daha sık ortaya çıkar. Kozmetik ürünlerin içindeki her madde AKD'e neden olabilir. Lezyon sıklıkla temas alanında gözlenir; daha az sıklıkta primer temas yerinden farklı bir yerde lezyon ile karşımıza çıkabilir (Ektopik KD). Kozmetiklerdeki allerjenler sıklıkla prezervatifler, kokular, nemlendiriciler, surfaktanlar, antioksidanlar, ultraviyolenden koruyucu maddeler ile saç ve tırnak kozmetikleri içindeki kimyasal maddelerdir. AKD'de tanı yama testi ile konulur. Chemotechnique Diagnostics firmasına ait yama testi serisinde 63 allerjen yer alır. Ancak ABD'de kişisel bakım ürünlerinin üretiminde kullanım için onaylanmış yaklaşık 12.500 kimyasal madde bulunduğu ve bu sayıya her yıl yenilerinin de eklendiği göz önüne alındığında; standart kozmetik seri ile gerçek alerjeni tespit edebilmek her zaman mümkün değildir. Bu nedenle ürün ile test yapmak da çok önemlidir.

Bu sunumda kozmetiklerin neden olduğu alerjik deri hastalıkları etkenleri ve klinik özellikleri ile ayrıntılı olarak anlatılacaktır.

Table 1. New or unusual causes of allergic contact dermatitis to known allergens

Allergen	Exposure source	Reference
Nickel	Eyebrow pencil	[20]
	Embroidery needles	[21]
	Wedding ring made from white gold and encrusted with meteorites, releasing nickel	[22]
	Fidget spinners	[23]
Benzyl salicylate hair products	Hair products	[24]
Cobalt	Machine oil	[25]
Chromium	Tattoo	[26]
Disperse blue	Ultrasound gel	[27]
2-HEMA	Facial cosmetic cream	[28]
Mercaptobenzothiazole	Rubber component of tooth brush	[29]
MI	Undeclared in a gel mask preservation of raw ingredients	[30*]
MCI/MI	Hospital hand soap	[31]
	Hidden under a brand name: Acticide	
	Slime	[32]
OIT	Compression stockings	[33]
	Leather sofa	[34]
Thiurams	Cellphone case	[35]
Urushiol	Strong plant allergen found in a Japanese laquer, used to produce laquer ware	[36]
Wood tar	Airborne from camp fire	[37]

2-HEMA, 2-hydroxyethyl methacrylate; MCI, methylchloroisothiazolinone; MI, methylisothiazolinone; OIT, octylisothiazolinone.

DERMATOALERJİ: GÜNCEL KONULAR YAMA TESTİMİ KENDİM HAZIRLADIM

Dr. Ümmühan Şeker

Yama testi (Patch test) kontakt alerjenlere karşı oluşan tip IV (T hücre aracılı, gecikmiş tip) aşırı duyarlılık reaksiyonunun tanı testidir. Alerjik kontakt dermatit (foto alerjik kontakt dermatit, alerjik kontakt stomatit), sistemik alerjik dermatit, atopik dermatit, ilaç erüpsiyonları, protein kontakt dermatit yama testinin en önemli endikasyonlarını oluşturur.

Günümüzde 4000'in üzerinde kontakt alerjenin olduğu düşünülmektedir. Oysaki kontakt alerjenlerin 600 kadarı için standardize edilmiş hazır ticari yama testi vardır. Standart olmayan olası alerjenlerle yama testi yapılabilmesi için dikkat edilmesi gereken noktalar şunlardır:

- Test edilecek maddeler çamaşır suyu, pas sökücü, plastik ürün hammaddeleri gibi deri için toksik, güçlü iritan/duyarlandırıcı özellikte olmamalıdır.
- Test edilecek maddeler enfeksiyon riski taşımamalıdır.
- Test edilecek maddeler deri için iritasyon yapmayacak pH (4-6) değerinde ve konsantrasyonunda olmalıdır.
- Uygun test konsantrasyonu için literatür taraması yapılmalıdır. Belirlenmiş bir test konsantrasyonu yoksa açık test ile başlanması uygun olacaktır.
- Test edilecek madde için uygun çözücü belirlenmelidir.

Tablo 1: Standart olmayan maddelerle test hazırlama yöntemleri

Özellikler	Test maddesi	Hazırlama yöntemi	Test Yöntemi
Durulanmayan maddeler	Kozmetikler -Krem, losyon, ruj, göz kalemi, göz farı, allık, deodorant vb. -Tırnak cilası, rimel	Doğrudan (toz halinde olanlar su/vazelinle karıştırılarak; sıvılar doğrudan yama testi odacığına) Önceden kurutularak	Yama testi (göz kozmetikleri için "strip" yama testi) Yama testi
Durulan maddeler	Kozmetikler -Şampuan, duş jeli, traş köpüğü, diş macunu, saç boyası vb. - Sprey deodorant, parfüm Antiseptikler	Seyreltilerek Doğrudan Doğrudan/seyreltilerek	Açık test Açık test Açık test

Sıvı maddeler	Yağda çözünenler	Seyreltme dizisi (%50'ye kadar, çözücü: zeytinyağı)	Yama testi (Açık test gerekebilir)
	Suda çözünenler	Seyreltme dizisi (%5-8, çözücü: su)	Yama testi (Açık test gerekebilir)
Diğer sıvı maddeler	Vernik, yapıştırıcı	Önceden kurutularak	Yama testi
Katı maddeler	-Kumaş, deri, lastik, plastik (yumuşak)	Küçük parçalar halinde (islatılarak)	Flasterle doğrudan uygulama
	-Para, metal plaka	Doğrudan	Flasterle doğrudan uygulama
	-Tahta, metal, sert plastik	Toz halinde su veya vazelinle karıştırılarak	Yama testi
İlaçlar	Topikal ilaçlar		
	-İritan özellikte olmayanlar	Doğrudan	Yama testi (göz ilaçları için "strip" yama testi)
	-İritan özellikte olanlar	Doğrudan	Açık test
	Sistemik ilaçlar	Seyreltme dizisi (%10-30, çözücü: su ve vazelin)	Yama testi
Gıdalar	-Sıvı gıdalar	Doğrudan	Yama testi
	-Katı gıdalar	Sert yapıda olanlar toz haline getirilip su ile yumuşatılarak	Yama testi

Açık Test:

Uzun süreli temas halinde iritan reaksiyon gelişme riski yüksek, erken tip reaksiyon (kontakt ürtiker) gelişme veya kontakt duyarlanmaya yol açma olasılığı bulunan maddeler ile öncelikle açık test yapılması uygun olacaktır.

Test bölgesi için en uygun alan ön kol iç yüzüdür. 24 saat arayla 5x5 cm'lik daha önceden işaretlenmiş alana 2 uygulama yapılması önerilmektedir. Test yeri uygulamadan 20 dk. sonra akut iritasyon ve immünolojik kontakt ürtiker; 60 dk. sonra non-immünolojik kontakt ürtiker; 48-72-96. saatlerde ve 7. günde alerjik kontakt dermatit reaksiyonları açısından değerlendirilir. Açık testin negatif saptanması durumunda yama testine geçilebilir.

Çok Tekrarlı Açık Test:

Çok tekrarlı açık test lokal provokasyon testi olup aşağıdaki durumlarda endikedir:

1. Şüpheli pozitif veya zayıf pozitif yama testi reaksiyonlarında iritan reaksiyon, pozitif reaksiyon ayırımı yapabilmek için
2. Yama testi sonucu negatif veya şüpheli pozitif saptanmasına rağmen klinik şüphenin devam etmesi halinde
3. Paraben ve lanolin gibi bazı zayıf alerjenlerle karşılaşılan paradoksal tabloyu ayırt edebilmek için

Bu yöntemle en sık kozmetik ürünler ve topikal ilaçlar test edilir. Test alanı açık test ile benzerdir. Yaklaşık 3x3 cm'lik (5x5 cm-10x10 cm) alana uygulama önerilir. Günde 2 kez olmak üzere 7 gün süreyle uygulamaya devam edilir. İlk reaksiyon belirtilerinin başlamasıyla test sonlandırılır. Pozitif reaksiyonlar yama testi pozitiflik kriterlerinden farklıdır: homojen infiltrasyon yerine odaksal papül/vezikül oluşum gözlenir.

Kullanım Testi:

Kullanım testi aşağıdaki durumlarda endikedir:

1. Yama testi sonucu negatif veya şüpheli pozitif saptanmasına rağmen klinik şüphenin devam etmesi halinde
2. Kullanılan ürünün klinik tablodan sorumlu olup olmadığını göstermek için
3. Paraben ve lanolin gibi bazı zayıf alerjenlerle karşılaşılan paradoksal tabloyu ayırt edebilmek için

Test edilen ürün günlük hayatta kullandığı şekliyle ve sıklıkta uygulanır. Temas alanında birkaç gün içinde egzamatöz lezyon gelişimi izlenir. Zayıf alerjenlerle reaksiyonun gelişmesi daha uzun sürebilir.

KAYNAKLAR:

1. Goossens A. Testing with the Patient's Own Products. Quick guide to contact dermatitis. Eds. Johansen JD, Lepoittevin J-P, Thyssen JP. Berlin, Springer Verlag, 2016 (eBook); 47-55.
2. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A; European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. Contact Dermatitis. 2001;45(6):321-328.
3. Özkaya E. Alerjik deri hastalıklarında tanı testleri. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015.

GİZLİ KONTAKT ALERJENLER

Dr. Seda Şirin

Alerjik kontakt dermatit sık görülen, aynı zamanda bir çok potansiyel kontakt alerjen nedeniyle teşhis edilmesi de zorluk teşkil eden bir dermatolojik hastalıktır.

Esas suçlu alerjenlerin yanı sıra özellikle akrilatlar yeni önemli nedenler arasında sayılabilir. Metilizotiazolinon, gizli maruziyetler nedeniyle hala önemli sorunlara neden olmaktadır. Akrilatlar yeni ortaya çıkan alerjenlerdir ve insülin pompalarındaki akrilat ve yapıştırıcı (izobornil akrilat) bazlı uzun ömürlü oje nedeniyle birçok yeni vaka görüldüğünden, temel serinin 2019 güncellemesine 2-hidroksietil metakrilat dahil edilmiştir. Kontakt alerjik dermatitin tanısında dikkate alınması gereken 10'dan fazla yeni alerjen tanımlanmıştır.

Bu sunumda yeni tanımlanan gizli kontrakt alerjenler özetlenecektir.

Table 1. New or unusual causes of allergic contact dermatitis to known allergens

Allergen	Exposure source	Reference
Nickel	Eyebrow pencil	[20]
	Embroidery needles	[21]
	Wedding ring made from white gold and encrusted with meteorites, releasing nickel	[22]
	Fidget spinners	[23]
Benzyl salicylate hair products	Hair products	[24]
Cobalt	Machine oil	[25]
Chromium	Tattoo	[26]
Disperse blue	Ultrasound gel	[27]
2-HEMA	Facial cosmetic cream	[28]
Mercaptobenzothiazole	Rubber component of tooth brush	[29]
MI	Undeclared in a gel mask preservation of raw ingredients	[30 ^a]
MCI/MI	Hospital hand soap	[31]
	Hidden under a brand name: Acticide	
	Slime	[32]
OIT	Compression stockings	[33]
	Leather sofa	[34]
Thiurams	Cellphone case	[35]
Urushiol	Strong plant allergen found in a Japanese laquer, used to produce laquer ware	[36]
Wood tar	Airborne from camp fire	[37]

2-HEMA, 2-hydroxyethyl methacrylate; MCI, methylchloroisothiazolinone; MI, methylisothiazolinone; OIT, octylisothiazolinone.

DUAL RİNİT

Prof. Dr. Ayşe Baççioğlu

Tanım

Yeni bir alerjik rinit (AR) fenotipi olarak "dual alerjik rinit (DAR)" 2015'lerde yayınlarda yer almaya başlamıştır. DAR tanım olarak hem perennial hem de mevsimsel alerjenlere karşı nazal alerjen spesifik reaktivite olmasıdır. Ancak hastalarda genelde sadece bir grup alerjen çeşidine karşı – genellikle polenler- sistemik alerji testi pozitifliği izlenmektedir.

Patofizyoloji

DAR ve lokal alerjik rinit (LAR) hastalarına polene nazal provokasyon testi (NPT) yanıtı polen mevsimde yüksekken, polen mevsim dışında düşük çıktığı bulunmuştur. Bunun nedeni öncelikle nazal epitel bariyerinde bozukluk olmasına bağlanmıştır. NPT öncesi polen maruziyetinin innate lenfoid hücrelerin (ILC2) buruna göçe neden olması olarak açıklanmıştır. Ayrıca, prostaglandin (PG)D2 ve sistenil lökotrien reseptörlerinin dokuda ILC2 hücrelerinin aktivasyonuna neden olduğu ve böylece Th2, interlökin (IL)5 ve IL13 sitokin artışına yol açtığı gösterilmiştir. Lokal nazal inflamasyonun periferik alerjik inflamasyondan farklı bir gelişim gösterdiği sonucuna varılmıştır.

Alerjik spesifik havayolu reaktivitesi eozinofilik inflamasyonla ilişkilidir. AR, DAR, LAR hastalarında NPT sonrası 24 saat boyunca eozinofilik katyonik protein artışı görülür. LAR'da klasik erken ve geç tip tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu görülebilir. Aktif Th2 hücreleri naif B hücreler lenfoid dokuda iletişime geçip class switch sonucu IgE üretimine neden olurlar. Ancak, IgE üretmek üzere aktive olan B hücreleri germinal merkezde etkili bir somatik hipermutasyona neden olmayabilirler. Bu nedenle germinal merkez kaynaklı sIgE çok azdır ve yetersiz afinite maturasyonu gösterirler. Alerjene yeniden maruz kalındığında monositler havayoluna gelerek dendritik hücreye farklılaşarak hafıza Th2 hücreleri lokal olarak yeniden aktive ederler.

Sonuç olarak havayollarında sIgE varlığı ölçülemez veya çok düşük seviyededir ve göz ardı edilebilir. Öte yandan LAR ve DAR hastalarında %50-66 oranında periferik bazofillere bağlı sIgE gösterilmiştir. Bu sonuç LAR ve DAR hastalarında havayolunda ve periferik kanda yeterli oranda FcERI+ hücreler olduğunu göstermektedir.

Sınıflama ve Prevalans

Son zamanlarda endotip-fenotip bazlı rinit sınıflama önerilmektedir. Sosyoekonomik özelliklerle fenotip belirlenirken, inflamasyona göre endotip belirlenmiştir. Bu sınıflamalar kişiselleştirilmiş anti-inflamatuar tedavilerde uygun endikasyon seçimini sağlamaktadır. Rinitli pediatrik hastalarda alerji deri testi, serum spesifik (s)IgE ve NPT ile AR %46, LAR %25, non-alerjik rinit (NAR) %18 ve DAR %12 sıklıkta bulunmuştur. NAR hastalarının yaklaşık %8-70'de LAR saptanmıştır. Son bir çalışmada NAR'da LAR %25 çıkmıştır, ancak DAR hakkında prevalans çalışması bulunmamaktadır.

Rinit fenotiplendirmesinde tek başına sistemik alerji testleri yanında NPT önerilmektedir. Buna göre AR, LAR ve miks rinit fenotipleri belirlenmiştir. Mevsimsel AR tanısı olup perennial şikayetleri olan hastaların %85'inde hem perennial hem de mevsimsel NPT pozitifliği saptanmıştır. Bu klinik senaryo DAR olarak tanımlanmıştır

Klinik Özellikler

DAR sadece erişkinde değil, çocuklarda da görülmektedir. DAR hastalarında başlangıç mevsimsel olarak başlıyor ve ileride perenial rinite ilerliyor ve buna karşın nazal hiperreaktivite miks rinitli hastalarda daha fazla izlenmektedir.

LAR hastaları; daha çok genç, kadın, sigara içmeyen, ailede atopi öyküsü olan hastalardan oluşmaktadır. LAR'ın yıllar içinde sistemik duyarlılık geliştirme olasılığı çok düşük ve sağlıklılarla benzer bulunmuştur. Buna karşın zaman içinde lokal monosensitizasyonun polisensitizasyona dönüşme riski bulunmaktadır. Ayrıca, LAR hastalarında konjunktivit ve astım gelişme riski sağlıklılardan daha yüksektir. LAR hastalarında %29 oranında bronş provokasyon testi pozitifliği bulunmuştur. Bir çalışmada astım sıklığı LAR'da %58 bulunmuştur. AR hastalık başlangıcı erken, konjunktivit sık ve NAR'dan daha şiddetli semptomlara sahip olabilmektedir.

Tanı

AR ve alerjik astım hastalarında erken tanı ileride sistemik alerji gelişmesini önleyebilir. Bu konuda sistemik alerji testleri olarak deri prik testi ve serum spesifik IgE ile sistemik alerjen duyarlılığı ve lokal alerjik yanıt için NPT kullanımı önerilmektedir. DAR tanısı için hem sistemik hem de lokal alerji tanı metotları kullanılmalıdır. Klasik AR'da semptomlarla uyumlu alerjen duyarlılığı sistemik alerji testlerinde -alerji prik testinde ve/veya serum spesifik IgE'de gösterilirken, lokal AR'de sistemik alerji testleri negatif ve nazal lokal alerjen duyarlılığı sonucu NPT pozitif olmaktadır. Son dönemde aynı hastada hem AR hem de LAR'ın birlikte olabileceği gösterilmiş ve buna DAR denmiştir.

NPT, LAR tanısında altın standarttır. NPT hem erişkin hem de çocuk hastalara güvenle kullanılabilir.

LAR hastalarının nazal sekresyonlarında slgE gösterilmesi düşük sensitivite ve yüksek spesifite (100%) ilişkilidir. Bazı çalışmalarda nazal sekresyonlarda slgE hiç gösterilemezken, bazılarında %20-40 oranında pozitif bulunmuştur. Pozitif bulunanlarda da nazal slgE düzeyi çok düşüktür.

Bazofil aktivasyon testi (BAT), LAR ve DAR tanısı için sensitivitesi >%50, spesifitesi ise %%100'dür. BAT'ın nazal slgE ölçümüne avantajı valide edilmiş metodolojisinin ve cut off değerinin olması yanı sıra hastayı yormayan, NPT gerektirmeyen slgE'nin hem varlığını hem de fonksiyonunu gösteren bir test olmasıdır. Ancak LAR tanısında hala ilk basamak test değildir.

Nazal moleküler alerji tanısında, immüno-solid faz alerjinin chip (ISAC) tekniği ile nazal lavajdan aeroalerjen spesifik IgE ölçülmesini geliştirmiştir. Ayrıca bileşene dayalı tanı yöntemleri de primer alerjen duyarlılığını saptamada faydalı olmaktadır.

Tedavi

DAR hastalığında tedavi AR'da olduğu gibi semptomlarının olduğu dönemde ilk olarak topikal/oral anti-histamin, yanıt yoksa topikal kortikosteroid ilavesidir. Çok şiddetli semptomu olan hastalarda kıs süreli oral veya depo kortikosteroid kullanımı zor durumlarda gerekebilir.

AR hastalarında hastalık gidişatını modifiye edebilen tek tedavi alerjen spesifik immünoterapidir. AR hastalığının astıma ilerlemesini ve rinitin ağırlaşmasını önler. İmmünoterapinin 1. yılında mast hücre ve bazofillerde desensitizasyon gelişirken 2. yılda spesifik T ve B hücre modifikasyonunu indükler. T regulatuar hücre ve IgG4 B hücrelerin Th2 üzerine baskınlığını sağlar. İmmünoterapi bittikten sonra da etkisi devam eder.

DAR hastalarında immünoterapinin etkinliğine dair yayın bulunmamaktadır. Ancak hastalık AR ve LAR diye ayrı incelenince sonuçlar bildirilmiştir. LAR hastalarında subkutan alerjen spesifik immünoterapinin (SCIT) faydalı olduğu gösterilmiştir. LAR tanılı polen alerjik hastadan 10 tanesi preaseasonal SCIT 6 ay ilaç tedavisiyle birlikte verilirken, kontrol grubuna ise sadece medikal tedavi verilmiştir. SCIT alan grupta rinit şiddetinde, semptom skorları ve ilaç kullanım skorlarında belirgin azalma olurken, polenle NPT tolere edilen dozda artış olmuş ve hatta %30 hastada NPT polenle negatif olmuştur. SCIT ile tedavi edilen LAR hastalarının tedavinin 6. ayından itibaren serum sIgG4'te anlamlı bir artış yaşadığını gösterildi. Yayınlanan veriler, sistemik ve lokal solunum alerjisi hastaları arasında SCIT'in etkisine ilişkin pek çok benzerliğe işaret etse de, günlük pratikte LAR ve DAR hastalarına önerilebilmesi için tedavinin uzun vadeli etkisinin araştırılması gerekmektedir.

LAR fenotipinin 10 yıldan uzun bir süre önce, DAR ise son 5 yılda tanımlanmış ve şimdi mevcut kanıtlar lokal alerjik mekanizmaların da tedavide hedef olması gerektiğini düşündürmektedir. sadece LAR hastalarını etkilemediğini, aynı zamanda diğer rinit ve astım fenotiplerinde de rol oynadığını göstermektedir. Bu nedenle, daha endotip bazlı bir bölünmeye doğru ilerleyebilmek için hava yolu hastalıkları sınıflandırmalarının güncellenmesine ihtiyaç vardır. Bu ilerleme, rinit hastalarının klinikte tanınmasını kolaylaştıracak ve daha sonra hastalığı iyileştirme potansiyeli olan erken müdahalelere olanak tanıyacaktır.

YAN DAL UZMANLARININ ÖZLÜK HAKLARI

Uzm. Dr. Pamir Çerçi

Amaç: Bu sunum, Türkiye'deki Alerji ve İmmünoloji Yan Dal uzmanı doktorların yasal ve kurumsal olarak sağlanan özlük hakları ve avantajlarına kapsamlı ve öz bir genel bakış sunmayı amaçlamaktadır. Sunum, aşağıdaki hedeflere odaklanır:

1. Bu uzmanlık alanındaki tıbbi profesyonellere tanınan özlük hakları ve avantajları sıralamak.
2. Bu haklar ve avantajlar hakkındaki genel farkındalık seviyesini değerlendirmek.
3. Doktorların hakları hakkında bilgi edinmeleri ve haklarının ihlal edildiğinde ne yapmaları gerektiği konusunda rehberlik ve kaynaklar sunmak.

Yöntem: Sunulan bilgiler, "Devlet memuru/uzman doktor özlük hakları" terimi kullanılarak internet üzerinden yapılan kapsamlı bir inceleme sonucunda elde edilmiştir. İlgili yasa ve yönetmelikler, Sağlık Bakanlığı ve Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı gibi resmî kurumların yayınlarından alınmıştır. Bu genel bakışta sunulan bilgiler, resmi web siteleri ve hükümet yayınları gibi kamuya açık kaynaklardan kapsamlı bir inceleme ile elde edilmiştir.

Ana Noktalar: Özlük hakkı, çalışanların parasal hakları da içeren geniş bir kavram olup, içeriği tam olarak mevzuatta belirlenmemiştir. Kamu görevlisinin bu statüden kaynaklanan tüm hakları özlük hakkı kapsamında değerlendirilmektedir. Alerji ve İmmünoloji Yan Dal uzmanı doktorlar arasında özlük haklarına dair farkındalık seviyesi yeterince yüksek değildir. Resmî belgeler ve yönetmelikler, doktorların özlük haklarına dair bilgi edinmeleri için önemli kaynaklardır. Ek araştırmalar, sağlık profesyonellerinin güvenli bir çalışma ortamı, adil ücret ve sürekli eğitim gibi haklara sahip olduğunu göstermektedir. Ancak, sağlık profesyonelleri sıklıkla haklarını tam anlamıyla kullanmada zorluklar yaşamaktadır.

Sonuçlar ve Öneriler: Alerji ve İmmünoloji yan dal uzmanı doktorlar için mevcut özlük hakları ve avantajlar, bu profesyonellerin iş tatmini ve meslekte tutunmaları üzerinde önemli etkiler yaratabilir. Bu profesyonellerin haklarından haberdar olmaları ve bu haklara erişebilmeleri, destekleyici bir çalışma ortamı oluşturmak ve genel anlamda iyi oluşları desteklemek için kritiktir. Farkındalığı artırmak adına, kurumların ve yönetim organlarının çalışan hakları ve avantajları hakkında bilgi yayma konusunda proaktif önlemler alması önerilmektedir. Bu, atölye çalışmaları düzenlemek, kolayca erişilebilen çevrimiçi kaynaklar oluşturmak ve yeni doktorlar için bu bilgileri işe alım süreçlerine dahil etmek gibi eylemleri içerebilir. Ayrıca, doktorların hakları hakkında soru sorma ve tartışma hakkına sahip oldukları açık iletişim kanalları oluşturmak da faydalı olabilir. Bu haklar ve avantajlar ile ilgili olarak uluslararası standartlarla karşılaştırma yapmak ve sağlık politikalarındaki değişikliklerle nasıl evrildiklerini incelemek değerli bilgiler sağlayabilir. Uzman doktorların haklarının korunması ve geliştirilmesi için sürekli çabalar gereklidir. Özlük hakları ve avantajlarının kapsamını anlamak, tıbbi profesyoneller için kritik öneme sahiptir. Hem kurumlar hem de bireyler, bu bilgilere dayanarak daha adil ve destekleyici bir profesyonel ortam oluşturmak adına bilgili ve proaktif hareket edebilirler.