



Küf Mantarı Allerjisi ve İmmünoterapi

Mold Allergy and Immunotherapy

Öner ÖZDEMİR¹, Bahri ELMAS²

¹ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bölümü, Sakarya, Türkiye
Department of Pediatric Allergy and Immunology, Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

² Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Sakarya, Türkiye
Department of Pediatrics, Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

ÖZ

Allerjik semptomlara en sık yol açan küf mantarı cinsleri *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium* ve *Penicillium*'dur. Bu semptomlara çocuklarda en sık yol açan küf mantarı Kuzey Avrupa ülkelerinde *Cladosporium*, Akdeniz bölgesi ve Kuzey Amerika'da *Alternaria* cinsleridir. Ticari fungal ekstraktlar kullanılarak saptanan duyarlılık prevalansı epidemiyolojik çalışmalarda %3, astımlı gibi seçilmiş hasta grubunda duyarlılık oranı %80'lere kadar çıkabilmektedir. *Alternaria*'ya karşı duyarlılığın varlığı astım gelişimi, persistansı, şiddetli seyri ve potansiyel olarak ölümcül alevlenmeler için risk faktörü olduğuna artan oranda inanılmaktadır. Ayrıca, küf mantarı allerjisi astım ve rino-konjonktivit hastalıklarının daha ağır seyretmesine yol açabilir. Günümüzde küf mantarı allerjisinin teşhis ve tedavisi ticari olarak mevcut ekstraktların çoğunun kalitesizliği nedeniyle sorunludur. Allerjik rinit ve astım gibi solunum yolu allerjik hastalığı olan hastalarda, *Alternaria* ekstraktları ile randomize çift kör plasebo kontrollü immünoterapi çalışmaları yalnızca birkaç tanedir. Son zamanlarda yayımlanan derleme yazıları da immünoterapinin fungal ekstraktlarla klinik etkinliğinin en az 4 kontrollü çalışmada fakat yalnızca *Alternaria alternata* ve *Cladosporium herbarum* türleriyle gösterildiğini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: Küf, mantar, allerji, immünoterapi

Geliş Tarihi: 23/12/2014 • **Kabul Tarihi:** 26/01/2015

ABSTRACT

The genera of molds that most often cause allergic symptoms are *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium* and *Penicillium*. The most frequently implicated genera in children are *Cladosporium* in Nordic countries, and *Alternaria* in the Mediterranean region and North America. Although the prevalence of sensitization to commercial fungal extracts is approximately 3% in epidemiologic studies, the sensitization rate may increase up to 80% in selected patients, particularly in those with asthma. *Alternaria* has been increasingly recognized as a risk factor for the development and persistence of asthma, asthma severity, and potentially fatal asthma exacerbations. Additionally, mold allergy could result in a more severe course of asthma or rhinoconjunctivitis. Presently, the diagnosis and allergen immunotherapy of mold allergy is hindered by the poor quality of most of the commercially available extracts. There are only a few randomized double-blind placebo-controlled studies that have evaluated the efficacy of immunotherapy with *Alternaria* extracts against mold allergy in patients with respiratory allergic diseases (rhinitis and asthma). Current reviews demonstrate that the clinical efficacy of immunotherapy with fungal extracts has been shown in actively treated patients in at least 4 controlled trials, with two fungal species including *Alternaria alternata* and *Cladosporium herbarum*.

Key words: Mold, fungus, allergy, immunotherapy

Received: 23/12/2014 • **Accepted:** 26/01/2015

GİRİŞ

Bu makalede, önce mold -küf mantarı- ve türlerinden bahsettikten sonra, küflerin özellikle solunum yolu allerjik hastalıklarının gelişmesi ve tedavisindeki önemi ve allerjik hastalıklarda Dünya ve Türkiye'de rastlanma sıklığından

bahsedeceğiz. Daha sonra allerjik hastalıklar için bu kadar önemli olan bu organizmalardan kaçınma dışında küflerin yol açtığı olumsuz etkilerin önlenmesi ve tedavisi için kullanılan fakat nadiren uygulanan ve literatürde sınırlı veri olan küfe karşı allerjen immünoterapi (AIT) uygulamalarını ve etkilerini son veriler ışığında

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Öner ÖZDEMİR

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bölümü, Sakarya, Türkiye
e-posta: ozdemir_oner@hotmail.com

tartışacağız. En sonunda da Türkiye'deki son durumu özetleyip derlememizi sonuçlandıracağız.

MOLD -KÜF MANTARI- VE TÜRLERİ NEDİR?

Bir milyondan fazla değişik fungus -mantar- türü olup, yaklaşık %80'i solunum yolları allerjik hastalıkları ile ilişkilidir (1). Küf mantarları (mold), değişik çalışmalarda solunum yollarında hastalığa yol açan, akar ve polenlerden sonra, en sık üçüncü aeroallerjen türü olarak bildirilmektedir (2). Atmosferde sık görülen küf mantarlarını ise; Alternaria, Cladosporium, Penicillium, Aspergillus ve Mucor olarak sayabiliriz. Bunlardan en sık rastlanan ve en bilinenleri Alternaria alternata ve



Şekil 1. Alternaria alternata'nın x40'lık büyütmede tipik septat ve spor şekillerinin görünümü.



Şekil 2. Penicillium, Helminthosporium, Alternaria, Cladosporium, Aspergillus fumigatus sporlarının mikroskopik morfolojisi.

Cladosporium herbarum'dur (3). Mevsimsel olarak dış ortamda bulunan türler Alternaria ve Cladosporium'dur. Alternaria, yaz mevsiminde ve tahıl ürünleri tarımı ile uğraşılan bölgelerde daha sık bulunur. Cladosporium dış ortam havasında diğerlerinden daha sık bulunur. İç ortamda perennial allerjen olarak bulunanlar ise Penicillium ve Aspergillus'dur (Şekil 1,2) (4).

Çocuklarda küf allerjisinin en sık nedeni Kuzey Avrupa'da Cladosporium (5), Akdeniz bölgesi ve Kuzey Amerika'da Alternaria'dır (6). Alternaria'ya karşı duyarlaşma, birden fazla mantara karşı olabilecek polisensitizasyonu da gösterebilir. Herhangi bir mold türüne karşı duyarlı olanların ≤ 80 'inde Alternaria duyarlılığının da olduğu bilinir (1).

KÜF MANTARLARININ ALLERJİDE ÖNEMİ NEDİR?

Alternaria, Cladosporium ve Penicillium küf mantarlarının bronşiyal astım ve rino-konjunktivit gelişimiyle ilişkili olduğu uzun süredir bilinmektedir. Mold ile indüklenen solunumsal allerji ve Alternaria üzerine yapılan araştırmalar ilk 1698 ve daha sonra 1817 yılına kadar gitmektedir. 1930'da ilk kez Alternaria sporlarının allerjik astıma yol açtığı gösterilmiştir (7).

Alternaria duyarlılığı astım gelişimi, persistansı, şiddetli seyri ve potansiyel fatal alevlenmeler için risk faktörüdür (4,6,8). Süt çocukluğu döneminde küf mantarı maruziyeti, potansiyel olarak astım gelişiminin bir prediktörü olarak düşünülmektedir (9). Yine küf allerjisi, astım kadar allerjik rino-konjunktivit de daha ağır şekilde seyretmesine yol açar (10). Ot poleni duyarlılığı olan astımlılarda yıldırım-ilişkili astım atağı yatkınlığını Alternaria duyarlılığı belirler (6). Yine, nemli ve iyi havalanmayan evlerde bulunabilen Alternaria, allerjenik yapısı kadar mikotoksinleri ile hasta bina sendromu (sick building syndrome)'na yol açabilir (7,11).

KÜF MANTARLARI VE ALLERJİK SOLUNUM YOLU HASTALIĞININ OLUŞUMU - PATOGENEZ

Alternaria alternata ve *Aspergillus fumigatus* gibi mantar türlerinin yapısında serin proteaz içermektedirler (12). Mold'ların immün sistem üzerine değişik etkilerine ilaveten, Th1 yolağının reaktivitesini azaltmaları yanında Th2 yolağınınkini artırır. *Alternaria alternata* serin proteazı'nın proteazla aktive olan reseptör-2 (PAR-2) üzerinden havayolu epitel hücresi, Dendritik hücre gibi doğal bağışıklık hücrelerini uyarak Th2 yolağı üzerinden allerjik akciğer enflamasyonuna yol açtığı bilinmektedir (10,13,14).

MOLD'A KARŞI TOPLUM GENELİNDE DUYARLAŞMA SIKLIĞI NEDİR?

ABD'de yapılan epidemiyolojik bir çalışmada *Alternaria alternata* duyarlılık sıklığı %3,6 olarak bulunmuştur (15). Avrupa'daki prevalansı %3.3 (0.2-14.4) saptanmıştır (16). Kuzey Avrupa (Nordic) ülkelerinde *Alternaria* duyarlılığı %2-4 arasında (17) iken, Avusturyalı çocuklarda *Alternaria* sensitizasyon prevalansı \leq 1% bildirilmiştir. Fransa'da 6 şehrin ortalaması %2,8 (18); Portekiz'de *Alternaria* ve/veya *Cladosporium* deri prik test (DPT) pozitifliği %3 olarak tespit edilmiştir (19,20).

Yıllar içinde bu prevalansın arttığı da görülmüştür. 1980-1994 yılları arası gerçekleştirilen NHANES araştırmalarında; sensitizasyon oranının 3 kat arttığı bildirilmiştir. Genel olarak söylemek gerekirse; epidemiyolojik çalışmalarda sensitizasyon prevalansı %3 iken, astımlı gibi allerjik hastalığı olan seçilmiş hastalarda %30 olarak belirlenmiştir (15).

DÜNYA'DA ALLERJİK HASTALIĞI OLANLARDA MOLD DUYARLILIĞI

Avrupa'dan bildirilen sıklıklar %5-38.5 arasında değişmektedir. Macar ekstrinsik astımlı şehir çocuklarında 1977'de yapılan çalışmada DPT pozitifliği %10.6; 1985'de %30.4; 1987/1988 yıllarında ise %38.5 olarak bulunmuştur (21). Genç İtalyanlarda mold (*Alternaria tenuis*)-ilişkili allerjik semptomu sahip olanların insidansı %5 olarak bildirilmiştir (22). 1995 yılında, solunum yolu allerji şüphesi olanlarda *Alternaria*±*Cladosporium* sensitizasyonu %9.5 olarak bulunmuştur. 2006'daki çalışmada allerjik rinit (AR)'li hastalarda %12.5; astımlılarda %15 fungus sensitizasyonu saptanmıştır (23).

ABD'de bildirilen sıklık %6- 80 arasında değişmektedir. 1989/90 yıllarında Isle of Wight'da doğan 981 çocuk, atopi nedeniyle 4 yaşa kadar takip edilmiştir. Bunlarda *Alternaria alternata* ve *Cladosporium herbarum*'a karşı pozitiflik %6 oranında ve *Alternaria*'ya hassasiyet *Cladosporium*'dan daha yüksek bulunmuştur. Duyarlı olanlarda, astım görülen en sık hastalık olarak bulunmuştur (24). ABD'de yapılan değişik çalışmalarda astımlıların %80'ine kadarında en az bir küf mantarına karşı pozitiflik saptanmıştır. Bu oran Arizona'da ise %50 civarında tespit edilmiştir (19).

Türkiye'nin komşusu İran, Tahran'da 4 ay-18 yaş arasında 313 allerjik çocukta (%62 erkek, %38 kız) yapılan çalışmada; *Alternaria alternata* DPT pozitifliği %26 oranında saptanmıştır. En çok duyarlılık atopik dermatit (AD)'li hastalarda bulunmuştur (25).

TÜRKİYE'DE ALLERJİ HASTALARINDA MOLD DUYARLILIĞI

Türkiye'den bildirilen sıklık %2-32.3 arasında değişmektedir. Akdeniz bölgesinde, 614 solunum yolu allerjisi (%73 ekstrinsik astım+ %27 AR) olan hastada, en sık (%26 oranında) *Aspergillus fumigatus*'a duyarlılık saptanmıştır (26).

İç Anadolu bölgesi Ankara Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nden bildirilen çalışmada, 1985-1996 yılları arasında, ortalama 26 yaş, %55'i erkek olan 2.342 allerjik (%40 astım+%60 AR) hastasında mold duyarlılığı 2% olarak bildirilmiştir. En sık duyarlılık oranı 60-69 yaşlarındaki grupta ev tozu ile küf mantarı, polenden daha fazla astımla ilişkili bulunmuştur. (2). Diğer bir çalışmada; Ankara'lı solunum yolu allerjisi olan hastalarda, *Alternaria* %11.9 ve *Cladosporium* %8.1 oranında duyarlılık saptanmıştır (27).

Marmara bölgesi İstanbul'da 161 hışıltılı çocukta saptanan DPT pozitifliği %22.9 bulunmuştur (28). Kocaeli'li 1.799 atopik hastada (870 erkek+929 kadın; 3-80 yaş) yapılan çalışmada miks fungal panele karşı DPT pozitifliği %3.8 oranında saptanmıştır. Bu oran, pediatrik grupta %1.9, adolesanda %4.5 ve erişkinde %9.6 saptanmıştır (29). Trakya'lı 4-17 yaş arası 539 solunum yolu allerjisi olan hastada DPT pozitifliği %32.3 bulunmuştur. *Alternaria*/*Candida albicans* duyarlılığı astımlılara göre AR hastalarında daha yüksek bulunmuştur. Kırsal alanda *Candida albicans* duyarlılığı daha yüksek tespit edilmiştir (30).

DÜNYA'DA ALTERNARIA KÜF MANTARINA KARŞI SUBKUTAN ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİSİ (SC-AIT)

1980'li yılların başında yapılan çalışmalar, standardize ve saf olmayan ürünlerin kullanılması nedeniyle sık ve ciddi olan yan etkilere yol açmış ve araştırmaların sürdürülmesini engellenmiştir. Örneğin; ilk olarak Kaad - Ostergaard tarafından 1982 yılında bildirilen çalışmada, hastaların %19 (7/38)'unda tedaviye bağlı meydana gelen ciddi yan etkiler nedeniyle çalışma durdurulmuştur (31).

İtalyan Alternaria'ya hassas 39 allerjik astım±rinitli çocukta AIT uygulanıp, bu hastalar 3 yıl boyunca izlenmiştir. Kümülatif doz ≥ 80.000 PNU olan bu hastalarda semptom ve medikasyon skoru %80'inde azalmıştır. Sadece hafif lokal reaksiyonlar bildirilmiştir (32).

Horst ve ark. (33) tarafından gerçekleştirilen, yalnız Alternaria'ya allerjik, yaşları 5-56 arasında değişen, astım+rinokonjonktivitli 13/24 hastada 2 günlük rush protokol uygulanıp, idame tedavisi 1 yıl boyunca sürdürülmüştür. AIT alanlarda semptom- medikasyon skoru düşmüş, nazal provokasyon için kullanılan doz ve spesifik IgG düzeyleri artmış ve DPT reaktivitesinin azalması ile sonuçlanmıştır.

Tabar ve ark. (34) tarafından 2.000 yılında bildirilen ve standardize Alternaria ekstraktları (5 BU/ml) kullanılan 129 astım±rinitli hastanın %39.5'unda (3.892 doz enjeksiyonun %1.95'inde) hafif yan etki görülmüştür. 5-14 yaş arası, 46 çocukta başlangıçtaki yan etkiler daha yoğun bulunmuştur. Son zamanlarda yine Tabar ve ark. (35) tarafından gerçekleştirilen randomize çift kör plasebo kontrollü (RÇKPK) çalışmada Alternaria monosensitize rinit±astımlı 23/28 hasta AIT'sini tamamlanmıştır. Sadece ikisi hafif yan etki göstermiştir. Bu hastalarda PEF değerleri artmış ve astımın şiddeti azalmıştır. Vizüel analog skoru (VAS) düşmüş ve AIT güvenilir saptanmıştır. 1 yıl süren AIT sonrası klinik düzelleme belirgin bulunmuştur.

Kuna ve ark. (10) Alternaria alternata standardize ekstraktı (Novo-Helisen Depot, Alternaria alternata %100), verilerek 3-yıllık prospektif RÇKPK çalışma gerçekleştirilmiştir. Mevsimsel ARK±astımlı 50 çocuk-erisinde (25 kız; 5-18 yaş) kullanılmıştır. 45/50 hasta, 3 yılı tamamlayabilmiştir. İlk yıldaki değerlendirmelerde kontrole göre fark bulunmamıştır. Kombine semptom-medikasyon skoru, AIT'nin 2.-3. yıl sonunda (%39 ve %64) azalmıştır. Yaşam kalitesi artmış, nazal provokasyonda

duyarlılık düşmüştür. Sadece 7 hastada yan etkiler gözlenmiş ve bununda en sık enjeksiyon yerinde ödem şeklinde olduğu görülmüştür.

Martínez-Cañavate Burgos ve ark. (23) grubunun randomize olarak seçilen aktif 22 çocuk ile yaptığı multisentir tolerans çalışmasında Alternaria'ya karşı kullanılan ekstraktların (Pangramin Depot-UM, Alternaria alternata %100; ALK-Abelló, S.A.) iyi tolere edildiği görülmüştür. Başlangıçta kısa ve cluster rejim tipleri uygulanmıştır. Lokal reaksiyon olmamasına rağmen, aynı hastada iki kez sistemik reaksiyonlar (grade 2), tüm kullanılan dozların %0.82'si, bildirilmiştir.

Zapatero ve ark.nın (36) open-label, kontrolsüz, gözlemsel, prospektif çalışmasında, 99 Alternaria alternata mono-sensitize kişi AIT verildikten 1 yıl sonra değerlendirilmiştir. İlaç kullanımı, nazal semptomlar, yaşam kalitesi ve astım kontrolü anlamlı oranda düzelmiştir. SC-AIT uygulaması yapılanlardan 21 kişi acil servise başvurmuş, bunlardan biri de hastaneye yatırılmıştır.

Yukarıda bahsedilen bu çalışmaların tümü Tablo 1'de detaylı olarak özetlenmiştir.

DÜNYA'DA ALTERNARIA KÜF MANTARINA KARŞI SC-AIT İLE İLGİLİ DERLEME VE POZİSYON BİLDİRİLERİ

Helbling ve ark.nın (37) derlemesinde, Alternaria SC-AIT'nin etkinliğinin 4 kontrollü çalışmada 79 hasta ile gösterildiği bildirilmiştir (1). Diğer bir derlemede de, Alternaria'ya karşı SC-AIT faydasının medikasyon, kombine semptom-medikasyon skorları ve yaşam kalitesini düzelttiğinden bahsedilmektedir.

Mold SC-AIT uygulamalarını araştıran randomize kontrollü çalışmalar sadece 2 mold türüyle (Alternaria ve Cladosporium) gerçekleştirilmiştir. Değişik zamanlı (2000/2003) ve en son 2010 yılındaki Cochrane derlemesinde 88 çalışma değerlendirmeye alınabilmiş ve bunların sadece ikisi Cladosporium çalışması olmuştur. Alternaria'ya karşı yapılan AIT çalışmaları değerlendirmeye değişik nedenlerle alınmamıştır (38-40). Alternaria SC-AIT ait bu makalelerdeki göze çarpan major eksiklikleri şu şekilde sıralayabiliriz: Plasebo kontrolün olmaması, open label (kör olmaması) şeklinde planlanması, standardize olmayan ve düşük kaliteli ekstraktların kullanımı, AIT sonrası kısa takip süresi (1 yıl), veya tedavi başlamadan önce yeteri gözlem zamanının olmaması önemli eksikliklerdir.

1993 yılında EAACI pozisyon belgesinde, etkinlik kadar güvenlik problemleri nedeniyle çocuklarda mold AIT'sini tavsiye etmemiştir. Halen, EAACI standardize fungal ekstraktlar ile yapılan kontrollü AIT çalışmalarının gerektiğini ifade etmektedir (41). AAAAI ise mold allerjisinde SC-AIT'nin etkili olabileceğini bildirmektedir (42).

TÜRKİYE'DEN BİLDİRİLEN ALTERNARIA KÜF MANTARINA KARŞI SC-AIT UYGULAMALARI

Güneşer-Kendirli ve ark. (43) tarafından bildirilen tek bir çalışma mevcuttur. Yalnızca Alternaria'ya duyarlı 16 bronşial astımlı çocuk çalışmaya alınmıştır. Dokuzuna aktif SC-AIT verilirken, 7'si de kontrol hastası olarak çalışmaya alınmıştır. 1 yıllık AIT sonrasında yapılan metakolin ve Alternaria'ya bronşial provokasyon cevaplarında azalma saptanmıştır. Ayrıca allerjen provokasyonu sonrasında balgamda eozinofil sayıları azalmasına rağmen, serum ECP düzeyinin etkilenmediği görülmüştür. Spesifik IgE düzeyleri düşmüştür. Havayolu reaktivitesinin azaldığı görülmüştür. Havayolu reaktivitesinin azaldığı görülmesine rağmen, klinik yararın gözlenmesi için daha uzun süreli çalışmalara gereksinim olduğu vurgulanmıştır.

DÜNYA'DA ALTERNARIA KÜF MANTARINA KARŞI SUBLİNGUAL İMMÜNÖTERAPİ (SLIT) İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Alternaria'ya duyarlı AR±intermittan astımlı 27 erişkin, 14-42 yaş arasında, hastayı içeren bir randomize kontrollü çalışma (RKÇ) ile 10 ay boyunca SLIT uygulanıyor. Tedavi sonrası, DPT reaktivitesi ve medikasyon-semptom skorları azalıyor. Alternaria major allerjeni Alt a 1'e karşı spesifik IgE artmasına rağmen, spesifik IgG4 aynı kalmıştır (44).

52 (34'ü aktif) AR±hafif-orta astımlı (32 erkek, 20±9 yaş) hastayı içeren bir RKÇ ile, 3 yıl boyunca yalnız Alternaria'ya karşı standardize dozda SLIT uygulanmıştır. Klinik düzelmeye hastaların 33/34'ünde gözlenmiştir. Medikasyon skorları düşmüş ve VAS skorları ise artmıştır (45).

Alternaria tenuis'un purifiye-standardize ekstraktı 23 hastaya 2 yıl boyunca, açık bir araştırma planı çerçevesinde verilmiştir. SLIT toleransı iyi bulunmuştur. Hastalarda klinik düzelmiş, semptom +ilaç skorları azalmış ve nazal provokasyon dozunda da artış görülmüştür (22).

Diğer bir çalışmada 19 astımlı çocuğa oral immünoterapi ve 19 hastaya da semptomatik tedavi verilmiştir. 3 aylık başlangıç tedavisi sonrasında idame tedavisine ulaşılmıştır.

12 ay boyunca verilen idame tedavisi ile kümülatif dozda 280.000 PNU'ya ulaşılmıştır. 12 aylık SLIT sonrası semptom-medikasyon skorları azalmış ve %0.42 dozda advers reaksiyon bildirilmiştir (46).

Son zamanlarda yayınlanan bir derlemede Alternaria'ya karşı uygulanan SLIT etkinliğini bazı çalışma sonuçları göstermekte denilmektedir (47).

Yukarıda bahsedilen bu çalışmaların tümü Tablo II'de detaylı olarak özetlenmiştir.

DÜNYA'DA CLADOSPORİUM KÜF MANTARINA KARŞI SC-AIT ÇALIŞMALARI

İlk olarak Malling ve ark. (48) tarafından standardize olmayan Cladosporium ekstraktları ile SC-AIT uygulanan 3 erişkin hastada anafilaktik reaksiyonlar görülmüş ve hastaların hepsinde astımlarının kötüleştiği bildirilmiştir. Yine hastaların %70'inde lokal reaksiyon görülmüştür. Yan etkilerden dolayı, SC-AIT uygulaması erken dönemde sonlandırılmıştır.

Dreborg ve ark. (49) tarafından ilk olarak ÇKPK gerçekleştirilen çalışmada, purifiye-standardize Cladosporium herbarum allerjenlerini içeren ekstraktlar kullanılmıştır. Mold ile indüklenen 30 allerjik astım±rino-konjonktivit olan hastaya, 10 ay süresince uygulanmıştır. Aktif SC-AIT uygulanan 13/16 hastada yaygın reaksiyonlar gelişmiş ve 6 ay sonrası değerlendirmelerde kontrole göre fark bulunamamıştır. 10 ay sonra ise, bronşial ve konjunktival sensitivitenin azaldığı görülmüştür. Buna rağmen semptomlar düzelmemiş, fakat medikasyon skoru azalmıştır.

7 kadar multipl-allerjen (Cladosporium+Alternaria alternata+Aspergillus fumigatus+ diğerleri: Ragweed-ot-ağaç polen allerjenleri) içeren ekstraktlarla yapılan bir ÇKPK çalışmada, 121 orta-ağır perennial astımlı çocuğa SC-AIT uygulanmıştır. İdame tedavisi en az 18 ay uygulanmıştır. Tedavi ve semptom skorları, PEF ve metakolin PC20 değerleri açısından fark yoktur (50).

Yüksek doz (100,000 BU) kullanılan bir ÇKPK çalışmada, Cladosporium herbarum -allerjik hastaların %81'inde klinik semptomlar düzelmiş, %19'unda semptomlar kötüleşmiştir (51).

Bir derlemede Alternaria alternata ve Cladosporium herbarum'a karşı uygulanan AIT'nin etkinliği 4 kontrollü çalışma ile 79 hastada gösterilmiş denilmektedir (33).

Tablo I. Dünya ve Türkiye’de Alternaria Küf Mantarına karşı Subkutan Allerjen İmmünoterapisi (SC-AIT)

Ref.	Yazar/yıl	Hasta Sayısı	Teşhis	Ekstrakt (saf/karışım)	Kümülatif/idame dozu	Klinik Değişim Laboratuvar Değişim	Sonuç
31	Kaad - Ostergaard ve ark./ 1982	38	Astım	Alternaria %100	-	Çalışma sonlandırılmıştır.	7 hastada ciddi yan etkiler tespit edilmiştir. Tip III reaksiyon olarak yorumlanmıştır. Hiposensitizasyon zararlı bulunmuştur.
32	Cantani ve ark/1988	39	Astım±Rinit	Alternaria %100	≥80.000 PNU (kümülatif)	Semptom ve medikasyon skoru hastaların %80’inde azalmıştır.	Hastalar 3 yıl boyunca izlenmiştir. Sadece hafif lokal reaksiyonlar gözlenmiştir.
33	Horst ve ark./ 1990	24 13 aktif	Astım± Rino- konjonktivit	Alternaria %100	2.000 BU	Semptom- medikasyon skorunda düşme. Nazal provokasyon için kullanılan doz ve spesifik IgG düzeyinde artış, DPT reaktivitesinde azalma tespit edilmiştir.	13/24 hastada 2-günlük rush protokol uygulanarak 1 yıl idame tedavisi sürdürülmüştür.
34	Tabar ve ark/2000	129	Astım±Rinit	Alternaria %100	5 BU/ml	Total ve spesifik IgE düşmüştür.	%39.5’unda (3.892 doz enjeksiyonun %1.95’inde) hafif yan etki görülmüştür. 5-14 yaş arası, 46 çocukta, başlangıçtaki yan etkilerin daha yoğundu.
35	Tabar ve ark /2008	28	Astım±Rinit	Alternaria %100	1.670 UBE	Semptom- medikasyon skoru, yaşam kalite değerlendirmesinde düzelmeye, Astımın şiddetinde azalma, vizüel analog skorunda düşme izlenmiştir. 1 yıl süren AIT sonrası belirgin klinik düzelmeye gözlenmiştir. PEF değerlerinde artış tespit edilmiştir.	Tedaviyi tamamlayan 23/28 hastadan sadece ikisinde hafif yan etki gözlenmiştir.

Tablo I. devam

23	Martínez- Cañavate Burgos ve ark./2007	22	Astum±Rinit	Alternaria %100 (Pangramin® Depot- UM;ALK-Abelló, S.A.)	-	Semptom- medikasyon skorunda düşme. Spesifik IgG4 artma, interlökinlerde fark yoktur.	Başlangıçta cluster rejim tipi uygulanmasına ve lokal reaksiyon olmamasına rağmen, aynı hastada iki kez sistemik reaksiyonlar (grade 2), tüm kullanılan dozların %0.82'si bildirilmiştir.
10	Kuna ve ark./2011	50	Astum± Rino- konjonktivit	Alternaria %100 (Novo-Helsen Depot)	123.000 TU (kümülatif)	Kombine semptom -medikasyon skorunda ALT'nin ilk yılında kontrolle göre fark bulunmamasına rağmen, 2. yıl sonu %39, 3. yıl sonunda ise %64 azalma izlenmiştir. Yaşam kalitesinde artış gözlenmiştir. Nazal provokasyonda duyarlılık azalmıştır.	3 yılı tamamlayan 45/50 hasta tarafından iyi tolere edilmiştir. Yan etkilerin gözlemlendiği 7 hastada en sık enjeksiyon yerinde ödem tespit edilmiştir.
36	Zapatero ve ark./2011	99	Astum± Rino- konjonktivit	Alternaria %100	0.2 µg Alt-a 1	İlaç kullanımı, nazal semptomlar, yaşam kalitesi ve astım kontrolü anlamlı oranda düzelmiştir.	AIT sonrasında 1 yıllık sürede 21 hasta acile başvurmuş, bunlardan birisi hastaneye yatırılmıştır.
43	Kılıç ve ark./2011	16	Astum	Alternaria %100 (ALK®, 402, Denmark)	-	1 yıllık AIT sonrasında yapılan metakolin ve Alternaria'ya bronşial provokasyon cevaplarında azalma saptanmıştır. Spesifik IgE düzeyleri düşmüştür. Allerjen provokasyonu sonrasında balgamda eozinofil sayıları azalmasına rağmen, ECP düzeyinin etkilenmediği görülmüştür.	Alternaria ile SC-AIT hava yolu duyarlılığı ve spesifik Ig E düzeylerinde belirgin değişikliklere yol açmaktadır.

Tablo II. Dünya’da Alternaria Küf Mantarına karşı Sublingual İmmünoterapi (SLIT) ile ilgili çalışmalar

Ref.	Yazar/yıl	Hasta sayısı	Teşhis	Ekstrakt (saf/karışım)	Kümülatif /idame dozu	Klinik değişim Laboratuvar değişim	Sonuç
22	Bernardis ve ark/1996	23	Astım±Rinit	Alternaria tenuis %100	-	Semptom +medikasyon skorlarında azalma ve nazal provokasyon dozunda artma ile birlikte hastalarda klinik düzelme izlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen spesifik IgE, total IgG, spesifik IgG4 ve deri reaktivite düzeylerinde değişiklikler olmuştur.	SLIT toleransı iyi bulunmuştur
46	Criado Molina ve ark./2002	38 (19 oral immünoterapi 19 kontrol)	Astım±Rinit	Alternaria %100	280.000 PNU (kümülatif)	Oral immünoterapi grubunda semptom-medikasyon skorlarında azalma gözlenmiştir. Advers reaksiyon %0.42 olarak bildirilmiştir. Kutanöz ve bronşiyal reaktivite düzelmiştir. Tedavi grubunda IgG4 anlamlı olarak yüksek bulunurken, total ve spesifik IgE düzeylerinde her iki grupta anlamlı değişiklik bulunmamıştır.	Oral immünoterapi pediatrik hastalarda klinik olarak etkilidir ve genelde iyi tolere edilmektedir.
45	Pozzan ve ark/2010	52	Astım±Rinit	Alternaria %100 (SLITone, ALK-Abellò, Denmark)	-	Hastaların 33/34’ünde medikasyon skorlarında düşme, VAS skorlarında ise artma izlenmiştir.	Solunum yolu allerjisi olanlarda etkili ve mükemmel tolere edilmiştir.
44	Cortellini ve ark/2010	27	Astım±Rinit	Alternaria %100	-	DPT reaktivitesi, medikasyon-semptom skorlarında azalma gözlenmiştir. Alt a 1’e karşı spesifik IgE artmasına rağmen, spesifik IgG4 aynı kalmıştır.	SLIT etkili ve güvenli olduğu, Alternaria’ya bağlı solunum yolu allerjilerinde değerlidir.

Değişik (2000/2003/2010 yıllarındaki) Cochrane derlemelerinde; 88 çalışma değerlendirmeye alınmasına rağmen bunlardan sadece ikisi mold olarak Cladosporium ile yapılan çalışmadır. Cladosporium’a karşı yapılan AIT başarılı bulunmuştur (40).

Yukarıda bahsedilen bu çalışmaların tümü Tablo III’de ayrıntılı olarak özetlenmiştir.

MOLD SC-AIT UYGULAMASINDAKİ SORUNLAR

Milyondan fazla türü olan mantarların, Alternaria alternata’nın 100 suşu+Asp. fumigatus’un 200 suşu mevcuttur. Günümüzde, ABD’de 8 değişik firma tarafından, 236 fungal ekstrakt (45 cins ve 75 tür halinde) üretilmektedir. Fungal ekstrakt veya aşuların standardizasyonu zordur. Çünkü firmalar tamamen değişik suşlar kullanmakta,

Tablo III. Dünya’da Cladosporium Küf Mantarına karşı Subkutan Allerjen İmmünoterapisi (SC-AIT)

Ref.	Yazar/yıl	Hasta sayısı	Teşhis	Ekstrakt (saf/karışım)	Kümülatif/idame dozu	Klinik değişim Laboratuvar değişim	Sonuç
48	Malling ve ark/1986	22	Astım	Standardize Cladosporium	-	3 erişkinde anafilaktik reaksiyonlar görülmüş ve hastaların hepsinde astımlarının kötüleştiğini bildirmiştir. Yine hastaların %70 inde geniş lokal reaksiyon görülmüştür.	SC-AIT uygulaması erken dönemde sonlandırılmıştır.
49	Dreborg ve ark/1986	16	Astım± Rino-konjunktivit	Purifiye-standardize Cladosporium herbarum	-	Aktif SC-AIT uygulanan 13/16 hastada yaygın reaksiyonlar gelişmiş ve 6 aylık tedavi sonrası kontrole göre fark bulunamamıştır. Buna rağmen semptomlar düzelmemiş, fakat 10 ay sonraki medikasyon kullanımını azalmıştır. 10 ay sonra ise, bronşial ve konjunktival sensitivitenin azaldığı görülmüştür.	Mold-ilişkili astımlı çocukluklarda immünoterapinin klinik etkinliğini gösteren ilk çift kör çalışmadır.
51	Malling ve ark/1990	-	Astım	Cladosporium herbarium	100.000 BU	Tedavi ve semptom skorlarında düzelme	Hastaların %81’inde klinik semptomlar düzeldiğinde %19’unda semptomlar kötüleşmiştir.
50	Adkinson ve ark/1997	121	Astım	7 kadar multipl-allerjen (Alternaria+ Cladosporium herbarum Asp. fumigatus + Dermatoph. +Grass+ Ragweed)	Alternaria: 1:2 w/v; 6 µg Cladosporium. 1:2 w/v; Asper. fumig. 1:10 w/v.	Tedavi ve semptom skorlarında değişiklik izlenmemiştir. PEF ve metakolin PC20 değerlerinde değişiklik tespit edilmemiştir.	2 yıl üzerinde yapılan immünoterapinin, uygun astım tedavisi alan çocuklarda anlamlı fark oluşturmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

kültür ve kaynak materyali işleme, ekstraksiyon ve kalite kontrol işlemleri farklıdır. Bunlardan dolayı, yukarıda bahsedildiği gibi, ekstraktların kalitesi, değişen allerjen içeriği ve allerjenik potansi 1990 öncesinde, SC-AIT’nin yeterince etkin olamamasına yol açmıştır. Günümüzde ticari olarak satılan Alternaria ve Aspergillus ekstraktlarının major allerjen içeriği de oldukça düşüktür (52-54).

FARKLI TİCARİ ÜRÜNLERE VE ALLERJİSTLERE GÖRE DEĞİŞEN ALLERJEN KONSANTRASYONLARI

Genelde günümüzdeki ekstraktlarda Alternaria major allerjeni olan Alt a 1 1.6 µg (diğer allerjenler: 3-20 µg iken)

civarında bulunmaktadır. 1998-99 yıllarındaki 8 firmanın ekstraktlarındaki Alternaria alternata major allerjeni Alt a 1 düzeyi $\leq 0.01-6.09$ µg/mL (ort. 1.4 ± 1.6 µg/mL, n:15) arasında değişmektedir. Yine aynı tarihlerdeki 8 firmanın ekstraktlarındaki Aspergillus fumigatus major allerjeni Asp f 1 düzeyi $\leq 0.1-64$ µg/mL (ort. 16.3 ± 23.9 µg/mL, n:15) arasındadır (53). ABD’de uzman allerjistlere sorularak yapılan bir değerlendirmede; Alternaria türleri ile yapılan AIT en düşük ve en yüksek idame dozları 1:4.000-1:25 wt/vol (g/ml) ya da 150-3.000 PNU (protein nitrojen ünitesi) arasında değiştiği görülmüştür (54). Avrupa Birliği CREATE projesi kapsamında, uluslararası standart geliştirmek için yapılan çalışmada 5-20 µg arası idame dozunun klinik düzelmeyi sağladığını bildirilmiştir (55).

Piyasada standardize SC-AIT ekstraktı olarak (Novo-Helisen Depot, Alt. alternata %100; Allergopharma, Germany) 5, 50, 500 veya 5.000 terapötik unite (TU)/mL şeklinde bulunur (10). 5.000 TU/mL ekstrakt idame tedavisinde kullanılır ve bu dozun 18-23 µg major allerjen dozuna tekabül ettiği söylenilmektedir. Diğer bir standardize ekstrakt (Alt. alternata %100, Pangramin Depot-UM, ALK-Abelló, Spain)'dır. Bundaki maksimum Alt a 1 dozu 0.2 µg'dır (23,37). Stallergen firmasının da 0,01-0,1-1-10 IR-IC/ml dozlarında SC-AIT için standardize ürünleri mevcuttur.

LİTERATÜRDEKİ YENİ YAKLAŞIMLAR

1990 öncesi ve halen günümüzde de devam eden standardizasyon problemlerinden dolayı, günümüzde teşhis ve tedavide kullanılmak üzere rekombinan allerjenler üretilmeye çalışılmaktadır (56). Aynı zamanda, küfe karşı uygulanan AIT'nin endikasyon sahaları da genişletilmeye çalışılmaktadır. AR ve astım dışında solunum yolunu tutan diğer allerjik fungal hastalıklarda (sinüzit, sino-nazal polip vb.) da özellikle SC-AIT tedavisi denenmekte ve yararları bildirilmektedir (57-59).

GELECEKTEN BEKLENTİLER

Literatürde (Pubmed) Türkiye'den AIT uygulanan sadece 1 makale saptandı (43). Bu konuda özellikle küf allerjisi olan Türk hastalarda deneyime ihtiyaç vardır. Günümüzdeki tedavide kullanılan ekstraktlar geçmişe göre olduğunca saf ve standardizedir. Yapılan son çalışmalar ve Cochrane değerlendirmelerine göre özellikle Cladosporium'a karşı yapılan çalışmalarda tedavinin etkinliği kabul görmeye başlamıştır (1,38-40). Alternaria'ya karşı yapılan çalışmalar daha çok olmakla beraber çalışmaların yukarıda anlatıldığı gibi bazı temel eksiklikleri bildirilmiş ve bunlar Cochrane meta-analizlerine alınamamıştır.

SONUÇ

Kanaatimizce, bu tedavi uygulanmasından faydanın beklendiği ve zorunlu görülen hastalarda yapılabilir. Örneğin, kişinin küfe duyarlılığı ve kişide oküfün semptomaya yol açtığı gösterildikten sonra; farmakoterapi, sakınma gibi yöntemlerle kişinin semptomları kontrol edilemiyor ve atmosferden olan maruziyetin engellenemeyeceğinin de bilindiği durumlarda önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Helbling A, Reimers A. Immunotherapy in fungal allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003; 3(5):447-53.
2. Erel F, Karaayvaz M, Calışkaner Z, Ozangüç N. The allergen spectrum in Turkey and the relationships between allergens and age, sex, birth month, birthplace, blood groups and family history of atopy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998;8(4):226-33.
3. Phipatanakul W. Environmental factors and childhood asthma. *Pediatr Ann* 2006;35(9):646-56.
4. Gaffin JM, Phipatanakul W. The role of indoor allergens in the development of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9(2): 128-35.
5. D'Amato G, Spieksma FTM. Aerobiologic and clinical aspects of mould allergy in Europe. *Allergy* 1995;50:870-7.
6. Pulimood TB, Corden JM, Bryden C, Sharples L, Nasser SM. Epidemic asthma and the role of the fungal mold *Alternaria alternata*. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(3):610-7.
7. Kustrzeba-Wójcicka I, Siwak E, Terlecki G, Wolańczyk-Mędrala A, Mędrala W. *Alternaria alternata* and its allergens: A comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014;47(3):354-65.
8. Bonner S, Matte TD, Fagan J, Andreopoulos E, Evans D. Self-reported moisture or mildew in the homes of Head Start children with asthma is associated with greater asthma morbidity. *J Urban Health* 2006;83:129-37.
9. Iossifova YY, Reponen T, Ryan PH, Levin L, Bernstein DI, Lockey JE, et al. Mold exposure during infancy as a predictor of potential asthma development. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102(2):131-7.
10. Kuna P, Kaczmarek J, Kupczyk M. Efficacy and safety of immunotherapy for allergies to *Alternaria alternata* in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(2):502-508.e1-6.
11. Straus DC. Molds, mycotoxins, and sick building syndrome. *Toxicol Ind Health* 2009; 25(9-10):617-35.
12. Oguma T, Asano K, Tomomatsu K, Kodama M, Fukunaga K, Shiomi T, et al. Induction of mucin and MUC5AC expression by the protease activity of *Aspergillus fumigatus* in airway epithelial cells. *J Immunol* 2011; 187(2):999-1005.
13. Boitano S, Flynn AN, Sherwood CL, Schulz SM, Hoffman J, Gruzina I, et al. *Alternaria alternata* serine proteases induce lung inflammation and airway epithelial cell activation via PAR2. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011; 300(4):L605-14.
14. O'Dea EM, Amarsaikhan N, Li H, Downey J, Steele E, Van Dyken SJ, et al. Eosinophils are recruited in response to chitin exposure and enhance Th2-mediated immune pathology in *Aspergillus fumigatus* infection. *Infect Immun* 2014; 82(8):3199-205.
15. Arbes SJ Jr, Gergen PJ, Elliott I, Zeldin DC. Prevalence of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: Results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:377-83.

16. Bousquet PJ, Chinn S, Janson C, Kogevinas M, Burney P, Jarvis D. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy* 2007;62:301-9.
17. Reijula K, Leino M, Mussalo-Rauhamaa H, Nikulin M, Alenius H, Mikkola J, et al. IgE-mediated allergy to fungal allergens in Finland with special reference to *Alternaria alternata* and *Cladosporium herbarum*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:280-7.
18. Radriamanantany ZA, Annesi-Maesano I, Moreau D, Raherison C, Charpin D, Kopferschmitt C, et al. *Alternaria* sensitization and allergic rhinitis with or without asthma in the French Six Cities study. *Allergy* 2010;65:368-75.
19. Sanchez H, Bush RK. A review of *Alternaria alternata* sensitivity. *Rev Iberoam Micol* 2001; 18(2):56-9.
20. D'Amato G, Chatzigeorgiou G, Corsico R, Gioulekas D, Jiger L, Jiger S, et al. Evaluation of the prevalence of prick skin test positivity to *Alternaria* and *Cladosporium* in patients with suspected respiratory allergy. *Allergy* 1997;52: 711-6.
21. Szánthó A, Osváth P, Horváth Z, Novák EK, Kujalek E. Study of mold allergy in asthmatic children in Hungary. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1992; 2(2):84-90.
22. Bernardis P, Agnoletto M, Puccinelli P, Parmiani S, Pozzan M. Injective versus sublingual immunotherapy in *Alternaria tenuis* allergic patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996; 6(1):55-62.
23. Martínez-Cañavate Burgos A, Valenzuela-Soria A, Rojo-Hernández A. Immunotherapy with *Alternaria alternata*: Present and future. *Allergol et Immunopathol* 2007; 35(6):259-63.
24. Tariq SM, Matthews SM, Stevens M, Hakim EA. Sensitization to *Alternaria* and *Cladosporium* by the age of 4 years. *Clin Exp Allergy* 1996; 26(7):794-8.
25. Hosseini S, Shoormasti RS, Akramian R, Movahedi M, Gharagozlou M, Foroughi N, et al. Skin prick test reactivity to common aero and food allergens among children with allergy. *Iran J Med Sci* 2014;39(1):29-35.
26. Güneser S, Atici A, Köksal F, Yaman A. Mold allergy in Adana, Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1994; 22(2):52-4.
27. Bavbek S, Erkeköl FO, Ceter T, Mungan D, Ozer F, Pinar M, et al. Sensitization to *Alternaria* and *Cladosporium* in patients with respiratory allergy and outdoor counts of mold spores in Ankara atmosphere, Turkey. *J Asthma* 2006; 43(6):421-6.
28. Emin O, Nermin G, Ulker O, Gökçay G. Skin sensitization to common allergens in Turkish wheezy children less than 3 years of age. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2004; 22:97-101.
29. Ozcan SK, Calişkan S. Short communication: Prevalence of fungal allergy in patients applied to hospital with symptoms of atopic disease in Kocaeli, Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2006;40(4):383-7.
30. Yazicioglu M, Oner N, Celtik C, Okutan O, Pala O. Sensitization to common allergens, especially pollens, among children with respiratory allergy in the Trakya region of Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2004;22(4):183-90.
31. Kaad PH, Ostergaard PA. The hazard of mould hyposensitization in children with asthma. *Clin Allergy* 1982;12(3):317-20.
32. Cantani A, Businco E, Maglio A. *Alternaria* allergy: A three-year controlled study in children treated with immunotherapy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1988;16(1):1-4.
33. Horst M, Hejjaoui A, Horst V, Michel FB, Bousquet J. Double-blind, placebo-controlled rush immunotherapy with a standardized *Alternaria* extract. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85(2):460-72.
34. Tabar AI, Lizaso MT, García BE, Echechipía S, Olaguibel JM, Rodríguez A. Tolerance of immunotherapy with a standardized extract of *Alternaria tenuis* in patients with rhinitis and bronchial asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000;10(6):327-33.
35. Tabar AI, Lizaso MT, García BE, Gómez B, Echechipía S, Aldunate MT, et al. Double-blind, placebo-controlled study of *Alternaria alternata* immunotherapy: Clinical efficacy and safety. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19(1): 67-75.
36. Zapatero L, Martínez-Cañavate A, Lucas JM, Guallar I, Torres J, Guardia P, et al. Clinical evolution of patients with respiratory allergic disease due to sensitisation to *Alternaria alternata* being treated with subcutaneous immunotherapy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011;39(2):79-84.
37. Larenas-Linnemann DE, Pietropaolo-Cienfuegos DR, Calderón MA. Evidence of effect of subcutaneous immunotherapy in children: Complete and updated review from 2006 onward. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107(5):407-16.e11
38. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2): CD001186.
39. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4): CD001186.
40. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(8): CD001186.
41. Position paper: Immunotherapy. (EAACI) The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993; 48(Suppl 14):7-35.
42. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Allergen immunotherapy: A practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120 (Suppl 3):S25-85.
43. Kiliç M, Altıntaş DU, Yılmaz M, Bingöl-Karakoç G, Burgut R, Güneşer-Kendirli S. Evaluation of efficacy of immunotherapy in children with asthma monosensitized to *Alternaria*. *Turk J Pediatr* 2011; 53(3):285-94.

44. Cortellini G, Spadolini I, Patella V, Fabbri E, Santucci A, Severino M, et al. Sublingual immunotherapy for *Alternaria*-induced allergic rhinitis: A randomized placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105(5):382-6.
45. Pozzan M, Milani M. Efficacy of sublingual specific immunotherapy in patients with respiratory allergy to *Alternaria alternata*: A randomised, assessor-blinded, patient-reported outcome, controlled 3-year trial. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(12):2801-6.
46. Criado Molina A, Guerra Pasadas F, Daza Muñoz JC, Moreno Aguilar C, Almeda Llamas E, Muñoz Gomariz E, et al. Immunotherapy with an oral *Alternaria* extract in childhood asthma. Clinical safety and efficacy and effects on in vivo and in vitro parameters. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2002; 30(6):319-30.
47. Larenas-Linnemann D, Blaiss M, Van Bever HP, Compalati E, Baena-Cagnani CE. Pediatric sublingual immunotherapy efficacy: Evidence analysis, 2009-2012. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 110(6):402-15.e9.
48. Malling HJ, Dreborg S, Weeke B. Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. V. Clinical efficacy and side effects of immunotherapy with *Cladosporium herbarum*. *Allergy* 1986; 41(7):507-19.
49. Dreborg S, Agrell B, Foucard T, Kjellman NI, Koivikko A, Nilsson S. A double-blind, multicenter immunotherapy trial in children, using a purified and standardized *Cladosporium herbarum* preparation. I. Clinical results. *Allergy* 1986; 41(2):131-40.
50. Adkinson NF Jr, Eggleston PA, Eney D, Goldstein EO, Schuberth KC, Bacon JR, et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997; 336(5): 324-31.
51. Malling HJ: Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. with special reference to *Cladosporium herbarum*. *Dan Med Bull* 1990;37:12-22.
52. Esch RE. Manufacturing and standardizing fungal allergen products. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2):210-5.
53. Vailes L, Sridhara S, Cromwell O, Weber B, Breitenbach M, Chapman M. Quantitation of the major fungal allergens, Alt a 1 and Asp f 1, in commercial allergenic products. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:641-6.
54. Nelson HS. The use of standardized extracts in allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(1 Pt 1):41-5.
55. Chapman MD, Ferreira F, Villalba M, Cromwell O, Bryan D, Becker WM, et al; CREATE consortium. The European Union CREATE project: A model for international standardization of allergy diagnostics and vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(5): 882-9.e2.
56. Twaroch TE, Focke M, Fleischmann K, Balic N, Lupinek C, Blatt K, et al. Carrier-bound Alt a 1 peptides without allergenic activity for vaccination against *Alternaria alternata* allergy. *Clin Exp Allergy* 2012; 42(6):966-75.
57. Hall AG, deShazo RD. Immunotherapy for allergic fungal sinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012; 12(6):629-34.
58. Mabry RL, Mabry CS. Immunotherapy for allergic fungal sinusitis: The second year. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117:367-71.
59. Bénoliel P. Treatment of sino-nasal polyposis by *Candida albicans* immunotherapy: Apropos of 4 cases. *Allerg Immunol (Paris)* 2001; 33(10):388-94.