



XXXI.

Uluslararası Katılımlı

ULUSAL ALERJİ ve KLİNİK İMMÜNOLOJİ KONGRESİ

”Alerji ve İmmunoloji: Bilimle G   lenen Gelecek”

26-30 Kasım 2025

Kaya Palazzo Golf Resort - ANTALYA

KONUŞMA ÖZETLERİ KİTABI

Hızlandırılmış AİT: Hiposensitizasyon stratejileri ile daha kısa sürede etkili sonuçlar

Dr. A. Zülfikar Akelma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Alerjen immünoterapisi (AİT), alerjik rinit, astım ve venom alerjisi gibi hastalıklarda hastalığın seyrini değiştiren tek nedensel tedavidir. AİT'nin temel amacı, periferik immün toleransı indükleyerek semptomları azaltmak, ilaç gereksinimini düşürmek ve uzun dönem klinik fayda sağlamaktır. AİT uygulamaları klasik, cluster, rush ve ultra-rush protokoller şeklinde çeşitlenmektedir. Klasik protokoller güvenlik açısından en iyi tolere edilen rejimlerdir; ancak idame dozuna ulaşma süresi uzun olduğundan hasta uyumu düşük olabilir. Bu nedenle hızlandırılmış protokoller, daha az ziyaret gereksinimi ve daha hızlı klinik etki sağlamaları nedeniyle giderek daha fazla tercih edilmektedir.

Cluster protokolleri, aynı gün içinde artan dozlarda 2–3 enjeksiyon uygulanmasıyla 4–8 hafta içinde idame fazına ulaşmayı hedefler. Premedikasyon ihtiyacı olmadan uygulanabilir. Rush protokolleri artan dozların 1–3 gün içinde 15–60 dakikalık aralıklarla verilmesini içerir; sistemik reaksiyon riski daha yüksek olduğundan premedikasyon önerilir. Ultra-rush protokoller ise özellikle arı venom immünoterapisinde birkaç saat içinde 100 µg idame dozuna ulaşmayı hedefleyen en hızlı şemalardır ve yalnızca hastane koşullarında uygulanır. Depo ve allergoid ürünlerle yapılan çalışmalar, hızlandırılmış protokollerin güvenli olduğunu; ciddi sistemik reaksiyonların son derece nadir, çoğunlukla hafif grade I–II düzeyinde olduğunu göstermektedir. Allergoid huş poleni, HDM ve depo venom çalışmalarında cluster, rush ve ultra-rush protokollerinin immünolojik yanıtı (özellikle IgG4 artışı) hızlandırdığı, klinik iyileşmeyi erken başlattığı ve tedaviye uyumu artırdığı bildirilmiştir. Bu nedenle depo ve allergoid ekstrelerle hızlandırılmış AİT, uygun merkezlerde güvenli, etkin ve zaman açısından avantajlı bir alternatif olarak giderek daha fazla tercih edilmektedir. Çocuklarda da bu protokollerin güvenli olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.

Alerjen immünoterapisinde (AİT) depo formülasyonlar ve allergoid ekstreler, özellikle hızlandırılmış doz artırım protokollerinde) güvenlik–etkinlik dengesini optimize etmeleri nedeniyle öne çıkmaktadır. Depo aşılar, alüminyum hidroksit veya mikrokristalin tirozin gibi adjuvanlar sayesinde alerjenin yavaş salınımını sağlayarak lokal tolerabiliteyi artırırken, allergoid preparatlar kimyasal modifikasyon yoluyla IgE aracılı çapraz bağlanmayı azaltır ve daha stabil, immünojenik fakat daha az reaktif ürünler sunar. Bu özellikler, yüksek dozların daha kısa sürede uygulanabildiği hızlandırılmış protokolleri mümkün kılar.

Depo ve allergoid ürünlerle yapılan çalışmalar, hızlandırılmış protokollerin güvenli olduğunu; ciddi sistemik reaksiyonların son derece nadir, çoğunlukla hafif grade I–II düzeyinde olduğunu göstermektedir. Allergoid huş poleni, HDM ve depo venom çalışmalarında cluster, rush ve ultra-rush protokollerinin immünolojik yanıtı hızlandırdığı, klinik iyileşmeyi erken başlattığı ve tedaviye uyumu artırdığı bildirilmiştir. Bu nedenle depo ve allergoid ekstrelerle hızlandırılmış AİT, uygun merkezlerde güvenli, etkin ve zaman açısından avantajlı bir seçenek olarak daha fazla tercih edilebilir.

Tütün ürünleri kullanımı ve akciğerler

Dr. A.Fuat Kalyoncu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tütün ürünleri akciğerlerde hastalık oluşturabileceği gibi zaten olan bazı hastalıkları da olumsuz etkileyebilirler. KOAH, astım, akciğer kanseri ve interstisyel akciğer hastalıkları (desquamatif interstisyel pnömoni, respiratuar bronşiolit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner Langerhans hücreli histiositosis) direk ilişkili olan hastalıklardır. Bunun yanı sıra tütün kullanımı astım kontrolünü bozar, astım ilişkili hastane başvurularını artırır, ölüm riskini artırır, akciğer fonksiyonlarını bozar ve tedavide kullanılan sistemik ve inhale steroidin etkisini azaltır.

KOAH hastalığının yüzde 70 nedeni tütündür. KOAH'lılarda akciğer kanseri belirgin artmıştır. KOAH'ın komorbiditeleri olan kardiovasküler hastalıklar, diyabet ve akciğer kanseri riski, sigara bırakıldığında azalır. Akciğer kanserinin yüzde 90'ı tütün ilişkilidir. Tütün kullanımına devam edenlerde ikinci, üçüncü kanserler de sık görülmektedir. Pasif sigara içiciliği tüm bu hastalıklara eğilim sağlar.

Tütün dumanı solunması çocukların akciğer gelişimini yavaşlatır, enfeksiyon ve astım riski artar. Bu çocuklar ileriki dönemlerinde daha kolay KOAH olur. Tütün ve sigara endüstrisi bütün bu gerçeklere rağmen sigara alternatifi olarak piyasaya sunulan elektronik ve ısıtmalı sistemli sigaraları ağırsif bir tavırla pazarlamaktadır. Günümüzde dünya gençliği ve ülkemizde sigara kullanımı azalmakta ama bunun yerine e-sigara ve ısıtılan tütün ürünleri kullanımı artmaktadır. Kullanıcıların çoğu ikisini birlikte tüketmektedir. Dolayısıyla e-sigaranın bir sigara bırakma yöntemi olarak kullanılacağı konusu büyük bir yalandır. ABD'de gençler arasında günlük e-sigara kullanımı 2020'den 2024'e %15'den %29'a çıkmıştır. Ülkemizde de benzer trend vardır.

Atopik Dermatitin Bireysel Yönetimi: Korkutan göz komplikasyonları yönetimi Dr. Ahmet Türkeli

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

Atopik dermatit (AD), sanayileşmiş ülkelerde yaşam boyu yaygınlığı %15 ila %20 arasında değişen kronik inflamatuvar bir cilt rahatsızlığıdır. Epidemiyolojik çalışmalar, genel popülasyonla karşılaştırıldığında AD popülasyonunda oftalmik komplikasyonların belirgin şekilde daha yüksek yaygınlıkta olduğunu bildirmiştir. Olası komplikasyonlar arasında blefarit, keratokonjonktivit, keratokonus, glokom, katarakt, retina dekolmanı, oftalmik herpes simpleks virüs enfeksiyonları ve dupilumab ile ilişkili oküler komplikasyonlar bulunur.

AD de her bir oküler komplikasyonun etiyolojisi karmaşıktır ve muhtemelen çok faktörlüdür. Göz ovuşturmaya bağlı fiziksel travma, AD ilaçlarının yan etkileri ve genetiğin rol oynadığı düşünülmektedir. Bu oküler komplikasyonların bazıları kronik bir seyir izlerken, diğerleri ani başlangıçlı semptomlarla ortaya çıkar; çoğu, teşhis edilmez veya tedavi edilmezse görme bozukluğuna neden olabilir.

Blefarit

Göz kapaklarının inflamatuvar bir rahatsızlığı olan blefaritin, AD'li hastaların %6' sından fazlasını etkilediği, genel popülasyonda ise bu oranın %1'den az olduğu tahmin edilmektedir. Etkilenen bireylerde göz kapaklarında kaşıntı ve tahriş, sulanma, yabancı cisim veya yanma hissi, göz kapaklarında kabuklanma ve fotofobi görülebilir. Ön blefarit genellikle stafilokok hastalığına bağlıyken, arka blefarit yapısal değişikliklere ve meibomian bezi açıklıklarının tıkanmasına sekonderdir. Tedavisinin temelini, sıcak kompresler ve kabuk ve kalıntıları temizlemek gibi kapak hijyeni rejimleri oluşturur. Akut alevlenmeler, topikal antibiyotikler, topikal kalsinörin inhibitörleri veya düşük etkili topikal kortikosteroidler gerektirebilir. İlaçların, özellikle topikal kortikosteroidlerin olası yan etkileri nedeniyle, hastalar kesin tanı ve tedavi için göz doktorlarına yönlendirilmelidir.

Keratokonjonktivit

Atopik keratokonjonktivit (AKC), AD hastalarının yaklaşık %25 ila %42' sinde görülen, kornea ve konjonktivanın enfeksiyöz olmayan bir inflamatuvar durumudur. Sıklıkla ergenliğin sonlarında ortaya çıkar ve en yüksek görülme sıklığı 30 ila 50 yaşları arasındadır. AKC semptomları arasında göz kaşıntısı, kızarıklık, yapışkan mukus akıntısı, yanma hissi, fotofobi

ve bulanık görme bulunur. Kornea tutulumu, korneada neovaskülarizasyona ve noktasal veya makroepitelyal erozyon ve ülserasyonlara ilerleyerek korneada skarlaşma ve görme bozukluğuna neden olabilir.

AKC' li hastalarda semptomları kontrol altına almak, alevlenmeleri sınırlamak ve görme kaybına yol açan görmeyi tehdit eden inflamasyonu önlemek için oftalmolojik değerlendirme şiddetle önerilir. Hastalığın kronikliği göz önüne alındığında tedavi zor olabilir ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirebilir. Konservatif önlemler arasında soğuk kompresler ve antihistaminikler ve mast hücre stabilizatörleri içeren göz damlaları ile tedavi yer alır. Atopik keratokonjonktivit alevlenmeleri, topikal steroidlerin veya kalsinörin inhibitörlerinin veya dirençli vakalarda sistemik eşdeğerlerinin kısa süreli kullanımını gerektirebilir. Kronik konjonktival/göz kapağı mikrotravmasından kaynaklanan kornea hastalığı, yumuşak veya skleral kontakt lenslerle tedavi edilebilir.

Keratokonus

Keratokonus, korneanın ilerleyici incilmesi ve koni benzeri çıkıntısıyla karakterize, inflamatuvar olmayan bir göz hastalığıdır. Kornea topografik değişiklikleri, yüksek düzensiz astigmatizma ve görme keskinliğinde azalmaya neden olur ve bu durum görüntü bulanıklığı veya bozulması olarak kendini gösterebilir.

Keratokonusun AD de kesin etiyolojisi belirsizdir ve muhtemelen çok faktörlüdür. Keratokonus, görmeyi ciddi şekilde etkileyebilen ilerleyici bir rahatsızlıktır Göz kapaklarında AD, göz ovuşturma öyküsü veya ailede keratokonus öyküsü gibi risk faktörleri olan bireylere, özellikle keratokonusun hızla ilerlediği yaşamın ilk birkaç on yılında, kötüleşen astigmatizma için rutin görme taraması yaptırmaları önerilmelidir.

Erken keratokonus için konservatif tedavi, görme keskinliği ve astigmatizmanın düzeltilmesi için gözlük ve gaz geçirgen kontakt lensleri içerir. İleri keratokonus için genellikle skleral lensler reçete edilir. Alternatif olarak, kornea kolajen çapraz bağlama, kornea dokusunu güçlendirmek için riboflavin ve UVA ışınımı kullanan daha yeni bir tekniktir.

Glokom

Glokom, AD' nin iyi bilinen bir komplikasyonudur ve geri dönüşümsüz oküler hipertansiyona ve optik sinir hasarına yol açabilir. Kortikosteroid kullanımı glokom için önemli bir risk

faktörüdür ve (göz içi basınç) GİB' deki artışın, göz içi sıvısının dışarı akış direncindeki artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çok sayıda çalışma, glokomu, yüz ve göz kapağı bölgelerinde uzun süreli güçlü topikal kortikosteroid kullanımına bağlamıştır. Bu durum, steroidlerin doğrudan teması ve göz dokuları tarafından emilimine bağlanmıştır; 8 haftadan uzun süre alınan sistemik steroidler de GİB' de belirgin bir artışla ilişkilendirilmiştir.

Steroide yanıt verdiği bilinen hastalar, ayrıca palpebral bölgeye uzun süreli topikal steroid uygulaması ve sistemik steroid kullanımı, ailede glokom öyküsü veya bilinen oküler patolojisi olan hastalar için bir göz doktoru tarafından periyodik glokom taraması uygun olacaktır. Ayrıca, eş zamanlı glokom ve AD olan hastalar dermatoloji ve oftalmoloji tarafından birlikte yönetilmeli ve sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımı, kalsinörin inhibitörleri gibi alternatif ajanlar lehine en aza indirilmelidir.

Katarakt

Kataraktın AD hastalarının %8 ila %25' ini etkilediği tahmin edilmektedir. Yaşa bağlı kataraktların aksine, AD ile ilişkili kataraktlar yaşlı popülasyonun yanı sıra ergenlerde ve genç yetişkinlerde de görülmektedir. AD' li hastalarda, genel popülasyonda daha yaygın olan nükleer ve kortikal kataraktlar yerine, genellikle ön veya arka subkapsüler katarakt görülür. Ön subkapsüler kataraktlar AD' ye daha özgülken, arka subkapsüler kataraktlar hem uzun süreli kortikosteroid kullanımı hem de AD ile ilişkilidir

Genetik faktörlerin ve göz ovuşturma nedeniyle oluşan künt travmanın rol oynadığı düşünülmektedir ve ikincisi kataraktın daha hızlı ilerlemesiyle ilişkilendirilmiştir. Kortikosteroid kaynaklı kataraktlar büyük olasılıkla lens liflerindeki transkripsiyonel değişiklikler ve bozulmuş ozmotik denge nedeniyle oluşur ve bu da lif yırtılmasına ve lens opaklaşmasına yol açabilir. Sistemik kortikosteroidler katarakt gelişimiyle en güçlü ilişkiyi göstermektedir, ancak inhale ve topikal steroidlerin de rol oynadığı ileri sürülmüştür. Erken başlangıçlı periorbital AD' si olan, uzun süreli topikal veya sistemik kortikosteroid kullanımı olan ve ailede katarakt öyküsü olan hastalar rutin olarak taranmalıdır. Ön ve arka subkapsüler kataraktlar, birinci basamak hekimi veya göz doktoru tarafından kolayca yapılabilen kırmızı refleks muayeneleri ile teşhis edilebilir. Kataraktı olan AD

hastalarına kortikosteroidler yerine kalsinörin inhibitörleri ve alternatif tedaviler kullanmaları önerilmelidir.

Retina Dekolmanı

Retina dekolmanı (RD), 35 yaşın altındaki bireylerde görülebilen ciddi bir AD komplikasyonudur. AD hastalarında RD görülme sıklığının %4 ila %8 arasında olduğu tahmin edilmektedir.⁴ Retina dekolmanı, çakan ışıklar, gölgeler, görme alanı defekti ve bulanık görme gibi görme bozukluklarıyla kendini gösterir, ancak görme değişiklikleri olmadan da ortaya çıkabilir. Birçok hastada eş zamanlı proliferatif vitreoretinopati, lens subluksasyonu ve/veya katarakt görülmüştür. RD' nin mekanizması, şiddetli göz ovuşturmaya bağlı göz kontüzyonuna bağlanmıştır. Göz ovuşturmanın önlenmesi ve yüz AD' sinin optimize edilmiş tedavisi, AD hastalarında RD' nin önlenmesine yardımcı olabilir.

Herpetik Göz Hastalığı

Oküler herpes simpleks virüsü enfeksiyonları göz ağrısına neden olur ve tekrarlamalar geri dönüşümsüz kornea skarlaşması ve neovaskülarizasyona yol açabileceğinden, belirgin görsel morbidite ile ilişkilidir. Bu bulgular, tekrarlayan herpes göz hastalığı öyküsü olan AD hastalarının yakından izlenmesi ve keratit tipine (epitelyal veya stromal) bağlı olarak antiviral profilaksi ve/veya topikal kortikosteroidlerle tedavi edilmesi gerektiğini göstermektedir. Ayrıca, aktif oküler herpes enfeksiyonları acilen bir göz doktoruna sevk edilmeyi gerektirir.

Dupilumab ile İlişkili Oküler Komplikasyonlar

IL-4 ve IL-13 sinyallemesini bloke eden bir monoklonal antikor olan Dupilumab, orta ila şiddetli AD tedavisi için onay alan ilk biyolojik tedavidir. Daha önceki klinik çalışmalarda, dupilumab ile tedavi edilen AD hastalarında (%5-28) plaseboya (%2-11) kıyasla daha yüksek bir anterior konjonktivit insidansı tanımlanmıştır. Son vaka serilerinde bildirildiği gibi, insidansın %70 kadar yüksek olabileceği dikkat çekicidir. İlginç bir şekilde, astım, nazal polipozis ve eozinofilik özofajit hastalarında dupilumab tedavisini değerlendiren bağımsız çalışmalarda, plaseboya kıyasla dupilumab ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek bir konjonktivit insidansı gözlemlenmemiştir; bu da AD' ye özgü bir mekanizma olduğunu düşündürmektedir. , Dupilumab ile ilişkili konjonktivitin belirgin özellikleri arasında, göz yaşarması, yanma ve görme keskinliğinde bilateral azalma gibi göz semptomlarına ek olarak

konjonktiva ve limbusta hiperemi yer alır. Konjonktival goblet hücrelerinde belirgin azalma bildirilmiştir. Konjonktivite ek olarak, dupilumab tedavisi sırasında blefarit de bildirilmiştir.

Bu durum topikal steroidler ve %0,03 takrolimus merhem ile başarıyla yönetilmiştir. Kronik kuru göz için onaylanmış bir anti-inflamatuvar ajan olan Lifitegrast, topikal steroidlere dirençli hastalar için bir tedavi seçeneği olarak da önerilmiştir. Alternatif olarak, ciddi oküler komplikasyonlar yaşayan AD hastalarında dupilumabın kesilmesi düşünülebilir. Dupilumab kullanan ve oküler komplikasyonlar açısından endişe verici belirtiler gösteren atopik dermatit hastaları, daha ileri tanı ve tedavi için bir göz doktoruna yönlendirilmelidir.

Çözüm

AD hastalarının bakımında göz muayeneleri rutin olarak yapılmasa da, alerjistler ve dermatologlar proaktif olarak oküler semptomlar hakkında bilgi alabilir ve hastaları uzun vadeli olarak takip edebilirler. Bu oküler rahatsızlıkların erken teşhisi ve tedavisi, bu hastalarda görme kaybını önleyebilir. Ayrıca, AD' nin semptomatik kontrolü ve ilaçların yan etki profillerinin dikkatlice değerlendirilmesi, AD' li bireylerde oküler komplikasyon sıklığını potansiyel olarak azaltabilir.

Görme sorunları veya şiddetli göz ovuşturma veya kronik kortikosteroid kullanımı gibi risk faktörleri olan hastalar, optimum bakım için bir göz doktoruyla birlikte değerlendirilmelidir. Ayrıca, göz semptomlarının akut alevlenmeleri ve görme bozukluğu, acilen oftalmolojiye sevk edilmesini gerektirir.

KAYNAKLAR

1. Hsu JJ, Pflugfelder SC, Kim SJ. Ocular complications of atopic dermatitis. Cutis. 2019 Sep;104(3):189-193.
2. Pietruszyńska M, Zawadzka-Krajewska A, Duda P, Rogowska M, Grabska-Liberek I, Kulus M. Ophthalmic manifestations of atopic dermatitis. Postepy Dermatol Alergol. 2020 Apr;37(2):174-179.
3. Thyssen JP, Heegaard S, Ivert L, Remitz A, Agner T, De Bruin-Weller M, et al. Manifestations of Atopic Dermatitis: A Consensus Meeting Using a Modified Delphi Process. Acta Derm Venereol. 2020 Sep 16;100(16):adv00264.
4. Ghosh D, Mersha TB. Atopic dermatitis and ocular allergy: common mechanisms and uncommon questions. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2023 Oct 1;23(5):383-389.

5. Beck KM, Seitzman GD, Yang EJ, Sanchez IM, Liao W. Ocular Co-Morbidities of Atopic Dermatitis. Part I: Associated Ocular Diseases. Am J Clin Dermatol. 2019 Dec;20(6):797-805.
6. Thyssen JP, Halling AS, Schmid-Grendelmeier P, Guttman-Yassky E, Silverberg JI. Comorbidities of atopic dermatitis-what does the evidence say? J Allergy Clin Immunol. 2023 May;151(5):1155-1162.
7. Yamamoto K, Wakabayashi Y, Kawakami S, Numata T, Ito T, Okubo Y, Tsuboi R, Goto H. Recent trends of ocular complications in patients with atopic dermatitis. Jpn J Ophthalmol. 2019 Sep;63(5):410-416.
8. Ardern-Jones MR, Brown SJ, Flohr C, Hossain P, Irvine AD, Johnston GA, et al. An expert consensus on managing dupilumab-related ocular surface disorders in people with atopic dermatitis 2024. Br J Dermatol. 2024 Nov 18;191(6):865-885.

Astım Tedavisinde İnhaler İlaç Uyumunda Sorunlar ve Çözümler

Dr. Ali Selçuk

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnhaler ilaçlar, astım tedavisinde oldukça etkili ilaçlar olup günümüzde sıklıkla reçete edilmektedir. İlaç endüstrisindeki gelişmeler sonucunda birbirinden farklı birçok inhaler cihazın tedavi seçeneği olarak sunulmasıyla beraber bu ilaçlara uyum sorunlarının da görülmesi astım tedavisindeki başarıyı düşüren önemli bir problemdir. Bu problem; akut alevlenmelere, hastalığın hızlı progresyonuna ve mortalite riskine ek olarak artmış bir ekonomik yüke neden olmaktadır.

Astım ve kendisine verilen ilaçlar hakkında yeterli eğitim al(a)mayan, bilişsel fonksiyonları düşük, sosyoekonomik seviyesi düşük, komorbid hastalıkları ve çoklu ilaç kullanımı olan hastalar tedaviye uyum açısından riskli olarak değerlendirilmektedir.

İnhaler ilaçlara uyumsuzluğun nedenleri; hekim, hasta ve cihaz kaynaklı olabilir. Her astım hastası için cihazlar arasında en uygun olanını düşündükten sonra; inhaler ilaçlara karar vermek ve yeterli bir eğitimle bu tedaviye başlamak gerekmektedir. Hasta kontrollerinde mümkün olduğunca uygulanan tekniğin hekim tarafından gözlenmesi ve gerekirse tekrar eğitim verilmesi önemlidir.

Bu tedavilere olan uyumsuzluğu en az seviyeye indirmek için sağlık çalışanları (hekim/eczacı), ilaç firmaları, meslek dernekleri ve ülkemizdeki sağlık sistemini idare eden yöneticilerin yeterli sorumluluk alması gerekmektedir.

Alerjen Seçiminde Bileşene Dayalı Tanının Yeri
Besin Alerjisi
Dr. Alp Kazancıoğlu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Vaka-1

8 yaş erkek hasta, tarafımıza çoklu besin alerjisi (süt, yumurta, kuruyemiş, yer fıstığı, mercimek, sığır eti), astım ve alerjik rinokonjonktivit (AR) nedeniyle başvuruyor. Öyküsü detaylandırıldığında 2 aylıkken atopik dermatit (AD) tanısı aldığı ve 5. ayda AD şiddetinin artarak devam etmesi nedeniyle çocuk alerji polikliniğine başvurduğu öğreniliyor. Çocuk alerji polikliniğinde yapılan duyarlılık testlerinde süt, yumurta, kuruyemiş, yer fıstığı, mercimek duyarlılık seviyeleri yüksek saptanıyor ve bu besinler hastanın diyetinden elimine ediliyor. 1 yaş kontrolünde diyetine uyduğu, besin kaçığının olmadığı ve AD yakınmalarının azaldığı görülüyor. Fakat, hastanın kırmızı et pişirilirken dumanına maruz kalmakla nefes darlığı, hırıltı yakınmasının ve çiğ et teması ile ürtiker anjioödem yakınmalarının olduğu öğreniliyor. Sığır eti ile yapılan deri testi sonucu 2x2 mm ve sığır etine özgü immunoglobulin E (IgE) düzeyi 4.99 kU/L gelmesi üzerine sığır eti diyetinden elimine ediliyor. Hasta 4 yaşında süt teması ile grade 3 anafilaksi geçiriyor. Aynı dönemde astım yakınmaları başlıyor ve hastaya inhale steroid profilaksisi başlanıyor. Hastanın alerjisi olduğu besinlere karşı duyarlılık seviyelerinin yüksek seyretmesi nedeniyle diyetinde bu besinlerin açılmadığı öğreniliyor. 7 yaşında tarafımıza başvurduğunda mevcut durumuna ilkbahar döneminde yoğun olmak üzere AR yakınmalarının eklendiği öğreniliyor. Hastanın çoklu besin alerjisinin olması ayrıca AR ve astım yakınmalarının olması nedeniyle bileşene dayalı tanı testi yapıp detaylı duyarlılık profilinin değerlendirilmesi planlanıyor. Yapılan bileşene dayalı tanı testinde yer fıstığı ve kuruyemişler için 2S albumin yapısında depo protein duyarlılık seviyelerinin yüksek olduğu saptanıyor. Ayrıca ısı ve sindirim enzimlerine dirençli kazein ve ovomukoid duyarlılık seviyelerinin yüksek olduğu görülüyor. Bu nedenle bu besinlerle yükleme testi düşünülmüyor. Hastanın serum albümin yapısında olan et protein komponenti Bos d 6 seviyesi 29.2 kU/L olarak sonuçlanıyor. Bos d 6 ısı duyarlı olmasından dolayı hastaya iyi pişmiş etle prick-to-prick test yapılıyor. Negatif saptanması üzerine iyi pişmiş etle besin yükleme testi yapılıyor ve negatif olarak sonuçlanıyor. Aileye pişmemiş etin alerji riskleri anlatılıyor ve diyetine haşlanmış veya iyi pişmiş olacak şekilde sığır eti ekleniyor.

Vaka-2

17 yaşında erkek hasta besin alerjisi ve AR yakınması ile çocuk alerji polikliniğine başvuruyor. Öyküsü detaylandırıldığında ilk şikayetleri 2 aylıkken AD olarak başlıyor ve 8 aylıkken şikayetlerinin artarak devam etmesi nedeniyle yapılan testlerde çoklu besin alerjisi saptanıyor. Süt, yumurta, susam, fındık eliminasyonu ile AD yakınmaları azalıyor. 3 yaşındaki poliklinik kontrolünde duyarlılık testleri sonucunda süt ve yumurta için besin yükleme testi yapılıyor ve negatif olarak saptanıyor. O zamandan itibaren süt ve yumurtayı diyetine ekleyerek sorunsuz şekilde tüketiyor. 6 yaşında fındık teması ile anafilaksi geçiriyor. O dönem poliklinik kontrolünde yapılan duyarlılık testi neticesinde tahin ile besin yükleme testi negatif saptanıyor ve hastanın diyetine susam ve tahin ekleniyor. Hastanın 9 yaşında mevsimsel artış gösteren fakat yıl boyu

devam eden AR yakınmaları başlıyor. Bakılan duyarlılık testinde fındığa özgü IgE: 10.2 kU/L, fındık deri prick testi: 9x9 mm olarak saptanması nedeniyle fındık eliminasyonuna devam ediliyor. Hasta yaklaşık 8 yıl kontrole gelmiyor ve diyetine devam ediyor. 17 yaş poliklinik başvurusunda AR yakınmalarının şiddetlendiği kavun, şeftali ve elma ile oral alerji sendromu bulguları başladığı öğreniliyor. Ayrıca fındıklı çikolatayı az miktarda tattığı ve reaksiyon yaşamadığı öğreniliyor. Yapılan deri prick testinde çayır :10x5 mm, cupressus: 5x4 mm, ağaç karışımı: 5x5 mm, akar: 12x10 mm, fındık:10x6 mm olarak saptanıyor. Hastanın şiddetli AR yakınmalarının olması, şikayetlerinin polen ilişkili gıda alerjisini düşündürmesi nedeniyle ve fındık alerjisinin komponent duyarlılığını saptamak amacıyla bileşene dayalı tanı testi yapılıyor. Test sonucunda profilin ilişkili panalerjen duyarlılığı olduğu görülüyor. Fındık komponentlerinden 2S albumin yapısında olan Cor a 14: 0.65 kU/L, globulin yapısında olan Cor a 9 negatif ve Cor a 11: 1.61 kU/L olarak saptanıyor. Fındıklı çikolata teması ile reaksiyon olmaması ve sistemik reaksiyon açısından en yüksek riski barındıran 2S albumin duyarlılığının düşük olması nedeniyle hastaya fındık ile besin yükleme testi planlanıyor. Öncesinde mukoza testi yapılıyor ve negatif saptanıyor. Takibinde fındık yükleme testi sorunsuz tamamlanıyor ve hastanın diyetine fındık ekleniyor. Profilin duyarlılığı ve reaksiyon riski açısından hasta detaylı bilgilendiriliyor.

Hereditör Anjiyoödem için bir kür tedaviye doğru ilerliyor muyuz?

Dr. Aslı Akkor

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı,

Hereditör anjiyoödem (HAÖ) tedavisi uzun yıllar boyunca üç temel yaklaşıma dayanmıştır: akut atakların tedavisi, öngörülebilir tetikleyicilere bağlı atakların önlenmesi ve uzun dönem profilaksi. Ancak günümüzde HAE yönetiminde belirgin bir paradigma değişimi yaşanmaktadır. Artık yalnızca ataklara reaktif olarak müdahale etmeyi değil, hastalığı sürekli ve kalıcı biçimde kontrol altına almayı, hatta gelecekte küratif yaklaşımları konuşabildiğimiz bir döneme girmiş bulunuyoruz. Bu konuşmada, uzun dönem profilakside yakın zamanda onaylanan ve araştırma aşamasında olan tedavileri ve akut atak tedavisindeki güncel gelişmeleri ele almayı hedefledim.

Güncel uluslararası kılavuzlara göre HAE tedavisindeki temel hedefler, tam hastalık kontrolünün sağlanması ve hastaların yaşamlarının normalleştirilmesidir. Bu hedefler, mutlaka hasta ile birlikte, ortak karar alma süreci içinde belirlenmelidir. Bugün elimizdeki tedavi seçenekleriyle bu hedeflere ne ölçüde ulaşabildiğimizi sorgulamak, yeni tedavilere olan ihtiyacı anlamak açısından son derece önemlidir.

Son 15 yılda HAE tedavisinde gerçekten dikkat çekici bir ilerleme yaşanmıştır. 2009 yılına kadar uzun dönem profilakside başlıca seçenek, 1970'lerden beri kullanılan attenüe androjenler, özellikle danazoldü. Ancak bu tedaviler etkinliklerine rağmen ciddi yan etki profilleri nedeniyle sınırlı kullanıma sahipti. 2018 sonrasında ise subkutan lanadelumab ve oral berotralstat gibi kallikrein inhibitörleri klinik pratiğe girdi ve HAE tedavisinde yeni bir dönemi başlattı. En güncel olarak, faktör XIIa inhibitörü garadacimab ve prekallikrein üretimini azaltan donidalorsen, uzun dönem profilaksi alanına önemli katkılar sağlamıştır.

Buna rağmen, günümüzdeki uzun dönem profilaksi seçenekleriyle dahi birçok HAE hastasında hastalık kontrolünün yetersiz kaldığını biliyoruz. Tek bir atak bile hastaların yaşam kalitesini ciddi biçimde bozabilmektedir. Ayrıca sık enjeksiyon gereksinimi, sürekli tedavi planları, yan etkiler ve ilaca erişim sorunları tedavi yükünü artırmaktadır. Bu nedenle yeni tedavilerden beklentimiz yalnızca daha etkili olmaları değil; aynı zamanda daha iyi tolere edilmeleri, kullanım kolaylığı sağlamaları ve günlük yaşama daha az müdahale etmeleridir.

Bugün klinik pratikte kullandığımız birinci basamak uzun dönem profilaktik ajanlar arasında doğrudan karşılaştırmalı, başa baş çalışmalar bulunmamaktadır. Faz III klinik çalışmalarda bildirilen aylık ortalama atak oranları geçmişle kıyaslandığında oldukça umut verici olsa da, hastaların bir kısmında hâlâ 'breakthrough ataklar' görülmektedir. Faz III çalışmaları kapsayan ağ meta-analizlerinde C1 inhibitörü konsantreleri, berotralstat ve lanadelumabın istatistiksel olarak etkili olduğu gösterilmiştir. Bu analizlerde lanadelumab, hem iki haftada bir hem de dört haftada bir uygulandığında atak oranlarında en belirgin azalmayı sağlayan ajan olarak öne çıkmıştır.

Bu noktada, kallikrein kinin kaskadındaki başlangıç basamaklarını hedefleyen garadacimab dikkat çekmektedir. Faktör XII, çeşitli proteazlar veya negatif yüklü yüzeylerle temas sonucu aktive olarak faktör XIIa'ya dönüşür ve kallikrein-kinin sistemini başlatır. Faktör XIIa, prekallikreini kallikreine çevirir; kallikrein ise yüksek molekül ağırlıklı kininojenden bradikinin salınımına yol açar. Bradikininin endotelial B2 reseptörlerine bağlanması damar geçirgenliğini

artırarak HAE ataklarının temel patofizyolojisini oluşturur. Garadacimab, bu kaskadı en üst basamaktan hedefleyerek daha kapsamlı ve ‘upstream bir kontrol’ sağlamayı amaçlamaktadır.

Pivotal Faz III çalışmada, ayda en az bir atak geçiren ve 12 yaş üzeri C1 inhibitör eksikliği olan HAE hastalarında garadacimabın etkinliği değerlendirilmiştir. Aylık 200 mg subkutan uygulama ile medyan aylık atak oranında %100, ortalama atak oranında ise yaklaşık %87 azalma sağlanmıştır. Hastaların yaklaşık üçte ikisi tamamen ataksız hale gelmiştir. Açık etiket uzatma çalışmalarında da bu etkinliğin sürdüğü, ortalama atak oranının %95 oranında azaldığı gösterilmiştir. En sık bildirilen yan etkiler enjeksiyon yeri reaksiyonları olup, faktör XIIa inhibisyonuna rağmen kanama veya tromboembolik olay riskinde artış saptanmamıştır.

Bu klinik kazanımlar, hastaların yaşam kalitesine de anlamlı biçimde yansımıştır. AE-QoL skorlarında belirgin ve erken düzelme gözlenmiş, tedavi memnuniyeti yüksek bulunmuştur. Kasım 2025 itibarıyla garadacimab, ABD, Avrupa, Birleşik Krallık, Avustralya, Japonya ve İsviçre’de 12 yaş ve üzeri hastalar için onay almış ve evde kullanıma uygun oto-enjektör veya hazır kalem formlarıyla klinik pratiğe girmiştir.

Normal C1 inhibitör düzeylerine sahip HAE alt tiplerinde, özellikle HAE-FXII ve HAE-PLG formlarında, hedefe yönelik tedaviler halen sınırlıdır. Küçük hasta serilerinde garadacimabın HAE-FXII hastalarının bir kısmında etkili olduğu, ancak HAE-PLG’de yanıtın daha sınırlı kaldığı bildirilmiştir. Bunun olası nedeni, mutant plazminojenin bradikinin üretimini kallikrein ve faktör XIIa’dan bağımsız olarak artırabilmesidir.

Uzun dönem profilaksisteki bir diğer önemli yenilik donidalorsendir. Donidalorsen, hepatositlerde prekallikrein mRNA’sını hedefleyen konjuge bir antisens oligonükleotittir. Prekallikreinin yarı ömrü dikkate alındığında, ilacın klinik etkisinin yaklaşık dört hafta sonra başlaması beklenmektedir. Düşük doz ve seyrek enjeksiyon avantajı sunan bu tedavi, Ağustos 2025’te ABD’de 12 yaş ve üzeri hastalar için ilk RNA-hedefli uzun dönem profilaktik tedavi olarak onaylanmıştır. Faz III çalışmalarda atak oranlarında belirgin azalma, yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme ve yüksek hasta tercihi bildirilmiştir.

Bunun ötesinde, HAE tedavisinin geleceğini şekillendirebilecek çok sayıda araştırma aşamasındaki yaklaşım bulunmaktadır. CRISPR/Cas9 teknolojisiyle gen düzenlemeyi hedefleyen NTLA-2002, uzun etkili monoklonal antikorlar, altı ayda bir uygulanabilen gen susturma tedavileri ve oral bradikinin B2 reseptör antagonistleri bu alandaki en dikkat çekici gelişmeler arasındadır. Tek dozla uzun süreli, hatta ömür boyu hastalık kontrolü fikri ilk kez bilimsel olarak gerçekçi bir hedef haline gelmiştir.

Akut atak tedavisine baktığımızda ise, kılavuzlar tüm atakların tedavi edilmesini önermesine rağmen gerçek yaşam verileri hafif atakların yalnızca küçük bir kısmının tedavi edildiğini göstermektedir. Bunun başlıca nedenleri enjeksiyon korkusu, intravenöz uygulama gereksinimi ve tedaviye erişim zorluklarıdır. Bu bağlamda, oral kallikrein inhibitörü sebetralstatın akut atak tedavisi için onay alması önemli bir dönüm noktasıdır. Faz III ve açık etiket çalışmalarda, erken kullanıldığında hızlı semptom kontrolü sağladığı ve güvenlik profilinin plaseboya benzer olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak, HAÖ’de artık “tek tip” bir tedaviden söz etmek mümkün değildir. Hedefe yönelik, kişiselleştirilmiş ve hastanın yaşamını merkeze alan yaklaşımlar hızla gelişmektedir. Uzun dönem profilaksisteki bu çarpıcı ilerlemeler, bizi yalnızca daha iyi hastalık kontrolüne

değil, belki de gelecekte küratif tedavilere doğru yaklaştırmaktadır. HAE hastaları için gelecek, hiç olmadığı kadar umut verici görünmektedir.

Kaynaklar:

1. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – 2021 update. *Allergy*. 2022;77(7):1961–1990. doi:10.1111/all.15214.
2. Banerji A, Busse P, Shennak M, et al. Long-term prophylaxis for hereditary angioedema: Current and emerging therapies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021;148(3):735–747. doi:10.1016/j.jaci.2021.06.020.
3. Craig T, Riedl M, Dykewicz MS, et al. Garadacimab for the Prevention of Attacks in Hereditary Angioedema. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(13):1181–1191. doi:10.1056/NEJMoa2213383.
4. Longhurst H, Riedl MA, Bernstein JA, et al. Donidalorsen, an antisense oligonucleotide targeting prekallikrein, for prophylaxis in hereditary angioedema. *The Lancet*. 2024;403(10427):123–134. doi:10.1016/S0140-6736(23)02241-6.
5. Riedl MA, Lumry WR, Moldovan D, et al. Emerging treatment options for hereditary angioedema: From targeted inhibition to gene-based therapies. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2023;15(5):465–480. doi:10.4168/aaair.2023.15.5.465.
6. Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM, et al. Recombinant and plasma-derived C1 inhibitor therapy for hereditary angioedema: 20 years of clinical experience. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(3):623–632. doi:10.1016/j.jaci.2020.06.006
7. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, et al. Normal C1-inhibitor hereditary angioedema: Pathophysiology and treatment perspectives. *Allergy*. 2022;77(12):3571–3585. doi:10.1111/all.15531
8. Riedl MA, Li HH, Craig T, et al. Oral plasma kallikrein inhibitor sebetralstat for on-demand treatment of hereditary angioedema attacks. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(6):521–531. doi:10.1056/NEJMoa2310209

Scabies Mi? Atopik Dermatit Mi? Klinik Farklılıklar ve Örnek Vakalar
Dr. Ayşe Şenay Şaşıhüseyinoğlu
Atlas Üniversitesi Tıp Fakültesi

Skabies dünya çapında milyonlarca kişiyi etkileyen, özellikle çocukluk çağında yoğun bulaş gösteren bir enfestasyondur. *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*'in neden olduğu skabies, tipik olarak şiddetli kaşıntı, papüloveziküller ve tünel formasyonu ile karakterizedir.¹ Klinik bulguların atopik dermatit (AD) ile benzerlik göstermesi tanısal gecikmelere yol açabilmektedir.²

Bebeklerde, küçük çocuklarda ve immün sistemi baskılanmış bireyler ayırıcı tanı daha zor hâle gelmektedir.³

SKABIES VE ATOPIK DERMATİT ARASINDAKİ KLİNİK ÖRTÜŞME

Skabies, AD ile benzer şekilde yoğun kaşıntı, ekzoriyasyon, eritemli papüller ve sekonder enfeksiyon bulguları gösterebilir. Ailelerin büyük kısmı başlangıçta döküntüyü alerjik zeminle ilişkilendirdiğinden, çocuklar sıklıkla nemlendirici ve topikal kortikosteroid tedavileriyle yönlendirilir. Ancak bu tedavilerin belirgin iyileşme sağlamaması skabies olasılığını artırmalıdır.⁴

Ayırıcı tanıda aşağıdaki bulgular önem taşır:

Gece artan kaşıntı

- Aynı evde birden fazla kişide kaşıntı varlığı
- Avuç içi–ayak tabanı tutulumu (özellikle bebeklerde)
- Parmak aralarında tüneller
- Topikal steroidlere yanıtızlık

Bu bulgular ışığında dört farklı klinik tablo sunulmuştur.

Olgu 1 – Klasik Uyuz (Tedavi Edilmemiş Bebek)

4 aylık bebekte yaygın papüller, avuç içi–ayak tabanı tutulumu ve ailede kaşıntı öyküsü mevcuttu. Aile bireylerine uyuz tedavisi uygulanmış, ancak bebeğe uyuz tedavisi yapılmamıştı. Mikroskopik inceleme ile uyuz tanısı doğrulandı. Bu olgu, bebeklerde klasik uyuzun AD ile kolayca karışabileceğini ve temaslı tedavisindeki eksikliklerin enfestasyonu uzattığını göstermektedir.

Olgu 2 – Kabuklu Uyuz

6 aylık bebekte gri-sarı kabuklanma, hiperkeratotik plaklar ve yaygın eritemli döküntüler mevcuttu. Mikroskopide çok sayıda akar ve yumurta izlendi. Kabuklu uyuz; immün yetmezlik, malnütrisyon veya nörolojik hastalık gibi durumlarda görülmekte olup AD, seboreik dermatit ve psöriazis ile sıklıkla karışabilmektedir.⁵

Olgu 3 – Skabies Herpetikum

8 yaş erkek çocukta kaşıntı, vezikül-püstüler lezyonlar, erozyonlar ve ateş bulunmaktaydı. HSV-1 PCR pozitifliği ile skabies herpetikum tanısı kondu. Klinik olarak ekzema herpetikum ile karışabilir. Bu tablo tedavi edilmediğinde sepsis riskine sahiptir.⁶

Olgu 4 – Nodüler Uyuz

11 aylık kız bebekte tedavi sonrası dahi haftalar boyunca devam eden sert, kahverengi nodüller izlendi. Tip IV gecikmiş hipersensitivite ile ilişkili bu nodüller mastositoz ve kutanöz lenfoma ile karışabilir.

SKABIESDE İMMÜNOLOJİK MEKANİZMALAR

S. scabiei, konağın immün yanıtını baskılayan proteazlar ve immünomodülatör proteinler salgılamaktadır.⁷ Erken dönemde immün yanıtın supresyonu parazitin çoğalmasını kolaylaştırır. Hastalığın ilerleyen döneminde Th2/Th17 ağırlıklı inflamatuvar yanıt, artmış IgE düzeyleri ve eozinofili ile karakterizedir.⁸

Bu yanıt profili, AD’de görülen immünolojik mekanizmalarla belirgin benzerlik gösterir.

EV TOZU AKARLARI İLE ANTİJENİK BENZERLİK VE ÇAPRAZ REAKTİVİTE

Skabies akarı antijenleri ile ev tozu akarlarına ait bazı proteinler arasında yapısal benzerlik bulunduğu bildirilmiştir.⁹ Bu antijenik benzerlik:

Ev tozu akarı duyarlılığı gelişmesi,

Mevcut atopik zeminin alevlenmesi,

Prik testinde mite pozitifliği gibi sonuçlara yol açabilmektedir. Sunulan olgularda da bazı hastalarda eşlik eden inhalan alerjen duyarlılığı saptanmıştır.

SONUÇ

Skabies çocuklarda en sık AD ile karıştırılan dermatozlardan biridir. Klasik uyuzun yanı sıra kabuklu uyuz, skabies herpetikum ve nodüler uyuz gibi farklı tablolar ayırıcı tanıyı zorlaştırmaktadır.

Ayırıcı tanıda gece artan kaşıntı, ailede benzer şikâyet varlığı, avuç içi–ayak tabanı tutulumu ve tünel gözlemi önemli ipuçlarıdır.

Skabies ile ev tozu akarları arasındaki antijenik benzerlik, bu hastalarda daha sık gözlenen alerjen duyarlılığını açıklayan önemli bir immünolojik mekanizmadır. Erken tanı ve temaslı tedavisi, enfestasyonun kontrolü için temel taşlardır.

Kaynaklar

- 1-Chandler DJ, Fuller LC. A review of scabies: an infestation more than skin deep. *Dermatology*. 2019;235(2):79-90.
- 2-Thomas C, Coates SJ, Engelman D. The skin and scabies: mimickers, management and diagnostic challenges. *Br J Dermatol*. 2020;182(5):1018-1025.
- 3-Walton SF, Currie BJ. Problems in diagnosing scabies, a global disease in human and animal populations. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(2):268-279.
- 4-Lapeere H, Brochez L, Verhaeghe E, et al. Diagnostic challenges in scabies. *Clin Dermatol*. 2021;39(3):443-450.
- 5-Roberts LJ, Huffam SE, Walton SF. Crusted scabies: clinical and immunological findings in seventy-eight patients and a review of the literature. *J Infect*. 2005;50(5):375-381.
- 6-Veraldi S, Nazzaro G. Scabies incognito and scabies herpeticum: A review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(12):1959-1965.
- 7-Pasay C, Mounsey K, Stevenson G, et al. Mechanisms of immune modulation by *Sarcoptes scabiei*. *Arthropod Struct Dev*. 2010;39(2-3):221-226.
- 8-Mounsey KE, McCarthy JS. Immune responses in scabies infestations. *Clin Vaccine Immunol*. 2013;20(3):370-375.
- 9-Arlan LG, Morgan MS. Cross-reactivity between *Sarcoptes scabiei* and house dust mite allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;172(4):238-248.

Ağır Astımda Biyolojiklerle Randomize Kontrollü Klinik Araştırmalar

Dr. Bilun Gemicioğlu

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim
Dalı, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

‘Global Initiative for Asthma’ (GINA) tarafından 2025 yılında beşinci basamakta kullanımda olan dört grup biyolojik ajan bulunmaktadır (1). Türk Toraks Derneği ve Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği Astım Tedavi Uzlaşısı Raporunda (2) ise halen bunlardan 2 grup yer almakta olup, Türkiye’de sadece omalizumab, mepolizumab, benralizumab ağır astım için ruhsat ve geri ödeme almıştır. Dupilumab atopik dermatit için ruhsat ve geri ödeme aldığından endikasyon dışı yazılabilir. Tezepelumab’ın 2026’da ruhsat ve geri ödeme alması ön görülmektedir. Bu kapsamda 5 biyolojik ajana ait randomize kontrollü çalışmaların özet sonuçları aktarılacaktır.

Omalizumab ile yedi birleştirilmiş randomize kontrollü çalışma ve diğer randomize kontrollü çalışmaların sonucuna göre şu bulgular ortaya konmuştur;

Ataklar: %38 (%15.3 - %60.2), acil başvuru: %47, oral kortikosteroid (OKS) kullanımını: %43-61, OKS kullanan hastalardaki ataklar %25, azalmıştır (3-5). Yaşam kalitesi ise artmıştır (6).

Omalizumaba cevaplılığın 16 hafta sonrasında da oluşabileceği gösterilmiştir (7).

Güvenlik verileri: Plasebodan farksız bulunmuştur (3).

Mepolizumab ile yapılan randomize kontrollü çalışmaların sonuçları özetlenecek olursa şu sonuçlar görülmektedir:

Ataklar genelde %58 – 53 oranında azalırken, eozinofil ≥ 500 hücre/ μ L olan hastalardaki ataklarda azalma %70 şeklindedir (8-10).

OKS kullanımını %50 ve OKS kullanan hastalarda atakları %32 azaltabileceği ortaya konmuştur (10).

Astım Kontrol Anketi(ACQ) -(0.40- 0.50) puan azalarak kontrolde düzelme sağlar (8-10). Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1) 120-113 ml artar (8-10). Yaşam Kalitesi (SGRQ) düzelir (8-10).

Güvenlik verileri: Plasebodan farksız bulunmuştur (8-10).

Benralizumab ile yapılmış randomize kontrollü çalışmaların sonuçları şu şekilde özetlenebilir:

Atakları %28-74 oranlarında azalttığı gözlenmiştir (11-13). Atakların 5 yıl sonunda ise %94 oranında azaldığı gözlenmiştir (14).

OKS kullanımı %75 oranında benralizumab kullanımı ile azalmış veya kesilebilmiş ve OKS kullanan hastalarda ataklar %70 oranında azalmıştır (15).

Astım Kontrolü (ACQ): - 1 ile -1.44 puan düşürülebilmıştır (11-13). FEV1: 205-578 ml artış gözlenmiştir (11-13).

Inhale kortikosteroid kullanımı da %75 oranda düşürülmüştür (16).

3 parametre ile remisyon %48-49 hastada gözlenmiştir (17).

Güvenlik verileri: Plasebodan farksız bulunmuştur (18).

Dupiumab ile randomize kontrollü çalışmaların sonuçları ise aşağıdaki bulguları ortaya koymuştur:

Ataklar ilk yılda %71-74 azalmıştır (19,20). 2 yıllık atak sonuçlarında ise %90-92 inde hiç atak görülmemiştir (21).

OKS kullanımı: %70 hastada düşürülebilmiş ve %50si tamamen bırakmıştır (22). OKS kullanan hastalarda ataklarda %70 oranında azalmıştır (22).

Astım Kontrolü (ACQ): - 1.06 ile 1.69 puan azaltılabilmıştır (21). FEV1: 350-200 ml artmış saptanmıştır (21).

Yaşam Kalitesi (AQLQ): 1.40-1.7 puan düzelmiştir (21).

3 parametre ile remisyon oranının %60, 4 parametre ile %42.8 olduğu gözlenmiştir (22).

Güvenlik verileri: Lokal eritem, 1 EGPA olgusu, geçici eozinofili plasebodan farklı bulunmuştur (23).

Tezepelumab randomize kontrollü çalışmaları sonuçları aşağıda özetlenmiştir:

Atakların %62-71 oranında azaldığı ve bu azalmanın başlangıç eozinofil, FeNO, alerjik durum, obesite, OKS kullanımından bağımsız olduğu görülmüştür (24, 25).

OKS kullanımında azalma eozinofil 150 üzeri alınırse plasebodan farksız bulunmuş ama eozinofili ve alerjik ise %50 azalma gözlenmiştir (26).

Astım Kontrolü (ACQ) tezepelumab kullanımı ile - 1.55 puan düşmüş ve FEV1: 230 ml artmıştır (27).

Yaşam Kalitesinde (AQLQ) 1.49 puan düzelme sağlanmıştır (27).

Eozinofiller, FeNO ve tIgE de de tezepelumab ile düşme olduğu gözlenmiştir (24).

Güvenlik verilerinde plasebodan anlamlı fark bulunmamıştır (24).

Sonuç olarak bahsedilen tüm biyolojiklerin uygun olgularda ataklarda ve OKS kullanımında azalma, astım kontrolü ve solunum fonksiyonlarında artma ile yaşam kalitesinde düzelme sağlamakta oldukları gösterildiğinden GINA ve pek çok ülke rehberine girişi mümkün olmuştur.

Kaynaklar:

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2025. Date last accessed: June 2025. Date last updated: May 2025. Available from: www.ginasthma.org.
2. Çelik GE, Aydın Ö, Damadoğlu E, Baççioğlu A, Kepil Özdemir S, Bavbek S, Ediger D, Öner Erkeköl F, Gemicioğlu B, Işık SR, Kalpaklıoğlu AF, Kalyoncu AF, Karakaya G, Keren M, Mungan D, Oğuzülgen İK, Yıldız F, Yılmaz İ, Yorgancıoğlu A. Stepwise

- Approach in Asthma Revisited 2023: Expert Panel Opinion of Turkish Guideline of Asthma Diagnosis and Management Group. *Thorac Res Pract* 2023;24(6):309-324. doi: 10.5152/ThoracResPract.2023.23035.
3. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, Fox H, Hedgecock S, Blogg M, Cioppa GD. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy*. 2005 Mar;60(3):302-8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00770.x.
 4. Siergiejko Z, Świebicka E, Smith N, Peckitt C, Leo J, Peachey G, Maykut R. Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. *Curr Med Res Opin*. 2011 Nov;27(11):2223-8. doi: 10.1185/03007995.2011.620950.
 5. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, Rosen KE, Eisner MD, Wong DA, Busse W. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011 May 3;154(9):573-82. doi: 10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002.
 6. Chipps B, Buhl R, Beeh KM, Fox H, Thomas K, Reisner C. Improvement in quality of life with omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Curr Med Res Opin*. 2006 Nov;22(11):2201-8. doi: 10.1185/030079906X148643.
 7. Bousquet J, Siergiejko Z, Świebicka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, Leo J, Peckitt C, Maykut R, Peachey G. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy*. 2011 May;66(5):671-8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02522.x.
 8. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, Brightling CE, Pavord ID. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med*. 2016 Jul;4(7):549-556. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30031-5.
 9. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, Trevor JL, Magnan A, Ten Brinke A. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2017 May;5(5):390-400. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30125-X.
 10. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, Ortega HG, Pavord ID; SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 25;371(13):1189-97. doi: 10.1056/NEJMoA1403291.
 11. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Aurivillius M, Werkström V, Goldman M; SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Oct 29;388(10056):2115-2127. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
 12. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, Ferguson GT, Busse WW, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Werkström V, Aurivillius M, Goldman M; CALIMA study investigators. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled,

- eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Oct 29;388(10056):2128-2141. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
13. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, Olsson RF, Martin UJ, Goldman M; BORA study investigators. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med*. 2019 Jan;7(1):46-59. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5.
 14. Korn S, Bourdin A, Chupp G, Cosio BG, Arbetter D, Shah M, Gil EG. Integrated Safety and Efficacy Among Patients Receiving Benralizumab for Up to 5 Years. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Dec;9(12):4381-4392.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2021.07.058.
 15. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, Sproule S, Ponnambal S, Goldman M; ZONDA Trial Investigators. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017 Jun 22;376(25):2448-2458. doi: 10.1056/NEJMoa1703501.
 16. Jackson DJ, Heaney LG, Humbert M, Kent BD, Shavit A, Hiljemark L, Olinger L, Cohen D, Menzies-Gow A, Korn S; SHAMAL Investigators. Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL): a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *Lancet*. 2024 Jan 20;403(10423):271-281. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02284-5.
 17. Menzies-Gow A, Hoyte FL, Price DB, Cohen D, Barker P, Kreindler J, Jison M, Brooks CL, Papeleu P, Katial R. Clinical Remission in Severe Asthma: A Pooled Post Hoc Analysis of the Patient Journey with Benralizumab. *Adv Ther*. 2022 May;39(5):2065-2084. doi: 10.1007/s12325-022-02098-1.
 18. Jackson DJ, Korn S, Mathur SK, Barker P, Meka VG, Martin UJ, Zangrilli JG. Safety of Eosinophil-Depleting Therapy for Severe, Eosinophilic Asthma: Focus on Benralizumab. *Drug Saf*. 2020 May;43(5):409-425. doi: 10.1007/s40264-020-00926-3.
 19. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, Busse WW, Ford L, Sher L, FitzGerald JM, Katelaris C, Tohda Y, Zhang B, Staudinger H, Pirozzi G, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Khan A, Chao J, Martincova R, Graham NMH, Hamilton JD, Swanson BN, Stahl N, Yancopoulos GD, Teper A. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2486-2496. doi: 10.1056/NEJMoa1804092.
 20. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, Papi A, Wenzel SE, Ford LB, Pavord ID, Zhang B, Staudinger H, Pirozzi G, Amin N, Akinlade B, Eckert L, Chao J, Graham NMH, Teper A. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. *Adv Ther*. 2018 May;35(5):737-748. doi: 10.1007/s12325-018-0702-4.
 21. Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, Pavord ID, Papi A, Bourdin A, Watz H, Castro M, Nenasheva NM, Tohda Y, Langton D, Cardona G, Domingo C, Park HS, Chapman KR, Mao X, Zhang Y, Khan AH, Deniz Y, Rowe PJ, Kapoor U, Khokhar FA, Mannent LP, Ruddy M, Laws E, Amin N, Hardin M. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. *Lancet Respir Med*. 2022 Jan;10(1):11-25. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00322-2.

22. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, Zhu H, Hamilton JD, Swanson BN, Khan A, Chao J, Staudinger H, Pirozzi G, Antoni C, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Graham NMH, Stahl N, Yancopoulos GD, Teper A. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2475-2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093.
23. Rabe KF, Pavord ID, Castro M, Wechsler ME, Daizadeh N, Kapoor U, Ortiz B, Radwan A, Johnson RR, Rowe PJ, Deniz Y, Jacob-Nara JA. Dupilumab efficacy and safety in patients with asthma and blood eosinophils ≥ 500 cells $\cdot \mu\text{L}^{-1}$. *Eur Respir J*. 2022 Jun 23;59(6):2102577. doi: 10.1183/13993003.02577-2021.
24. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, van der Merwe R. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2017 Sep 7;377(10):936-946. doi: 10.1056/NEJMoa1704064. Erratum in: *N Engl J Med*. 2019 May 23;380(21):2082. doi: 10.1056/NEJMs180026. PMID: 28877011.
25. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, Brightling CE, Griffiths JM, Hellqvist Å, Bowen K, Kaur P, Almqvist G, Ponnarambil S, Colice G. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2021 May 13;384(19):1800-1809. doi: 10.1056/NEJMoa2034975.
26. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, Kuna P, Korn S, Welte T, Griffiths JM, Sałapa K, Hellqvist Å, Almqvist G, Lal H, Kaur P, Skärby T, Colice G; SOURCE study group. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2022 Jul;10(7):650-660. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00537-3. Epub 2022 Mar 29. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2022 Jul;10(7):e72. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00128-X.
27. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE, Korn S, Corren J, Israel E, Chupp G, Bednarczyk A, Ponnarambil S, Caveney S, Almqvist G, Gołabek M, Simonsson L, Lawson K, Bowen K, Colice G; DESTINATION study investigators. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet Respir Med*. 2023 May;11(5):425-438. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00492-1.

Besin Alerjisinde Korunmada Kanıtlar Ne Diyor? Deri Bariyerinin Güçlendirilmesi

Dr. Burcu T. Köksal

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

Son yıllarda besin alerjisi prevalansındaki artış, özellikle riskli bebeklerde besin alerjisinden korunma stratejilerinin geliştirilmesinin önemini ortaya koymaktadır. Alerjen besinin bebek beslenmesine erken dönemde dahil edilmesinin besin alerjisinin önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak, deri yoluyla duyarlanma yaşamın ilk aylarında başlamaktadır. Bu durum, alerjen besinle erken karşılaşma öncesinde bazı önlemler alınması gerektiği görüşünü desteklemektedir. Deri bariyerinin güçlendirilerek sensitizasyonun ve besin alerjisinin önlenilebileceği öne sürülmüştür.

Cochrane meta-analizi bebeklerde emolien kullanımının 1–3 yaşta egzama gelişimini etkilemediği (orta düzeyde kanıt), besin alerjisi riskini artırabileceği (düşük düzeyde kanıt) ve cilt enfeksiyonlarına yol açabileceğini (orta düzey kanıt) göstermiştir. Başka bir meta-analizde erken bebeklik döneminde (ilk 6 hafta) nemlendirici uygulamasına başlandığında, düzenli ve sürekli olarak kullanıldığında yüksek riskli bebeklerde 12.ayda egzema sıklığının azaldığı ancak besin sensitizasyonunda farklılık olmadığı bulunmuştur.

Randomize kontrollü çalışmalar, bariyer güçlendirme stratejilerinin besin alerjisini önlemedeki etkinliği konusunda sınırlı ve çelişkili bulgular sunmaktadır. PreventADALL çalışmasında, erken besin ile karşılaşma ve/veya düzenli nemlendirici kullanılmasının besin alerjisine etkisi değerlendirilmiştir. Besin müdahale grubunda erken alerjik besinle tanıştırmanın 36. ayda besin alerjisini azalttığı gösterilmiştir. Sadece deri müdahalesi (nemlendirici ve banyo suyuna yağ eklenmesi) uygulaması yapılan grupta fark görülmezken, kombinasyon yaklaşımının (cilt + besin) yalnız besin müdahalesine kıyasla ek fayda sağladığına dair kanıt bulunamamıştır. Yüksek riskli bebeklerin alındığı BEEP (Barrier Enhancement for Eczema Prevention) çalışmasında, yaşamın ilk yılı boyunca günlük emolien kullanımının 1 yaştaki besin alerjisi gelişimini azaltmadığı saptanmıştır, benzer şekilde bu çalışmanın 5 yıllık sonuçları analiz edildiğinde de besin alerjisinde fark olmadığı gösterilmiştir. PEBBLES çalışmasında ise yüksek riskli bebeklere ilk 6 ay seramid içeren emolien uygulanmış, haftada en az 5 gün emolien kullananlarda (per protocol analizi) 12. Ayda besin sensitizasyonunda azalma olduğu gösterilmiştir. Japonya’da yürütülen PACI (Prevention of Allergy via Cutaneous Intervention) çalışmasında, atopik dermatiti olan 7–13 haftalık bebeklerde erken ve agresif topikal tedavi (hem etkilenen hem de etkilenmemiş deriye) uygulanmış; bu müdahale, yumurta alerjisi gelişiminde yaklaşık %25 azalma ile ilişkilendirilmiştir.

Deri bariyer güçlendirilmesi ile besin alerjisinin engellenmesi konusunda yeterli kanıt yoktur. Çalışmalarda uygulanan emolien tipi (lipid içeriği, pH, formülasyon), uygulamaya başlama zamanı, tedavi süresi ve uyum düzeyi gibi değişkenlerde farklılıklar vardır. Ayrıca, hangi bariyer güçlendirici ajanların (örneğin trilipid krem formülasyonları) daha etkili olacağı da halen araştırılmakta olup, bu alanda daha fazla randomize çalışma gerekmektedir.

Kaynaklar:

1. Kelleher MM, Phillips R, Brown SJ. Skin care interventions in infants for preventing eczema and food allergy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, 11.
2. Zhong Y, Samuel M, van Bever H, Tham E. Emollients in infancy to prevent atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. Allergy 2022;77(6):1685-99.
3. Skjerven HO, Rehbinder EM, Vettukattil R, et al. Skin emollient and early complementary feeding to prevent infant atopic dermatitis (PreventADALL): a factorial, multicentre, cluster-randomised trial. Lancet 2020;395:951-61
4. Chalmers JR, Haines RH, Bradshaw LE, et al. Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial. Lancet 2020;395:962-72.
5. Lowe AJ, Su JC, Allen KJ, et al. A randomized trial of a barrier lipid replacement strategy for the prevention of atopic dermatitis and allergic sensitization: the PEBBLES pilot study. Br J Dermatol 2018;178:e19-21.
6. Yamamoto- Hanada K, Kobayashi T, Mikami M, et al. Enhanced early skin treatment for atopic dermatitis in infants reduces food allergy. J Allergy Clin Immunol 2023;152:126-35.

Kronik Rinosinüzit Ve/veya Nazal Polip Patolojisine Yeni Bakış Açıları Süperantijenlerin (SAE) Rolü
Dr. Ceyda Tunakan Dalgıç

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD. Alerji ve Klinik İmmünoloji BD

KRS/NP ANATOMİ

- Beyazımsı gri renkte, kitle benzeri lezyonlar, orta ve üst meatustan burun boşluğuna doğru çıkıntı , Burun tıkanıklığı, Ön/arka rinore, Koku alma bozukluğu gibi rinolojik semptomlar, >12 hft

NP/KRS KLİNİK: Akut, Subakut, Tekrarlayan, KR

- **KRS;** Yüksek IFN- γ ve TGF- β seviyeleri ile Th1 polarizasyonu
- **NP;** Yüksek IL-5 ve IgE konsantrasyonları ile Th2 polarizasyonu

NP histoloji; Bol miktarda inflamatuvar hücre infiltrasyonu, interstisyel doku ödemi, psödokist oluşumu , kollajen matriks bozulması, fibrin birikimi, goblet hücresi hiperplazisi

NP-BİYOFİLM OLUŞUMU

CRS'nin kalıcı inflamasyon özelliğini açıklayabilir

Hücre dışı polimerik maddelerden oluşan bir matrix

Biyofilm: Bakterilerin bir yüzeye geri döndürülemez bir şekilde yapışması; polisakkaritler, proteinler, nükleik asitler ve hücre dışı DNA'dan oluşan koruyucu bir tabaka salgılayan mikrokoloniler oluşturmak üzere çoğalması

Biyofilmin içindeyken,

- Mo iletişim kurabilir, Fenotipik/genetik değişiklik geçirebilir, Antibiyotiklerden '**saklanabilir** (bakteriyel direnç), Makrofajların fagositoz ve öldürme aktivitesi bozulur, S. aureus, KRS biyofilmlerinde en yaygın mo,
- **S. aureus biyofilmleri, Dirençli/ şiddetli hastalığın göstergesi;** nüks riski ve revizyon cerrahisi ile ilişkili
- S. aureus biyofilmlerinin varlığı, konağın lokal immün yanıtının Th2 tarafına çekilmesi , yüksek ECP ve IL-5 sonucunda, eozinofilik inflamasyonla ilişkili
- Süperantijen, immün sistemi *aşırı ve kontrolsüz* şekilde aktive eden antijen tipidir. Staphylococcus aureus toksinleri: TSST-1 (Toksik Şok Sendromu Toksini), Enterotoksinler (A, B, C...). Streptococcus pyogenes pirojenik ekzotoksinleri (SPE-A, SPE-C). Klinikte en sık ilişkili hastalıklar, Toksik şok sendromu, Gıda zehirlenmesi (stafilokokal enterotoksinler), Nekrotizan fasiit / streptokokal toksik şok

SAG ÖZELLİĞİ

- Hücre dışı proteinler, 1 saat kaynatılsalar, Proteolitik işlem (örneğin tripsin), Pepsin veya gastrik hidroklorik asitle etkileşseler bile aktif, SAg'ler, monositler, makrofajlar, B lenfositleri ve dendritik hücreler tarafından T lenfositlere sunulur
- SAG'ler APC'lere bağlandığında hücresel değişiklikler meydana gelir. Monositler daha fazla miktarda TNF-a ve IL-1 salgılar. B lenfositleri çoğalır. CD4+ T hücreleri tarafından aşırı IFN üretilir. T hücrelerini orantısız bir şekilde akut bir şekilde aktive eder. Büyük ölçekte sitokin (IL-2, IFN ve TNF) salınımına neden olur

SAG'ler, hem T lenfositlerini aktive etmeleri hem de toksine özgü immünoglobulin E'nin salınmasına neden olmaları nedeniyle alerjenik bir role sahiptir.

STAF AUREUS ENTEROTOKSİN NE YAPAR?

1. Süperantijen Etkisi: (En Kritik Mekanizma): Antijeni normal yoldan işlemeden, MHC-II ile TCR V β bölgesini direkt çapraz bağlayarak masif T hücre aktivasyonu oluşturur. Sonuç: Kontrolsüz sitokin salınımı (IL-4, IL-5, IL-13) → Tip 2 inflamasyon aşırı artar.

NP/STAF. AUREUS SÜPERANTİJEN

- Süperantijenler, Poliklonal T hücresi ve B hücresi aktivasyonunu tetikler. Süperantijenlerin patolojik mekanizması, APC üzerindeki değişken V beta bölgesine ve MHC sınıf II kompleksi aracılığıyla T hücresi reseptörüne nonspesifik bağlanmayı içerir.

- Bu mekanizma ile çok sayıda APC ve T hücresi (normal antijene yanıt veren T hücresi popülasyonunun %0,01'ine kıyasla T hücresi popülasyonunun %30'u kadar) aktive olur.

NP-BİYOFİLM-SÜPERANTİJEN HİPOTEZİ

Biyofilmler, SA için kaynaktır

- Süperantijenler (SAg'ler), konak immünitesinden kaçmak için üretilen ekzotoksinler
- SA, normal antijen sunumunu kısa devre yaparak virülans
- NP hastalarında S. aureus enterotoksine karşı IgE ab oranı %50

İnflamatuar reaksiyonun mukozal dokuda SE-IgE oluşumuna bağlı olduğu bulundu

- SE-IgE'nin astım için bir risk faktörü olduğu doğrulanmış

CRS'nin geç başlangıçlı astım üzerinde etkisi vardır. Tüm CRSwNP hastalarının %45'inde astım mevcuttur. Perennial AR hastaları S. aureus'u daha sık taşır

S. AUREUS BİYOFİLMLERİ

- IL-6, IL-8 ve nötrofil kemotaksi, Nod2/NF-kB gen exp, İnflamasyon yolundaki değişiklikler (caspaz-1'i aktive eden PRR sahip sitoplazmik protein kompleksleri); IL-1B ve IL-18 gibi proinflamatuar sitokinler

ENTEROTOKSİN NEDİR?

- **Süperantijendir.** T hücrelerini antijen spesifikliği olmadan aşırı şekilde aktive eder. **Sitokin fırtınası** ile ateş, bulantı, hipotansiyon gibi bulgulara katkı sağlar. **S. aureus Enterotoksin Tipleri, SEA (A) → en sık. CRSwNP grubunda görülen, belirgin bir Tip 2 (Th2) inflamasyon fenotipi ile ilişkilidir. SEA, SEB, SEC... bu sürecin merkezi tetikleyicilerindendir.**

STAF AUREUS ENTEROTOKSİN NE YAPAR?

2. Tip 2 İnflamasyonu Derinleştirme

- Enterotoksinler aşağıdaki elemanları güçlü şekilde aktive eder:

Th2 hücreleri → IL-4/IL-5/IL-13; IL-5 → Eozinofil proliferasyonu ve doku infiltrasyonu; IL-13 → mukus artışı, doku remodeling; IL-4 → IgE üretimi

ILC2 aktivasyonu: Enterotoksinler epitel bariyerini bozup ILC2 üzerinden Tip 2 yanıtı büyütür. **Sonuç:** Polip dokusunda belirgin **eozinofilik inflamasyon**

3. Polip Dokusunda Lokal IgE Üretimi

- Staf enterotoksinleri B hücrelerinde: **Poliklonal aktivasyon, Sınıf değişimi (class-switch), Lokal IgE üretimi** yapar.

Polip dokusunda **SA enterotoksinlerine spesifik IgE**

- Toplam IgE artışı saptanır. → Bu durum inflamasyonu kendi kendine sürdüren bir döngü yaratır.

KRS/NP PATOGENEZDE SEB

- CRSwNP'nin eozinofilik alt grubunda SA SÜPERANTİJEN
- CRSwNP/ CRSsNP; S. aureus kültür pozitiflik oranları (%7,6-%42,8)
- **İnflamatuar reaksiyon; mukozal dokuda SE-IgE oluşumuna bağlı olduğu**
- **SA; lokal B hücresi Ig sınıf değişimi+ (atopiden bağımsız!)**
- KRS olgularının %37-50'sinde SAE spesifik IgE+
- **SE etkisinin bir sonucu; TIgE> 1400 kU/l; astım riskini +**
- **SAE'lere özgü IgE antikoları yüksek; eozinofilik infiltrattan sorumlu; IL-5, eotaksin ve ECP ile de ilişkili**

- CRSwNP TlgE, SEA ve SEB'de artış gözlemlenir

NP-STAF. AUREUS ENTEROTOKSİNLERİ

- SpA'nın mast hücresi degranülasyonu, Th2 Aktivasyonu+, Sitokin salınımı+, **SEB'in proinflamatuvar etkisi**; kemotaksi ve granülositlerin hayatta kalmasını sağlar, SEB> P-glikoprotein> , IL-5,IL13, TSLP+; NP oluşur; EOS infl

KRS/NP PATOGENEZDE SEB-EPİTELYAL DİSFONKSİYON

- **SEB'nin Mukoza Bütünlüğünün Bozulması.** Yabancı molekülleri mukosiliyer klirens, Antimikrobiyal peptitler, Mukozanın doğuştan gelen bariyer savunması, Apikal bağlantı kompleksleri, epitel hücrelerini birbirine bağlar; iyon ve makromoleküllerin hücre içi taşınmasını azaltır.
- **Patojenler TJ parçalayarak ve epitel bariyerlerini aşarak subepitelial bölgelere ulaşır**
- **Sinonazal epitel hücreleri, PAMP tanıyan patern tanıma reseptörlerini (PRR'ler) ifade eder**
- **PRR'lerin en önemlilerinden biri, Toll benzeri reseptör (TLR) ailesi**
- **TLR'ler, NF-kB aktivasyonu ile proinflamatuvar bir yanıtı tetikler. ZO-1 ve okludin proteinlerinin ekspresyonunu engeller. TJ bozulmasına ve TLR2'yi aktive ederek IL-6 ve IL8 üretimine yol açar**

NP-KRS/M2 MAKROFAJLARIN ROLÜ VE BOZULMUS FAGOSİTOZ

Makrofajlar, mukozal bariyerin fagositik hücreleri 2 tiptir.

- **Proinflamatuvar M1; İmmünosupresif M2**

M1 makrofajları: IL1-beta, IL-12, IL-23, NO ve TNF gibi proinflamatuvar sitokinler, Th1 yanıtı EXP +, Patojenin kalıcılığını önler.

M2 makrofajları: Mannoz reseptörü ve çöpçü reseptör-1 ve CD-163 gibi opsonik olmayan reseptörlerin ekspresyonuyla **azalmış bir fagositoz gösterir. Bakteri ve virüslerin hücre içi hayatta kalmasını destekler.** Aktif M2 fenotipi, kalıcı kronik inflamasyon ile sonuçlanır. Patojen hücre içinde kalır. NP'de makrofajların S. aureus'a karşı bozulmuş fagositozu mevcuttur!

KRS/NP PATOGENEZDE SEB-ER STRESİ

Endoplazmik retikulum homeostazındaki bozulmalar, ROS ER stresini tetikler. NP gelişimi+ Daha yüksek protein sentezi, Yanlış katlanmış protein birikimi, ER stres tepkisi oluşur.

- ROS üretimini tetikleyen farklı alerjenler ve çevre kirleticileri
- Hava yolu epitel hücrelerinde mitokondriyal işlev bozukluğu; mtROS+
- Mitokondriler, MN-SOD kullanarak mtROS'u kontrol eder.
- Sigara dumanı ve dış patojenler, MN-SOD aktivitesini azaltır ; ROS+
- **SEB, mtROS +++**

KRS/NP PATOGENEZDE SEB-OSTEİTİS

CRS'li hastaların %30-40'ında yeni kemik oluşumu; **Osteitis: Dirençli CRS**, Endoskopik sinüs cerrahisi, Köti prognosis, Nazal polipler ve dokuda eozinofili ile ilişkili

SEB uygulanan farelerde daha yüksek sayıda osteoklast ve osteoblast ve sinüs duvarlarında düzensizlik; Periosteal kalınlaşmaya ; Daha yüksek osteoblastik aktivite

KRS/NP PATOGENEZİNDE SEB- T HÜCRE

SEB'e maruziyet; CRSwNP'de Th2 ilişkili Treg1 hücrelerini indüklemektedir.

- Tr1 hücreleri, Th2 hücrelerinin gelişimini artırarak;Th1/Th2 dengesini Th2 yönünde değiştirir
- **RORgamma+ Treg'ler/Th17 benzeri Treg (CD4+CD25highFoxP3+T hc): Yeni proinflamatuvar hc**
- **SEB> IL-6 ve IL-17 üretimi+; RORgamma+ Treg hücrelerini+**

- NP hücrelerinde, Hipoksi İndüklenebilir Faktör 1α (HIF-1α) ve RORgamma ekspresyonunun daha yüksek olduğunu gözledi
- HIF-1^α; Treg ve Th17 aktivitesi arasında dengesizlik
- Sonuçta; otoimmün bozukluklara ve kronik inflamasyona
- Eozinofilik NP; NP hücreleri, SEB ile 24 saat boyunca uyarılınca, Treg hücrelerinde HIF-1α ve RORC ekspresyonunun daha yüksek

KRSwNP ETİYOPATOGENEZİNDE SA

Staf. aureus enterotoksinleri (SEA, SEB, SEC)

- Süperantijen olarak çalışır. TLR2'yi aktivasyonu. Th2/ILC2 aracılı Tip 2 inflamasyonu güçlendirir; IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13. Lokal IgE üretimini tetikler. Eozinofil ve mast hücresi disfonksiyonu. Epitelyal hasar ve remodelling . Treg hücrelerinde RORgamma ve HIF-1α exp+ ER stresi-ROS artışı. Hastalığı daha ağır, nüks etmeye yatkın hale getirir.

Kaynaklar:

1. Muluk NB, Altın F, Cingi C. Role of Superantigens in Allergic Inflammation: Their Relationship to Allergic Rhinitis, Chronic Rhinosinusitis, Asthma, and Atopic Dermatitis. Am J Rhinol Allergy. 2018 Nov;32(6):502-517. doi: 10.1177/1945892418801083. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30253652.
2. Maina IW, Patel NN, Cohen NA. Understanding the Role of Biofilms and Superantigens in Chronic Rhinosinusitis. Curr Otorhinolaryngol Rep. 2018 Sep;6(3):253-262. doi: 10.1007/s40136-018-0212-6. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30859016; PMCID: PMC6407876.
3. Chegini Z, Didehdar M, Khoshbayan A, Karami J, Yousefımashouf M, Shariati A. The role of Staphylococcus aureus enterotoxin B in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Cell Commun Signal. 2022 Mar 9;20(1):29. doi: 10.1186/s12964-022-00839-x. PMID: 35264183; PMCID: PMC8905720.

Remisyonunda Kanser/ Otoimmün Hastalıkları Olan Hastalarda Ait'ne Başlarken Endişelenmeli Miyiz? (-Evet)

Dr. Ceyda Tunakan Dalgıç

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD. Alerji ve Klinik İmmünoloji BD

AIT günümüzde 100 yıldan daha eski bir geçmişe sahiptir. Hastalığı modifiye edici bir müdahaledir. Solunum alerjilerinde, kanser varlığı ve aktif otoimmün hastalık AİT için mutlak bir KE'dir. Venom alerjisi için rölatif KE'dir.

AİT SEYRİ SIRASINDA İMMÜNOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Alerjenlerin ilk uygulanmasından hemen sonra ; Mast hücresi ve bazofil degranülasyonunda ve sistemik anafilaksi eğiliminde azalma. **GEÇ FAZDA;** Doku mast hücresi ve eozinofil sayısında azalma ve geç faz yanıtında azalma birkaç ay sonra

Alerjene özgü Treg hücrelerinin oluşumu: Alerjene özgü TH1, TH2, diğer efektör hücrelerin baskılanması; spesifik IgE seviyelerinde erken bir artış, çok geç bir düşüş gözlenir ve IgG4 seviyesi, doza bağlı olarak nispeten erken bir artış gösterir.

FOXP3+CD4+CD25+ TReg hücreleri; Alerjene sp yanıtta rol oynar : DC'lerin baskılanması, TH2 hücrelerin baskılanması; Alerjen sp IgE'nin baskılanması, IgG4, IgA veya her ikisinin indüklenmesi, Mast hücrelerinin, bazofillerin ve eozinofillerin baskılanması, Doku hücreleriyle etkileşim ve yeniden şekillenme, Effektif T hücrelerinin ve diğer inflamatuvar hücrelerin dokulara göçünün baskılanması.

1. T Hücre Yanıtında Değişim (Th2 → Treg / Th1)

Th2 sitokinlerinden IFN- γ gibi Th1'e geçiş; **Treg indüksiyonu lehine değişimler.** Alerjik hastalıklarda **Th2 baskın** yanıt vardır (IL-4, IL-5, IL-13 $\uparrow$). **Regülatör T hücreleri (Treg)** artar: IL-10 ve TGF- β salgılar. **Th1 yanıtı artar** (IFN- γ $\uparrow$). **Th2 yanıtı baskılanır** → IL-4, IL-5, IL-13 $\downarrow$. **Sonuç; immün tolerans**

2. Antikor yanıt değişimi

Başlangıçta sp.IgE'de artış, idamede kademeli bir azalma, Buna karşın, IgG1-IgG4 ve IgA'da artış (blokan antikorlar). Mast hücreleri/bazofillerin yüzeyindeki bulunan FcERI ve FcERII aracılığıyla IgE tarafından kolaylaştırılan antijenik sunumun bloke edilmesi yoluyla alerjene özgü Th2 yanıtlarının baskılanması

3. Mast Hücresi ve Bazofillerde Hiperaktivitenin Azalması

Mast hücrelerinin degranülasyon eşiği artar, bazofiller daha az mediatör salgılar.

4. B Hücrelerinin Düzenlenmesi (Breg Artışı): IL-10 üretir

Treg aktivasyonunu destekler. IgE üretimini baskılar, IgG4 oluşumunu artırır

5. Eozinofil ve Diğer Alerjik Hücrelerin Baskılanması

Eozinofil infiltrasyonu azalır. IL-5 düşer → eozinofil aktivasyonu ve hayatta kalması baskılanır. Doku inflamasyonu azalır.

• 6. Dendritik Hücre Fenotipinin Değişmesi

Dendritik hücreler *tolerans-indükleyici* fenotipe kayar; IL-10 üretimi $\uparrow$. Treg farklılaşmasını güçlendirir. Th2 polarizasyonu azalır

6. Mukozal Bariyer ve Lokal İmmünitede Düzeltme (özellikle SLIT)

Sublingual immünoterapi (SLIT) ile:Ağız mukozasındaki dendritik hücreler tolerojenik hale gelir. Mukozal IgA artar. IL-10 lokal olarak artar → inflamasyon baskılanır

OİH GÖRÜLEN İMMÜNOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

- İmmün sistemin “self” antijenleri yabancı gibi tanıyıp saldırması sonucu ortaya çıkar. Hem innate hem de adaptif immünite bzk vardır. Merkezi ve periferik tolerans tarafından en sıkı kontrol altında bile, normal bireylerde az sayıda otoreaktif T ve B hücresi periferiye 'sızar'.Ancak, genetik bir yatkınlık veya çevresel tetikleyici olmadığı sürece zararsız kalırlar

Periferik tolerans bozukluğu

- Treg (FOXP3⁺) hücre fonksiyonlarında azalma/dengesizlik.Anergik kalması gereken otoreaktif T ve B hücrelerinin yeniden aktive olması.Ko-inhibitör sinyallerin bozulması (ör: CTLA-4 yetersizliği).

Otoreaktif T Hücre Aktivasyonu

- CD4⁺ Th1 / Th17 hücrelerinin aşırı aktivitesi;IFN- γ , IL-17, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerde artış;Sitotoksik CD8⁺ T hücrelerinin dokuları doğrudan hasarlaması

Otoreaktif B Hücre Aktivasyonu ve Otoantikor Üretimi

- Otoab hem tanısal hem de patojenezde aktif; İK oluşumu → kompleman aktivasyonu → doku hasarı

Sitokin Dengesizliği: Kronik inflamasyon

- Proinflamatuvar artış: TNF- α , IL-6, IL-17, IL-1 β ;Anti-inflamatuvar azalma: IL-10, TGF- β .

Merkezi tolerans bozukluğu

- Timusta AIRE genindeki bozukluklar → otoAg yeterince sunulamaması;Kemik iliğinde B hücrelerinin otoreaktif klonlarının silinmesinde yetersizlik

Kompleman Sisteminin Aktivasyonu veya Tükenmesi

- C3, C4 tüketimi ve hipokomplementemi.

Doku Hasarı Mekanizmaları

- Tip II aşırı duyarlılık: Hücre yüzeyine otoantikor bağlanması (Graves, Myasthenia).
- Tip III: İmmün kompleks birikimi (SLE, vaskülitler).
- Tip IV: T hücre aracılı doku yıkımı (Tip 1 DM, Multipl Skleroz).

Antijen Sunumundaki Değişiklikler

APC'lerin self-antijenleri tehlike sinyalleri (DAMPs) eşliğinde sunması;MHC sınıf I ve II ekspresyonunun artması;Hastalıklara özgü bazı HLA alelleri

Çevresel ve Genetik Etkileşimler

Enfeksiyonlar → moleküler taklit;D vitamini eksikliği, sigara, stres → immün regülasyonu bozar; Genetik polimorfizmler → Treg fonksiyonlarını ve sitokin üretimi

AIT'nin tümör büyümesini uyarabileceği endişesi

- İmmünolojinin dinamik gelişiminden sonra, tolerans indüksiyonu ve kanser gözetiminin çeşitli mekanizmaları paylaştığı keşfedilmiştir. İmmünolojik tolerans; kansere karşı savunmada kritik öneme sahiptir. Malignite tanısı almış hastalarda AIT'ye başlama/ devam etme konusunda çeşitli güvenlik endişeleri ortaya çıkmıştır. EAACI kılavuzlarına göre, inhalan AIT kanser hastalarında kesinlikle kontrendikedir ve VIT nispeten kontrendikedir

Kanserde Gelişen İmmünolojik Değişiklikler Hem tümör hücresine hem de tümör mikroçevresine bağlıdır

Tümör Mikroçevresinde İmmünsüpresyon

A. Baskılayıcı hücrelerde artış

Treg (FOXP3⁺) hücreleri ↑; MDSC (Myeloid Derived Suppressor Cells) ↑; Tümöre ilişkili makrofajlar (TAM-M2 fenotipi) ↑; Bu hücreler T hücresi yanıtını azaltır ve tümör büyümesini+

B. Anti-inflamatuar sitokinlerde artış

IL-10 ↑, TGF-β ↑; → Sitotoksik T hücrelerini baskılar, Treg'leri artırır.

Sitotoksik T Hücre Yanıtının Zayıflaması

Tümöre özgü CD8⁺ T hc tükenmiş (exhausted) fenotipe döner; Perforin, granzyme, IFN-γ üretimi azalır.

İmmün Kontrol Noktası (Checkpoint) Moleküllerinin Artışı

Tümör hücreleri bağışıklığı baskılayan yüzey molekülleri exp eder. PD-L1 ↑ → T hücresini anejik hale getirir. CTLA-4 aktivasyonu ↑ → T hücre yanıtını baskılar. Bu durum T hücre tükenmişliğine (T cell exhaustion) yol açar

Kanserde Gelişen İmmünolojik Değişiklikler

Tümör Hücrelerinde Antijen Sunumunun Bozulması

- MHC-I ekspresyonu azalır → CD8⁺ T hücreleri tümörü tanıyamaz. Antijen işleme ve sunma azalma (TAP, β2-mikroglobulin). Düşük immünojenik neoantijen üretimi

NK Hücre Aktivitesinin Azalması

- NK hücreleri "MHC-I↓ hücreleri tanır. Fakat tümörler NK aktivasyonunu da baskılar. Tümörlerin salgıladığı TGF-β, NK hücrelerini inaktive eder. NK reseptörlerinde inhibisyon olur (NKG2D azalır).

Tümör Tarafından Üretilen Baskılayıcı Moleküller

- IDO (indoleamin 2,3-dioxygenase) üretimi → Triptofan tüketilir → T hücreleri çoğalamaz. Adenozin, laktat, hipoksi → T hücre fonksiyonunu baskılar. VEGF → hem anjiyogenez hem de immünsüpresyon sağlar.

Tümör Hücrelerinde Antijen Sunumunun Bozulması

- MHC-I ekspresyonu azalır → CD8⁺ T hücreleri tümörü tanıyamaz. Antijen işleme ve sunma azalma (TAP, β2-mikroglobulin). Düşük immünojenik neoantijen üretimi

NK Hücre Aktivitesinin Azalması

- NK hücreleri "MHC-I↓ hücreleri tanır. Fakat tümörler NK aktivasyonunu da baskılar. Tümörlerin salgıladığı TGF-β, NK hücrelerini inaktive eder. NK reseptörlerinde inhibisyon olur (NKG2D azalır).

Tümör Tarafından Üretilen Baskılayıcı Moleküller

- IDO (indoleamin 2,3-dioxygenase) üretimi → Triptofan tüketilir → T hücreleri çoğalamaz. Adenozin, laktat, hipoksi → T hücre fonksiyonunu baskılar. VEGF → hem anjiyogenez hem de immünsüpresyon sağlar.

AİT VE MALİGNİTE ARASINDAKİ İMMÜNOLOJİK ETKİLEŞİM

- AIT'nin tümör büyümesini uyarabileceği endişesi. Geleneksel olarak göreceli/mutlak bir KE olarak kabul edilmiş

Kanser hala AIT için mutlak bir kontrendikasyon olarak düşünülmeli midir?

- Th2 yolağı üzerinde etki etmek maligniteyi değiştirebilir. Düşük dozda (1 ve 3 mg/mL) rekombinant Der p 2'nin, KHDAK hücrelerinin in-vitro hücre hareketliliğini ve invazivliğini artırarak metastatik yeteneğini artırabileceği gösterilmiş. Alerjik hastalıklarda, Th2'den IL 4, 5, 9 ve 13'ün üretimi, Kanser gelişimini destekleme veya engellemede ikili rol oynar
- Th9 hücrelerinden türetilen IL-9; IL-9 reseptörünün aşırı ekspresyonuyla karakterize edilen tümör hücrelerinin hayatta kalmasını ve çoğalmasını destekleyen bir büyüme faktörü görevi görür. IL-9, IL-21 ve granzim üretimi yoluyla antitümör bağışıklığının desteklenmesine katılır. B hücrelerinin IgG4 sentezini yönlendiren kronik antijenik uyarım

Makrofaj M2a'nın CCL1 ve IL-10 salgılayacak olan M2b'ye doğru değişiminin sonucu

- Serum IgG4/IgE oranındaki değişim; IgG4, blokan antikor; koruyucu rolü var; hastalık ilerlemesinde rol oynar. Kansere olan toleransın indüksiyonunu artırır. Metastatik hastalıkta kötü prognoza yol açar. Makrofajlarla aktif olarak iş birliği yapar, antikanser efektör hücrelerinin işlevlerini bozar. IgG4; Treg destekler; CCL1 ve IL-10 salgılanmasını uyarır. İmmünosüpresif bir mikroçevre oluşturur

Tümörler, kronik inflamasyonla karakterize

- Pankreas ca, kolanjiyokarsinom, Kolorektal kanser, glioblastom ve melanomda IgG4 konsantrasyonları yüksek; IgE, erken doku bağışıklık gözetimine katkıda bulunur. Çevresel ksenobiyotiklere/toksinlere karşı; Epitelyal tümör gelişimine karşı koruyucudur
- Solid tümörlerin IgE reseptörü eksprese eden bağışıklık hücreleri tarafından istila edilmesi; Anti-tümör IgE'nin ADCC ile kanser hücrelerinin fagositozu ile sonuçlanabileceğini göstermektedir
- IgE eksikliğinin kansere yatkınlık faktörü olduğuna dair yeni bulgu; Ultra düşük IgE; kanser için beklenmedik bir biyobelirteç. IgE eksikliği olan hastalarda, normal/ yüksek /çok yüksek IgE seviyelerine sahip olanlara kıyasla daha yüksek malignite oranları görülür; FOXP3 ve IL-2 reseptörü (CD25) ekspresyonu gösteren naive T hücrelerindeki (nTreg hücreleri) lokal artışlar, SCIT ile ilişkilendirilmiş

- AİT sonrası hastalarda CD4+CD25+ hücre sayısı artmıştır;FoxP3+CD25+ Treg hücresi infilt; kalıcı ve prekanseröz lezyonlarda yüksek. Mast hücreleri; Treg'e bağlı toleransın önemli araçlarıdır;Tümör bölgesinde mast hc ve Treg hc birikir

AİT; burun mukozasında lokal indüklenebilir düzenleyici T (iTreg) hücre yanıtlarını artırır

- nTreg (doğal) hücreler timusta üretilir; CD4+ CD25+ FOXP3+ fenotipe sahiptir.Otoreaktif yanıtları inhibe eder. fTreg hücreleri (uyarılabılır veya adaptif); Ag'ne maruz kaldıktan sonra periferde naive CD4 hücrelerinden üretilir.
- iTreg hücreleri, IL-10, IL-35 ve TGF-beta gibi düzenleyici sitokinler üretir. Bu hücrelerin İndüksiyonu, serum IgG4 düzeylerini artırır. Yüksek IL-10 üretimi ve geç yanıtın baskılanmasıyla ilişkili; IgA, IgG ve IgG4 bloke edici antikorlar üreten Treg ve Breg hücrelerinin indüksiyonunu destekler

IL-10 ve TGF-B, hücresele proliferasyon inhibitörleridir. Baskılayıcı ve anti-inflamatuar özelliklere sahiptir. IL-10 ve TGF-B, alerjenlere karşı tolerans oluşumunda önemli.Ancak kanser hücrelerinden türemiş olmaları hastalığın ilerlemesiyle ilişkilidir.

- AIT'nin Treg'in periferik indüksiyonuyla ilişkilidir. IL-10; IgG4 üretimini artırır; IgE üretimini azaltır. Dendritik hücreler, T hücrelerinin Treg'lere dönüşümünü destekler. Tümör karşıtı T hücresi yanıtlarını önleyerek kanser ilerlemesini de teşvik eder. IL-10 kaynağı olan Breg'ler de , Treg yanıtlarını güçlendirir

AİT-MAST HÜCRELERİ ve EOZİNOFİLLER

Mast hücrelerinin kanser gelişimindeki veya kanserden korunmadaki rolü tartışmalıdır.

- Gen instabilitesinde;Anjiyogenezde, VEGF, Hücre dışı matris degradasyonunda;Bağışıklık baskılayıcı (TGF-B ve IL-10) faktörleri serbest bırakarak kanserojeniteye neden olabileceği hipotezini desteklemektedir

AİT; Dengeyi mast hücrelerinin antitümör aktivitelerini destekleme yönünde kaydırır.

- Kanser hücreleri, metastatik yeterlilik sağlayan önemli bir IL-10 kaynağıdır. Kan ve doku eozinofilisi çeşitli kanser türleriyle ilişkilidir. Sitotoksik etkiler ile antitümör süreçlerini desteklerler. AİT ile, eotaksin miktarı azalır

AİT VE MALİGNİTE ARASINDAKİ İMMÜNOLOJİK ETKİLEŞİM SONUCUNDA

AİT esnasında toleransın yeniden kazanılmasında rol oynayan tüm mekanizmalar, kansere karşı bağışıklık tepkisinin düzenlenmesinde de rol oynar.

- Treg hücrelerden salınan IL-10 ve TGF-β; tolerans oluşturur. Breg hücrelerin Treg hücreleri desteklemesi. IgG4 ise alerjilerde koruyucu ve antiinflamatuvardır. IgG4 artışı ve IgE azalması. Dendritik hücrelerin toleran tipe değişimi. Epitelyal-mukozal yanıtların ve tümör mikroçevresinin değişimi. Eozinofil ve mast hücre değişimlerinin tamamı. Bir tümörde üretimleri, hastalığın ilerlemesiyle ilişkilidir.

KARA DELİKLERİ AYDINLATMAK: DİJİTAL ASTIM YÖNETİMİ

Dr. Cihangir Şahin^{1,2}

¹ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları

² Türkiye Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği Yenilikçi Sağlık Teknolojileri Görev Gücü

25 yaş, kadın hasta, rutin astım kontrolü için Çocuk Alerji Polikliniğimize başvurdu. Hastanın öyküsünde; 3 yıldır astım tanısıyla (GINA Step 3) takip edildiği, düzenli ICS/LABA (Budesonid/Formoterol 160/4.5 µg, 2X1 puf/gün, MART protokolünde) kullandığı ve iyi kontrollü olduğu öğrenildi. 15 Ocak 2025 tarihinde gerçekleşen muayenede FEV1 %82, Astım Kontrol Testi (AKT) skoru 22/25, gece uyanması yok, kurtarıcı (reliever) tedavi gereksinimi haftada 1-2 kez olarak tespit edildi. Tedavi devam kararı verilerek, 3 ay sonraya kontrol randevusu planlandı.

72 gün sonra, 28 Mart 2025 gece saat 03:30'da hastanın acil servise şiddetli nefes darlığı ile başvurduğu öğrenildi. Acil servis kayıtlarında; SpO2: %91, şiddetli bronkospazm, yaygın wheezing, solunum sayısı 32/dk olduğu, FEV1'in %52'ye düştüğü görüldü. Salbutamol nebulizasyon x3, ipratropium bromür nebulizasyon, IV metilprednizolon 40 mg, oksijen 2L/dk ve IV hidrasyon uygulandığı, 12 saat gözlem sonrası vital bulguları normale dönen hastanın taburcu edildiği öğrenildi.

Ertesi gün poliklinik kontrolünde alınan detaylı anamnezde hastanın "çoğunlukla" inhaler kullandığını söylemesi üzerine derinleştirilen sorguda; sabahları bazen unuttuğu, işe yetişmeye çalışırken atladığı, haftada 2-3 kez almayı unuttuğu öğrenildi. Hastanın zeytin ağacı polenine alerjisi mevcuttu. Polen sezonu başlamıştı ve hasta son haftalarda arkadaşlarıyla pikniğe gittiğini, hava güzel olduğu için pencerelerini açık tuttuğunu belirtti. Özellikle son 1 haftadır kendini kötü hissetmeye başladığını ama "belki yorgunluktan" diye düşündüğünü ifade etti.

Bu 72 günlük dönemde neler olduğunu anlamak için retrospektif bir analiz yapıldığında; inhaler adheransının gerçekte %67 olduğu, tetikleyici maruziyetinin fark edilmediği, semptom değişiminin hafife alındığı ve erken uyarı sinyallerinin kaçırıldığı tespit edildi.

Hastanın yaşadığı bu ataktan yola çıkarak, poliklinik kontrolleri arasındaki "72 günlük kara delik" dönemini aydınlatmak için hastaya dijital bir izleme sistemi kuruldu. Sistem dört ana teknolojiye dayanıyordu:

1. Propeller Health dijital inhaler sensörleri ile her inhaler kullanımı otomatik olarak kaydedildi. FDA onaylı bu cihaz, gerçek adherans verilerini anlık olarak topladı.
2. AsthmaMD mobil uygulaması ile hastanın günlük semptomları, PEF ölçümleri ve tetikleyici maruziyetleri 5 dakika/gün sürede kaydedildi.
3. Fitbit Charge 6 akıllı bileklik ile uyku kalitesi, SpO2, kalp hızı değişkenliği 7/24 otomatik olarak izlendi.
4. Airvisual gibi bir "Hava kalitesi izleme sistemi" uygulaması üzerinden polen düzeyi, PM2.5 konsantrasyonu ve meteorolojik veriler gerçek zamanlı takip edildi. Hastaya gerçek zamanlı uyarılar ulaştırılması sağlandı.

Tüm bu veriler düzenli olarak takip edilerek, Cleveland Clinic'in 60.000'den fazla hasta verisi üzerinde eğitilmiş gradient boosting makine öğrenmesi modeline (AUC: 0.85) aktarıldı. Model, 48 saatlik atak riskini %71 doğrulukla tahmin edebiliyordu.

Sistem hastamız için, 4 Mayıs 2025 sabah saat 06:30'da otomatik risk uyarısı verdi. Polen 72 grain/m³ (yüksek), PM2.5 52 µg/m³ (kötü), sıcaklık değişimi +16°C, nem %78 olarak tespit

edilmiş, inhaler adheransı son 3 günde %62'ye düşmüş, uyku verimliliği %70'e gerilemiş, gece uyanma sayısı 4'e çıkmıştı. Sistem tüm bu verileri makine öğrenmesi modeli ile birleştirerek %72 atak riski tespit etti.

Hasta ile görüşülerek hastaya proaktif müdahale planı uygulandı: Almakta olduğu Budenosid Formoterol 160/4.5 µg dozu 2X2 puf/gün'e çıkılarak yeni doz bilgisi, reçetesi, inhaler tekniği video eğitimi, pencereleri kapalı tutma, dış mekan aktivite kısıtlaması, maske kullanımı önerileri ve inhaler doz hatırlatıcısı sistem üzerinden hastanın bilgilendirme paneline yaklaşık 28 sn. sürede iletilerek hasta 48 saat sonra online, 5 gün sonra da yüz yüze kontrole çağrıldı.

9 Mayıs 2025 tarihindeki kontrolünde hastanın FEV1'i %84'e yükselmiş, semptomlar tamamen geçmiş, günlük yaşam normale dönmüş, adherans %94'e çıkmıştı. Hasta "ilk defa güvende hissediyorum, sistem beni koruyor" diyerek memnuniyetini belirtti.

İki farklı yaklaşımın karşılaştırması çarpıcıydı: Geleneksel yaklaşımda 72 gün veri boşluğu, acil servis başvurusu, 1 gün iş kaybı, yaklaşık 7.500 TL maliyet ve yüksek anksiyete yaşanırken; dijital izleme sisteminde 7/24 veri akışı, proaktif müdahale, sıfır iş kaybı, yaklaşık 600 TL maliyet ve korunmuş yaşam kalitesi sağlandı.

Kullanılan teknolojilerin kanıt düzeyleri güçlüydü: Propeller Health (JAMA 2018, n=495) atak sıklığında %79 azalma, AsthmaMD gerçek dünya verisinde %55 adherans artışı, Fitbit (J Asthma 2019, n=47) uyku kalitesi-atak korelasyonu, Cleveland ML modeli (JAMA Internal Medicine 2020) %85 AUC değeri göstermişti.

Bu teknolojilerin entegrasyonu ile rutin kontrolde 3 ayda 1 retrospektif değerlendirmeden, sürekli izleme ile 7/24 gerçek zamanlı analize; reaktif tedaviden makine öğrenmesi destekli risk tahmini ile proaktif müdahaleye; standart tedaviden kişiselleştirilmiş atak öncesi önleme geçiş sağlandı.

Sonuç olarak, 72 günlük "kara delik" döneminin aydınlatılması, astım yönetimini temelden değiştirmektedir. Dijital teknolojilerin sağladığı sürekli veri akışı, yapay zeka destekli risk tahmini ve proaktif müdahale protokolleri sayesinde hastalar artık "çaresiz bekleyiş" döneminden "güvenli takip" dönemine geçmektedir. Bu yaklaşım yalnızca atak sıklığını azaltmakla kalmayıp, hastaların yaşam kalitesini dramatik şekilde artırmakta ve sağlık sistemi maliyetlerini belirgin olarak düşürmektedir.

Alerjik hastalıklarda otoimmünite paneli :Tedaviye yönelik çıkarımlar PANELİ AİD 2025

Astımda IgG Otoantikorları

Dr. Dane EDİGER

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Astım, en iyi tanımlanmış olanı eozinofilik astım olan birden fazla fenotipe sınıflandırılan kronik bir hava yolu hastalığıdır. Astım hastalarının %10'undan fazlası ile yüksek doz kortikosteroid tedavisine rağmen kontrolsüz olup ağır astım grubuna girmektedir. Bu hastaların önemli kısmında havayolu eozinofilisi olup önemli oranda morbidite ve sağlık maliyetlerine sahiptir. Kortikosteroid duyarlılığının altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır.

Astımın patogenezinde Tip 2 inflamasyon baskın olup genellikle otoimmün bir patoloji düşünülmez. Ancak, astımda kortikosteroid duyarsızlığıyla ilgili araştırmalarda lokal hava yolu otoimmün yanıtının altta yatan sebep olabileceğine yönelik yeni sonuçlar yayınlanmıştır. Eozinofil yüksekliğine Klinik olarak sık infeksiyonlar ve sık astım atakları eşlik etmektedir. Kortikosteroid bağımlı şiddetli astımlıların %70'inde akciğerde nonkazeifiye granülomlar ve ayrıca öz ve soy geçmişlerinde otoimmün benzeri hastalık öyküsü bulunmaktadır. Non atopik astım hastalarında bronş dokusuna ve nükleer antijenlere karşı serum otoantikorlarının yükseldiğini gösterilmiştir. Şiddetli astım hastaların balgamında, anti-U1-SnRNP ve anti-Smith antikorları daha yüksek bulunmuş ve serumda ölçülmeyen anti-U1-SnRNP titreleri hava yolu eozinofilisi ve inhale kortikosteroid (İKS) dozuyla anlamlı korelasyon göstermektedir. Ağır eozinofilik astım hastaların otoreaktivitesi, hava yollarına lokalize bulundu: serumlarında değil ama balgamlarında anti-EPX IgG ve antinükleer antikorların (ANA) gösterilmiştir. Bu bulgu W ENZEL ve ark. tarafından desteklenmektedir, steroid bağımlı eozinofilik astımlı hastaların akciğer parenkiminde hücrel agregatlar veya "granülomlar"a dair immünohistolojik kanıtları olan ve bir alt grubunu bildirilmektedir. Bu lokalizasyon büyük olasılıkla, hava yolunda kemokin ekspresyonunun artmasına ve lenfositlerin submukozaya yerleşmesine yol açan kalıcı tip 2 (T2) inflamasyonun bir sonucudur.

Bu otoantikorların patojenitesi açısından, anti-EPX IgG ve ANA'ları artmış balgam immünopresipite immüno globulinlerinin, membran bütünlüğünün kaybı ve histon kaplı kromatin tuzaklarının (eozinofil ekstraselüler tuzaklarının (EET'ler) geniş salınımı ile belirgin olan in vitro eozinofil degranülasyonunu indüklediğini gösterildi. Dahası, tekrarlayan enfeksiyonları olan eozinofilik astım hastalarında makrofajlar üzerindeki temizleyici reseptörlere (kollajen yapılı makrofaj reseptörü (MARCO)) karşı antikorlar tespit edilmiştir.

Hatırlama yanlılığına tabi olan önceki retrospektif bir çalışma hava yolu otoreaktivitesi ile diğer sistemik otoimmün hastalıklar veya ailede otoimmün bozukluk öyküsü arasında bir ilişki tespit etmedi. Ayrıca, mevcut astım tedavi rejimlerinin hava yolu otoreaktivitesini azaltıp azaltamayacağı da belirsizdir.

Bu konuda ileri çalışmalarda; astım hastalarında balgam otoantikorlarının yaygınlığını ve hastalığın şiddetiyle ilişkisini prospektif olarak değerlendirmek, sistemik ve hava yolu otoreaktivitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve astımın otoimmün endotipini tanımlayan klinik özellikleri belirlenmesi bu fenotipi daha iyi anlamak ve tedavi geliştirmek açısından olumlu olacaktır

Galaktoz-A-1,3-Galaktoz (Alfa-Gal) Sendromu, Kırmızı Et Alerjisi, Memeli Eti Alerjisi

Dr. Derya Ünal

İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi

Nadir görülen ancak tanınal farkındalığı son yıllarda belirgin biçimde artan bir besin alerjisidir.

- İmmün sistemin alfa-gal adlı özgül bir karbonhidrat yapıya karşı immünoglobulin E aracılı aşırı duyarlılık yanıtı geliştirmesiyle ortaya çıkar.



- **İnsanlarda alfa-gal bulunmaz.**
- Bu nedenle immün sistem tarafından yabancı bir antijen olarak tanınır ve duyarlı bireylerde IgE aracılı alerjik yanıtı tetikleyebilir.
- Alfa-gal sendromu, klasik IgE aracılı besin alerjilerinden hem alerjenin yapısı hem de klinik belirtileri açısından belirgin farklılıklar gösterir.
- En dikkat çekici fark, alerjenin bir protein değil, bir karbonhidrat olmasıdır.
- İnsanlar, günlük yaşamlarında kırmızı et, süt ürünleri veya bazı ilaçlar gibi alfa-gal içeren maddelere sıkça maruz kalmalarına rağmen, bu bireylerde klinik tablo gelişmemektedir
- Alfa-gal'e karşı duyarlanma çoğunlukla doğrudan besin tüketimiyle değil, kene ısırığı gibi çevresel etkenler aracılığıyla gerçekleşir.

Keneye Bağlı Duyarlanma

- Çeşitli çalışmalarda, kene tükürük bezleri, orta bağırsak (midgut) ve tükürüğünde alfa-gal içeren moleküllerin bulunduğu tespit edilmiştir.
- Alfa-gal sendromunun patogenezinde hem kişiye ait faktörler hem de kene ve çevresel etkenler birlikte rol oynar.

Kene ait faktörler

- AGS, yalnızca bazı kene türleri tarafından tetiklenir.
- Bu farkın nedeni:
 - Kenenin mikrobiyomu
 - Glikozilasyon mekanizmaları
 - Konak arama ve beslenme davranışları

Dışsal (çevresel) faktörler

- Kenenin bulunduğu coğrafi bölge
- Popülasyon yoğunluğu
- Konak hayvan sayısı
- Doğal avcılarının varlığı

Örnek

- Geyik popülasyonundaki artış → kene sayısını ve AGS riskini artırır.
- Ateş karıncaları gibi avcılar → kene sayısını azaltarak riski düşürür.

Kene Maruziyeti ve Duyarlılığın Sürmesi

- Uzun süre kene ısırığına maruz kalmayan hastalarda alfa-gal spesifik IgE düzeyleri zamanla düşer; bu durum, kene temasının hem hastalığın başlatılmasında hem de sürdürülmesinde rol oynadığını göstermektedir.

Alfa-gal Sendromuna Katkıda Bulunan Konak Faktörleri

- **1. Genetik Özellikler ve Atopi**
 - Genetik yatkınlık, besin alerjileri ve AGS gelişiminde rol oynayabilir.
 - Alfa-gal spesifik IgE düzeyleri total IgE ile ilişkili; bazı çalışmalarda atopik bireylerde daha yüksek gözlenmiştir.
 - Türkiye’de bildirilen olguların %66,6’sı atopik
 - Commins ve ark.: AGS ile atopi arasında anlamlı ilişki bulunmamış.
 - Mevcut literatür çelişkili; ilişkinin kesinliği henüz net değil.

2. Kan Grubu

B kan grubu ile AGS arasında potansiyel bir ilişki olsa da, mevcut veriler tutarlı değildir. B kan grubunun koruyucu olabileceğine dair teorik mekanizmalar bulunmakla birlikte, klinik çalışmalar bu etkiyi net olarak doğrulamamaktadır.

3. Hijyen Hipotezi

- Çocukluk döneminde enfeksiyonlara veya çevresel alerjenlere erken yaşta temas edilmesi, immün sistemin tolerans geliştirmesini destekleyebilir ve ilerleyen yaşlarda alerji gelişme olasılığını azaltabilir. Bu yaklaşım, “hijyen hipotezi” olarak bilinir.
- Ancak AGS, hem kırsal bölgelerde (kene temasının yoğun olduğu) hem de kentsel bölgelerde görülmektedir. Yani AGS’nin ortaya çıkışı yalnızca çocukluk döneminde enfeksiyonlara az veya çok maruz kalmakla açıklanamaz.
- Bu nedenle hijyen hipotezi AGS için tek başına yeterli bir açıklama sunmamaktadır;

4.Çevresel Maruziyetler

- **Kene ısırığı, AGS’nin gelişiminde en önemli çevresel tetikleyicilerden biridir.**
- **Kene ısırığı riski**, kişinin yaşam tarzı ve çevresel temasına bağlıdır:
- **Açık alanlarda daha fazla zaman geçirme:**
 - Avcılar, ormancılar, kampçılar, çiftçiler ve askerler gibi gruplar, doğal ortamlarda uzun süre kaldıkları için kenelere daha çok maruz kalırlar.
 - Bu yüzden **avcılar** AGS açısından yüksek risk grubundadır.
 - **Coğrafi faktörler:**
 - Kene türleri genellikle ormanlık, nemli ve çalılık alanlarda yaşar.
 - Bu bölgelerde yaşayan ya da sık giden kişilerde maruziyet daha fazladır.

Atopi ve evcil hayvan besleme,bireylerde alfa-gal IgE pozitifliğini etkileyebilecek faktörler arasında değerlendirilebilir mi ?

Evcil hayvan besleme ve alfa-gal duyarlılığı arasındaki ilişki konusunda literatürdeki bulgular:

- **Fischer ve arkadaşları**, evcil hayvan sahibi olmanın alfa-gal sIgE pozitifliği için önemli bir risk oluşturmadığını bildirmiştir.
- **Gonzalez-Quintela ve arkadaşları** ise, alfa-gal sIgE pozitifliği ile atopi ve evcil hayvan besleme arasında tutarlı ve bağımsız bir ilişki saptamışlardır.

Gonzalez-Quintela ve arkadaşları, bu ilişkinin evcil hayvan alerjisinden bağımsız olduğunu ve özellikle kedilerde bulunan kenelerle ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ancak, çalışmada evcil hayvanlarda alfa-gal alerjisinin spesifik olarak hangi kene türü ile ilişkili olduğu gösterilememiştir.

- Mevcut veriler, evcil hayvan sahipliği ve paraziter enfeksiyonların alfa-gal spesifik IgE pozitifliği ile ilişkili olabileceğini öne sürmektedir.

- Ancak literatürde çelişkili bulgular bulunmakta olup, bu faktörlerle alfa-gal duyarlılığı arasındaki olası nedensel mekanizmaların aydınlatılabilmesi için daha kapsamlı, kontrollü ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Alfa-gal Sendromu: Duyarlanma ve Alerjik Reaksiyon Mekanizması

1. Alfa-gal İçeren Besinlerin Alımı

- Duyarlı bireyler alfa-gal içeren kırmızı et tükettiklerinde, → bu yapılar protein ve lipidlerle birlikte ince bağırsakta parçalanır.

2. Lipid Emilimi ve Şilomikron Oluşumu

- Pankreatik lipaz, trigliseridleri serbest yağ asitlerine ve mono/digliseritlere ayırır.
- Bu ürünler enterositlerce emilir ve şilomikronlar içinde paketlenir.
- Şilomikronlar, yüzeylerinde alfa-gal molekülleri taşır.

3. Lenfatik ve Kan Dolaşımına Geçiş

- Şilomikronlar, lakteal damarlar yoluyla lenf dolaşımına, ardından kan dolaşımına geçer.
- Bu süreç yaklaşık 4 saat sürer.

4. Mast Hücre ve Bazofil Aktivasyonu

- Kan dolaşımında, alfa-gal spesifik IgE antikorları taşıyan mast hücreleri ve bazofiller, şilomikronlardaki alfa-gal ile karşılaşır.
- Alfa-gal-IgE etkileşimi → çapraz bağlanma ve degranülasyon oluşturur.
- Histamin ve inflamatuvar mediatörler salınır → alerjik reaksiyon gelişir.
 - Geleneksel IgE aracılı besin alerjilerinde semptomlar genellikle besin alımını takiben hemen ortaya çıkarken, alfa-gal sendromunda belirtiler çoğunlukla besin alımından en az iki saat sonra gelişir.
 - Bazı olgularda bu gecikme yedi ila sekiz saate kadar uzayabilmektedir.
 - Semptomların geç başlaması, hastaların reaksiyonu tükettikleri besinle ilişkilendirmesini zorlaştırmakta ve tanı sürecini güçleştirmektedir.

Nitekim, başlangıçta “idiyopatik anafilaksi” tanısı konulan bazı bireylerde daha sonra alfa-gal duyarlılığı saptanmıştır. Bu durum, alfa-gal sendromunun idiyopatik anafilaksi ayırıcı tanısında mutlaka göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir.

- Erken ve Gecikmiş Başlangıçlı Fenotipler (Wilson ve ark.)**
- Eşik değer:** 2 saat
- Erken başlangıçlı fenotip:** semptomlar <2 saatte başlar
- Gecikmiş başlangıçlı fenotip:** semptomlar >2 saat sonra başlar.
- Her iki grupta da semptom şiddeti benzer.
- Erken başlangıçlı tipte gastrointestinal belirtiler** (karın ağrısı, ishal, kusma) daha belirgindir.

Semptom Hızını Etkileyen Faktörler

- Besin türü:
 - İç organ etleri (karaciğer, kalp, böbrek, bağırsak) → daha fazla alfa-gal içerir → daha hızlı reaksiyon
 - Kas eti → daha yavaş reaksiyon
 - Alerjen miktarı arttıkça semptomlar daha çabuk başlar.
- Sindirim süreçleri, alkol, egzersiz, NSAİİ kullanımı → emilimi hızlandırır.
- Parenteral ilaçlar (ör. setüksimab, jelatin bazlı kolloidler) → erken başlangıçlı reaksiyonlara yol açabilir.
- Alfa-gal Sendromuna Bağlı Semptomların Klinik Dağılımı**
- Bazı hastalarda yalnızca **GİS belirtileri** görülür (%20 – Güney Afrika kohortu)
- İsveç kohortu**
- %90 ürtiker

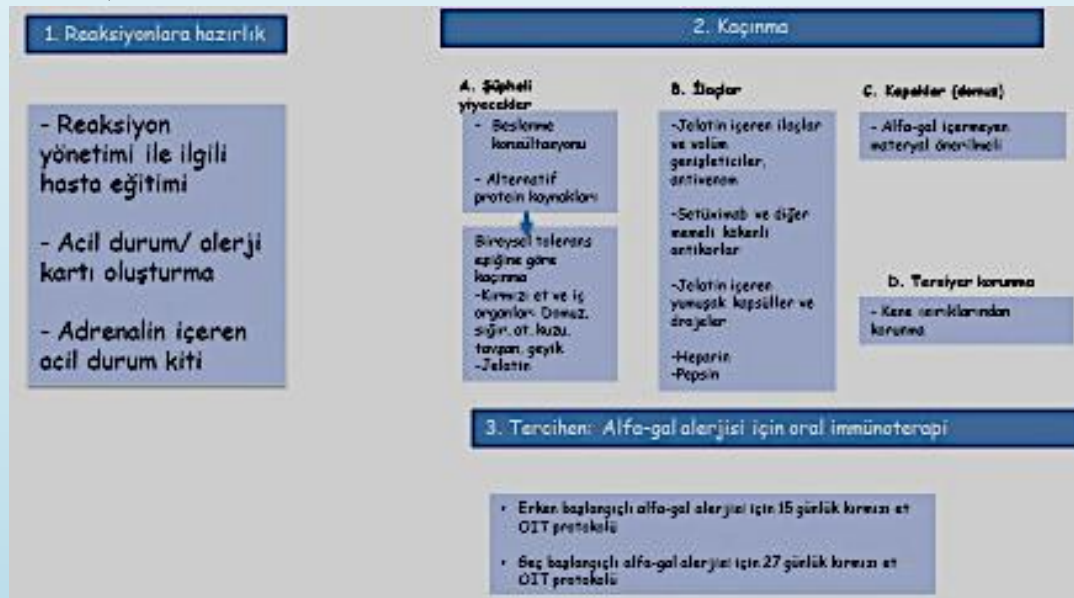
- %74 gastrointestinal semptom
- %50 anafilaksi

1. Semptom sorgulama	- Kaşıntı, ürtiker ve/veya anjiödem atakları- Sadece gastrointestinal sistemle sınırlı semptomlar
2. Geç başlangıçlı süt alerjisi öyküsü	- ~5 yaş sonrası başlayan süt alerjisi mevcut mu?
3. Alfa-gal içeren maddelere karşı reaksiyonlar	- Kırmızı et tüketimi sonrası semptomlar- Alfa-gal içeren ilaçlara karşı ani tip reaksiyonlar
4. Erken ve geç başlangıçlı fenotip ayrımı	Erken başlangıçlı: Semptomlar <2 saat içinde başlar Geç başlangıçlı: Semptomlar >2 saat sonra başlar
5. Kofaktörlerin sorgulanması	- Alkol tüketimi- Fiziksel egzersiz- NSAİİ kullanımı
6. Açıklanamayan anafilaksi değerlendirmesi	- Gece semptomlarının varlığı
7. Ek risk faktörleri	- Bilinen kene ısırığı öyküsü- Açık hava aktiviteleri ve çevresel maruziyetler

TANI

- **Serum alfa-gal spesifik IgE ölçümü:** Tanıda en güvenilir yöntemdir ve özellikle ciddi anafilaksi öyküsü olan hastalarda öncelikli test olarak uygulanır.
- **Deri prik testleri:** Kırmızı et ve süt ekstraktları ile uygulanabilir. Aero-alerjenlerle birlikte değerlendirilerek hastanın atopik durumu da araştırılabilir. Taze kırmızı et materyali, ticari ekstraktlardan daha duyarlı sonuçlar verebilir. Test sırasında anafilaksi riski bulunduğu için mutlaka acil müdahale koşulları sağlanmalıdır.
- **İlaç ve jelatin kaynaklı deri testleri:** Setuksimab ve memeli kaynaklı jelatin, alfa-gal duyarlılığını saptamada yüksek duyarlılığa sahip materyaller olarak tercih edilir.
- **Bazofil aktivasyon testi:** Hastanın bazofilleri alfa-gal ile uyarılır ve aktivasyon belirteçleri (CD63 veya CD203c) akım sitometrisi ile değerlendirilir. Daha çok araştırma amaçlı kullanılır; rutin klinik pratikte sınırlı bir yere sahiptir.
- **Çift kör plasebo kontrollü oral provokasyon testi:** Kesin tanının güçlendirilmesi amacıyla uygulanabilir. Ciddi anafilaksi riski nedeniyle yalnızca özel merkezlerde yapılması uygundur. Literatürde, alfa-gal sendromu tanısında çift kör plasebo kontrollü oral provokasyon testi için net bir doz önerisi bulunmamaktadır. Bu konuda bir algoritma önerisi mevcuttur.
- **Triptaz ölçümü:** Akut atak sırasında veya sonrasında değerlendirilebilir. Triptaz düzeyindeki artış sistemik mast hücre aktivasyonunu destekler; ancak alfa-gal alerjisine özgül değildir.

TEDAVİ



Lipid Transfer Protein Alerjisi Yönetimi

Dr. Dilek Azkur

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Lipid transfer protein (LTP) alerjisi, özellikle Akdeniz bölgesindeki genç erişkinlerde besine bağlı anafilaksinin önemli ve giderek artan bir nedenidir. Rosaceae ailesine ait meyvelere alerjisi olan hastalarda prevalansının %60'a kadar çıkabildiği bildirilmektedir. Isıya ve mide proteolizine dirençli olan bu bitkisel proteinler, işlenmiş gıdalar tüketildiğinde bile ağır sistemik reaksiyonlara yol açabilecek kadar stabildir (1).

LTP alerjisinin yönetimi, bu proteinlerin çok sayıda bitkisel kaynakta bulunması ve farklı bitki türlerindeki LTP'ler arasında yüksek yapısal benzerlik olması nedeniyle güçtür. Ayrıca duyarlanmanın nasıl başladığı, neden yalnızca bazı duyarlı bireylerde klinik semptom ortaya çıktığı ve neden bazılarında kofaktörler olmadan reaksiyon gelişmediği hâlâ tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle her hastanın yaşam tarzına uygun, kişiselleştirilmiş bir yaklaşım önerilmektedir. Bu yaklaşım; diyetisyen eşliğinde diyet düzenlemesi, besin dışı LTP kaynakları konusunda bilgilendirme, ilaç ve acil müdahale planının oluşturulması, kofaktörlerin yönetimi ve gerektiğinde psikolojik destek gibi bileşenleri içermelidir (2).

Hastalar, ebeveynler ve bakım verenler için eğitim, alerjinin yönetimi ve ağır reaksiyonların önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir. LTP alerjisinde sorumlu besin, ısıl işlem görmüş ya da endüstriyel olarak işlenmiş olsa bile tam olarak kaçınılmalıdır. Daha önce iyi tolere edilmiş olmasına karşın deri prik testi pozitif bulunan besinler, egzersiz, NSAİİ ve alkol gibi kofaktörlerden kaçınılarak ve mümkünse kabukları dikkatle soyularak sınırlı miktarda tüketilebilir. Buna karşılık, daha önce hafif de olsa klinik reaksiyon yapmış besinler azaltılmalı ya da tamamen diyet dışı bırakılmalıdır. Testleri negatif olan besinler ise düşük reaksiyon olasılığı nedeniyle görece güvenle tüketilebilmektedir (3).

LTP alerjisinde hafif reaksiyonların tedavisinde sedasyon yapmayan antihistaminikler önerilir. Ancak anafilaksi öyküsü olmasa bile, alınan alerjen dozu, kofaktörlerin varlığı, tetikleyici besin sayısı, çapraz reaksiyonlar ve zaman içinde yeni duyarlanma gelişebilmesi gibi değişkenler nedeniyle gelecekteki ağır reaksiyon riski öngörülemez. Bu nedenle, LTP alerjisi tanısı alan tüm hastalarda bireysel risk değerlendirmesi yapılmalı ve sistemik reaksiyon öyküsü bulunmasa dahi adrenalin oto-enjektörü gereksinimi göz önünde bulundurulmalıdır (2).

Son yıllarda özellikle şeftalinin ana LTP'si olan Pru p 3'e yönelik immünoterapi protokolleri, şeftali ve diğer LTP içeren besinlere (örneğin kuruyemişler/fıstık) karşı klinik toleransı artırmada umut verici ve görece güvenli bir seçenek olarak görünmektedir. Farklı çalışmalarda yüksek oranlarda negatif oral besin yükleme testi sonuçları ve yaşam kalitesinde belirgin iyileşme bildirilmiştir. Bununla birlikte, tedavi sonlandırıldıktan sonraki uzun dönem kalıcılık ve kofaktörlere karşı koruyuculuk henüz net değildir (4).

Ağır reaksiyon olasılığı, tetikleyicilerin çoğu zaman kofaktörlerle birlikte semptom oluşturmaları ve klinik seyirdeki öngörülemezlik nedeniyle, LTP alerjisinde pragmatik ve bireye özgü tıbbi-diyet yaklaşımı hayati önem taşır. Bu kişiselleştirilmiş yönetim hem ciddi reaksiyon riskinin azaltılması hem de gereksiz ve yaşam kalitesini düşüren kısıtlamaların önlenmesi açısından temel bir hedef olmalıdır.

Atopik Dermatitte Proaktif Tedaviyi Nasıl Yapalım?

Topikal kalsinörin inhibitörleri ile yapılması

Dr. Duygu Erge

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Çocuk Alerji ve İmmunoloji Bilim Dalı, Aydın

Topikal kortikosteroidler (TKS) AD tedavisinde kullanılan 1. basamak ilaçlardır. TKS'lerin potensine göre değişen lokal ve sistemik yan etkileri mevcuttur. Tüm dünyada %21-97,5 oranında görülen TKS fobisi de tedavi uyumunu bozan en önemli sorunlardan birisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Topikal kalsinörin inhibitörleri (TKI) TKS'lere alternatif olarak kullanılan en önemli topikal antiinflamatuvar ilaçlardır. Pek çok rehberde baş, yüz, boyun, aksilla, inguinal katlantı ve genital bölge gibi hassas bölgeler için TKI'leri 1. basamak tedavi olarak yer almaktadır (1,2). Randomize kontrollü 12 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanaliz ve sistemik derlemede TKI kullanan 3492 ve TKS kullanan 3462 çocuk ve erişkin AD'li hasta karşılaştırılmış ve iki ilacın da benzer oranda dermatitte düzelme sağladığı, tedavi başarılarının benzer olduğu gösterilmiştir (3). Yakın dönemde yapılan diğer bir metaanalizde de TKI'lerinin 2. basamak değil de alternatif tedavi olması gerektiği, özellikle hassas bölgelerde 1. basamak tedavi olarak yer alması gerektiği ifade edilmiştir (4).

TKI'leri T hücre aktivasyonunu baskılar, T hücreleri ve mast hücrelerinden proinflamatuvar sitokin yapımını inhibe eder. Derideki TRPV1 nöronları üzerindeki spesifik etkisine bağlı kaşıntıyı giderir. Kaşıntı üzerine etkisi TKS'lerden daha fazladır (5,6). Deri atrofisi ve potent TKS'lere ait komplikasyonlar TKI'leri ile görülmez. Ancak ilk günlerde uygulama yerinde yanma, batma gibi lokal yan etkiler sık olarak görülür. İlacın soğutulması ile bu yan etkiler azaltılabilir (1). Takrolimus daha çok orta ve ağır AD'te, pimekrolimus ise hafif AD'te tercih edilir. Takrolimusun %0.03'lük formu 2 yaştan itibaren, %0.1'lik formu ise 16 yaştan itibaren kullanılabilir. Takrolimusun monoterapi olarak uzun dönem (4 yıl) kullanımı güvenli bulunmuştur. Pimekrolimus ise 3 aydan itibaren kullanılabilir ve uzun dönem (5 yıl) kullanımının güvenli olduğu saptanmıştır (7). Sistemik takrolimus sonrası kanser riskinde artış olması nedeni ile teorik olarak lenfoma ve melanom dışı deri kanseri riski düşünülerek 2006'da TKI'leri için kara kutu uyarısı yapılmıştır. Yakın dönemde yapılan bir metaanaliz ve sistemik derlemede 3.4 milyon hasta ort 11 ay takip edilmiş ve TKI ile kanser riski kontrolden farklı bulunmamıştır (8).

AD'te topikal antiinflamatuvar tedavinin lezyonlu deriye lezyonlar tamamen düzelinceye kadar uygulanmasına reaktif tedavi denilmektedir. Lezyonlar tamamen düzeldikten sonra sık relaps görülen bölgelere düşük doz antiinflamatuvar tedavinin haftada iki kere nemlendirici ile birlikte

uzun süre uygulanmasına ise proaktif tedavi denir. Proaktif tedavi relapsa kadar geçen sürede uzamaya, remisyonun sağlanmasına ve alevlenmenin önlenmesine yardımcı olur (9). Proaktif tedavi özellikle orta ve ağır AD’te uygulanır (10). AD’li hastaların sağlam gözüken ciltlerinde de mikroinflamasyon devam etmektedir. Proaktif tedavi ile mikroinflamasyonun kontrol altına alınarak alevlenmenin önlenmesi amaçlanır (11). Deri bariyer bozukluğunun proaktif tedavi ile günlük antiinflamatuvar kullanımına göre daha az olduğu gösterilmiştir. Proaktif tedavi TCI’leri ile yapılırsa da TKS’lere göre bariyer bozukluğunun daha az olduğu bildirilmektedir. Proaktif tedavinin her 3-4 günde bir yapılması önerilir. Ardışık iki gün şeklinde (örn hafta sonu) kullanım kanıtı yoktur (9,12). Yakın dönemde yapılan bir sistematik derleme ve metaanalizde 219 RKÇ ve AD’li 43.123 hasta değerlendirilmiştir. Pimekrolimus, takrolimus ve orta potent TKS’ler proaktif tedavide en etkili ilaçlar olarak saptanmıştır (13). Amerikan Alerji Akademisi sık alevlenen yerlere TCI veya orta potent TCS ile proaktif tedaviyi önermektedir (14). Avrupa Dermatoloji ve Veneroloji Akademisi proaktif tedavide topikal takrolimus veya sınıf 2-3 TKS kullanılmasını önermiştir (15). EuroGuiDerm Avrupa Rehberinde proaktif tedavi için takrolimusun uygun olduğu ancak pimekrolimusun uygun olmadığı belirtilmiştir (16). Bu yıl yayınlanan Japon rehberinde proaktif tedavinin aralıklı takrolimus ve TKS ile yapılması önerilmiştir (17). Kanada rehberi de proaktif tedavide TKI’lerinden takrolimusun uygun olduğunu belirtmiştir. Ülkemizde yakın zamanda yayınlanan Atopik Dermatit Tanı ve Tedavi Ulusal Rehberinde de proaktif tedavide sık relaps olan vücut bölgelerine haftada iki kez TKS veya takrolimus pomad uygulanması önerilmiştir. Ancak proaktif tedavide tercih edilmesi gereken öncelikli ilaç, kullanım süresi, takip ve yan etkiler konularında hâlen yanıtlanmamış sorular olduğu rehberde de bildirilmiştir (18)..

Kaynaklar:

1. Butala S, Paller AS. Optimizing topical management of atopic dermatitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2022;128(5):488-504.
2. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020;34(12):2717-2744.
3. Broeders JA, Ahmed Ali U, Fischer G: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: a 15-year experience. J Am Acad Dermatol. 2016; 75:410-419.
4. Luger T, Chu CY, Elgendy A, et al. Pimecrolimus 1% cream for mild-to-moderate atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis with a focus on children and sensitive skin areas. Eur J Dermatol 2023;33(5):474-486.
5. Goh MS, Yun JS, Su JC. Management of atopic dermatitis: a narrative review. Med J Aust 2022;216(11):587-593.
6. Sher LG, Chang J, Patel IB. Relieving the pruritus of atopic dermatitis: a meta-analysis. Acta Derm Venereol 2012;92(5):455-61.

7. Frølund AS, Thyssen JP, Deleuran M. Appraisal of Proactive Topical Therapy in Atopic Dermatitis: Pros and Cons. *Am J Clin Dermatol* 2021;22(6):775-783.
8. Devasenapathy N, Chu A, Wong M, et al. Cancer risk with topical calcineurin inhibitors, pimecrolimus and tacrolimus, for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health* 2023;7(1):13-25.
9. Wollenberg A, Ehmann LM. Long term treatment concepts and proactive therapy for atopic eczema. *Ann Dermatol* 2012;24(3):253-60.
10. Gooderham MJ, Lynde C, Papp KA. Canadian Consensus Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis with Topical Therapies *Dermatol Ther (Heidelb)* 2025;15(6):1467-1485.
11. Wollenberg A, Fölster-Holst R, Aroman MS, et al. Effects of a protein-free oat plantlet extract on microinflammation and skin barrier function in atopic dermatitis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32 Suppl 1:1-15.
12. Wollenberg A, Ehmann LM. Long term treatment concepts and proactive therapy for atopic eczema. *Ann Dermatol.*2012;24(3):253-60.
13. Chu DK, Chu AWL, Rayner DG. Topical treatments for atopic dermatitis (eczema): Systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *J Allergy Clin Immunol* 2023;152(6):1493-1519.
14. AAAAI/ACAAI JTF Atopic Dermatitis Guideline Panel. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendations. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2024;132(3):274-312.
15. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(12):2717-2744
16. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(11):1904-1926.
17. Saeki H, Ohya Y, Arakawa H, et al. English version of clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2024. *J Dermatol.* 2025;52(2):e70-e142.
18. Atopik Dermatit Tanı ve Tedavi Ulusal Rehberi 2025, Ed. Can D, Uysal P, Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği. www.aid.org.tr

Erişkinde Astımın Ayırıcı Tanısı

Dr. Ebru Özdemir

Manisa Şehir Hastanesi, Erişkin Allerji ve İmmünoloji

Ayrıntılı öykü ve fizik muayene ile solunum fonksiyon testindeki değişken hava yolu obstrüksiyonu astım tanısının koyulmasını sağlar. Ayırıcı tanıda 40 yaş üstündeki hastalarda dikkat edilmesi gereken hastalıklar arasında KOAH, bronşektazi, kalp yetmezliği, parankimal akciğer hastalığı, pulmoneremboli, hava yoluna bası, vokal kord disfonksiyonu, hiperventilasyon mevcuttur. KOAH; tam reverzibl olmayan, genellikle ilerleyici ve akciğerin iritan partikül ve gazlara anormal inflamatuvar cevabı ile seyreden hava yolu hastalığıdır. Yakınmaların tekrarlayıcı değil ilerleyici karakterde olması, belirgin sigara öyküsünün olması, atopi öyküsünün yokluğu, geç başlangıçlı olması ve hava yolu darlığının tam olarak geri dönüşümlü olmaması ile astımdan ayrılır. Sigara içen astımlı hastalarda persistan hava akımı kısıtlanması gelişebileceği gibi; KOAH'ta da, FEV₁ değerinde anlamlı reverzibilite (>%12 ve > 200 ml) tespit edilebilir. Bazı hastalarda astım ve KOAH birlikte de bulunabilir. Bronşektazide prodüktif öksürük, sık enfeksiyon öyküsü olabilir ve HRCT ; kalp yetmezliğinde egzersiz dispnesi, noktürnal dispne, raller tespit edilebilir ve EKO/BNP ; parankimal akciğer hastalığında egzersiz dispnesi, kuru öksürük, çomak parmak görülebilir ve akciğer difüzyon testi/HRCT; pulmonerembolide semptomlar ani başlangıç gösterip, göğüs ağrısı eşlik edebilir ve toraks anjio BT; havayoluna basıda bronkodilatöre yanıtsız dispne, lokalize ronküs saptanabilir ve BT/bronkoskopi; vokal kord disfonksiyonunda nefes darlığı, stridor gelişebilir ve laringoskopi; hiperventilasyonda baş dönmesi, iç çekmeli solunum, parestezi gelişebilir ve psikiyatri konsültasyonu ayırıcı tanıda yardımcı olur. Kırk yaş altındaki hastalarda ise ÜSY öksürük sendromu, yabancı cisim aspirasyonu, bronşektazi, kistik fibrozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, konjenital kalp hastalığı, vokal kord disfonksiyonu ve hiperventilasyon ayırıcı tanıda düşünülmelidir. ÜSY öksürük sendromunda üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra görülen hava yolu aşırı duyarlılığı öksürüğe neden olabilir. Öncesinde enfeksiyon öyküsünün olması ve genellikle 3 aydan uzun sürmemesi ile astımdan ayrılır. Öksürükle seyreden astım türü ile tekrarlayıcı öksürük görülen; kronik sinüzit, postnazal akıntı, gastroözofageal reflü, ACE inhibitörü kullanımı karışabilir. Bu hastalarda da dikkatli bir öykü, SFT, PEF takibi, reverzibilite testleri ile ayırıcı tanı yapılır (1).

Astım tanısının doğruluğu gereksiz tedavi veya aşırı tedaviden kaçınmak ve diğer önemli tanıları kaçırmamak açısından önemlidir. Son 5 yıl içinde astım tanısı konmuş yetişkinlerde, inhale kortikosteroid içeren tedavinin kademeli olarak kesilmesi ve 12 aylık tekrarlayan testler sonucunda, hastaların üçte birinde astım tanısı doğrulanamamıştır (2). Başlangıçta akciğer fonksiyon testi yapılmamış olan hastalarda astım tanısının doğrulanma olasılığı daha düşük saptanmıştır. Bazı hastalarda (%2) ise ciddi kardiyorespiratuar durumların astım olarak yanlış tanı aldığı tespit edilmiştir (2). Kanada'da yapılan bir çalışmada, tanı almamış astım hastalarının, astımı olmayanlara kıyasla sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin daha düşük olduğu ve plansız sağlık hizmeti başvurularının daha fazla olduğu, tanı almış astım hastalarına ise benzer olduğu bulunmuştur (3).

Kaynaklar

1. Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020 Güncellemesi
2. Gupta S, Lemièr C, Field SK, McIvor RA, Hernandez P, Mayers I, Mulpuru S, Alvarez GG, Pakhale S, Mallick R, Boulet LP; Canadian Respiratory Research Network. Reevaluation of Diagnosis in Adults With Physician-Diagnosed Asthma. JAMA. 2017 Jan 17;317(3):269-279. doi: 10.1001/jama.2016.19627. PMID: 28114551
3. Gerstein E, Bierbrier J, Whitmore GA, Vandemheen KL, Bergeron C, Boulet LP, Cote A, Field SK, Penz E, McIvor RA, Lemièr C, Gupta S, Hernandez P, Mayers I, Bhutani M, Loughheed MD, Licskai CJ, Azher T, Ezer N, Ainslie M, Alvarez GG, Mulpuru S, Aaron SD. Impact of Undiagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma on Symptoms, Quality of Life, Healthcare Use, and Work Productivity. Am J Respir Crit Care Med. 2023 Dec 15;208(12):1271-1282. doi: 10.1164/rccm.202307-1264OC. PMID: 37792953.

Kronik Spontan Ürtiker Rehberindeki Yenilikler Dr. Emek Kocatürk Göncü

Kronik spontan ürtiker (KSÜ) yönetimi, hızla gelişen bilimsel veriler ve yeni tedavi seçenekleri doğrultusunda önemli bir dönüşüm geçirmektedir. 2025 Uluslararası Ürtiker Kılavuzu, kapsamlı metodolojik inceleme, güncellenen kanıtlar ve geniş katılımlı uzman konsensüsü ile oluşturulmuş olup, klinisyenlere hem tanıda hem de tedavide daha kişiselleştirilmiş bir yaklaşım sunmaktadır.

Bu sunumda, güncel kılavuzun temel değişiklikleri aktarılacaktır. Tanısal bölümde KSÜ'nün diğer nedenlerden ayrımı, indüklenabilir ürtiker alt tiplerinin değerlendirilmesi ve otoimmün ürtiker göstergelerinin daha sistematik araştırılması vurgulanmaktadır. Hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi ve kontrolünün her vizitte UCT/AECT gibi hasta raporlu ölçümlerle değerlendirilmesi önerilmektedir.

Tedavi algoritmasında ikinci jenerasyon antihistaminlerin basamaklı kullanımı korunmakla birlikte, antihistamine yanıtız olgularda seçenekler belirgin şekilde genişlemiştir. Omalizumaba ek olarak **dupilumab** ve **remibrutinib** yeni kanıtlarla desteklenen alternatifler olarak kılavuza girmiştir. Bu ajanlar özellikle zorlu, uzun seyirli ve otoimmün özellik gösteren hastalarda önemli beklentiler yaratmaktadır. Sisteminize göre kişiye özel tedavi, komorbiditelerin yönetimi ve alevlenme tetikleyicilerinin ele alınması da tedavinin temel unsurları olarak ön plana çıkmaktadır.

Bu sunumda, güncel kılavuzun klinisyene pratik etkileri ve gerçek yaşam uygulamalarına yönelik öneriler detaylandırılacaktır.

Eyvah Adrenalin İnfüzyonu Gerekli!
Nasıl Hazırlamalıyım?
Olgu Sunumları
Dr. Emircan ERECAN

Olgu 1:

28 yaşında erkek hasta, Aydın dağlarında çobanlık yapıyor ve kırsalda yaşıyor. Evli ve 2 çocuk sahibi. Bilinen tanı bir hastalığı bulunmuyor. Sigara, alkol, madde kullanım öyküsü yok. Acil servise boğazda ve dilde şişme, kollarda ve bacaklarda kaşıntı, yaygın kızarıklık ve nefes darlığı şikayetleri ile başvuruyor. Alınan anamnezinde kırsal ve yüksek bir bölgede hayvanlarını güderken birden fazla arı tarafından ağız içi dahil, bel ve koldan sokulma sonrası fenalık hissi, yaygın kaşıntı, yutma ve solunum güçlüğü yaşadığını ifade ediyor. Bulunduğu bölgedeki köylüler tarafından 112 aranarak haber verilmiş. Ardından hasta helikopter ambulans ile şehir merkezine getirilmiş. Ambulans sevk kağıdındaki tanısı anafilaksi olarak yazılan hastaya sevk sırasında; prednizolon 40 mg intravenöz, feniramin ampul intravenöz ve 500 cc serum izotonik intravenöz olarak yapılmış. Arı sokması sonrası hastaneye ulaşımı yaklaşık 40 dk süren hastanın geliş vitallerinin TA: 90/60 mmHg, nabız: 100 atım/dk, SPO2: 85 % olduğu görüldü. Fizik Muayenesinde; baş-boyun sisteminde: dilde şişlik ve larenks ödemi, solunum sistemi muayenesinde: her iki akciğerde yaygın ronküs ve cilt muayenesinde: yaygın ürtiker olduğu görüldü. Acil serviste: intravenöz bolus serum fizyolojik 2000 cc yapıldığı, 15'er dakika ara ile toplam 3 kez 0,5 mg adrenalin ampul intramusküler uygulandığı görüldü. Tedavi sonrasında hastanın vitallerinin halen TA: 90/70 mmHg, nabız: 120 atım/dk, SPO2: 83 % lerde seyrettiğinin görülmesi üzerine hastaya kliniğimizden konsültasyon istendi. Önerilerimiz alınarak adrenalin infüzyonu başlanması, mönitörizasyon ve anesteziyoloji reanimasyon konsültasyonu ve triptaz çalışılması amacıyla sarı tüpe kan alındı. ARS yoğun bakımında 48 saat süreyle yatışı yapılan hastaya adrenalin infüzyon tedavisi, steroid ve antihistaminik tedavi kontrollü olarak verildikten sonra 24 saat servis takibi ardından alerji immünoloji poliklinik kontrolü önerisi ile şifa ile taburcu edildi.

Olgu 2:

59 yaşında kadın hasta, ev hanımı ve Aydın'da yaşıyor. Evli ve 3 çocuk sahibi hastamızın anamnezinde katarakt için fakoemülsiyon cerrahisi yapılıyor. Laringeal maske hava yolu (LMA) yerleştirilmiş ve uyutulmuş. Uyandırma için cerrahi örtüler açıldığında gövdesinde yaygın eritematöz lezyonlar görülmüş. Hastanın TA: 55/30 mmHg, nabız: 45 at/dk olarak ölçülmüş. Ardışık olarak adrenalin 0,5 mg ve atropin 0,5 mg 2 kez enjekte ediliyor. Dirençli hipotansiyon ve bradikardi ve O2 saturasyonunda düşüş devamlılık arz etmesi üzerine anafilaktik şok olarak değerlendirilip, endotrakeal entübasyon yapılıyor. Adrenalin infüzyonu, deksametazon, feniramin, dopamin, sıvı yüklemesi, arteriyel ve santral venöz kateterizasyon uygulanan hastanın 90 dakika sonunda bilinci açılıyor ve hemodinamisi stabilleşen hasta anestezi reanimasyon yoğun bakım ünitesine transfer ediliyor. Ameliyat sonrasında cerrahi ekipten öğrenildiği kadarıyla profilaktik olarak intrakameral sefuroksim enjeksiyonu uygulanmış. 6 saat sonra ekstübe edilen hasta, göz hastalıkları servisine devredilmiş ve taburculuğunda Alerji-İmmünoloji polikliniğine yönlendirilmiş.

Alerjik Hastalıklar ve Kodlamayan RNA'lar

Dr. Esra Birben

Hacettepe Üniversitesi Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji ABD

Ökaryotik genomda DNA'nın yaklaşık %90'ı transkribe edilirken bu transkriptlerden sadece %2'sinin protein kodladığı tespit edilmiştir. Geri kalan büyük kısmı kodlamayan RNA'lar oluşturmaktadır (1). Bilinen proteinlerin %10 ila %15'inin hastalıkta rol oynadığını ve bu fraksiyonun yalnızca %3,5'inin şu anda ilaçla tedavi edildiği tahmin edilmektedir. Sayısal olarak, FDA onaylı ilaçlar 700 ila 900 proteini hedef alıyor. Başka bir deyişle, insan genomunun yalnızca %0,05'i mevcut ilaçlar tarafından hedeflenebiliyor.

Kodlamayan RNA'lar, protein kodlamayan ancak gen ekspresyonu ve genetik düzenleme gibi süreçlerde rol oynayan RNA molekülleridir (2). ncRNA, gen ekspresyonunu hem transkripsiyonel hem de translasyonel seviyelerde düzenlediğinden, ilaç gibi davranmak üzere hedeflenebilir. Üstelik RNA molekülleri küçük ve büyük molekülleri bağlayabilen yapılara katlanır. Böylece RNA hem bir ilaç hem de ilaç hedefi olabilir. Bu yüzden ilaç endüstrisinin yeni gözdesi ncRNAlardır.

Son yıllarda epigenetik mekanizmalar arasında yer alan kodlamayan RNA'ların alerjik hastalıklardaki düzenleyici rolleri dikkat çekmektedir. Kodlamayan RNA'lar fonksiyonlarına göre 2 sınıfa ayrılır. Bunlar housekeeping kodlamayan RNA'lar ve düzenleyici kodlamayan RNA'lardır (3). Düzenleyici ncRNAlar ise temelde uzun ve kısa kodlamayan RNA olmak üzere 2 ana sınıfa ayrılırlar.

MikroRNA'lar (miRNA), mRNA'ları hedef alarak transkripsiyon sonrası gen ekspresyonunu düzenleyen 19-25 nükleotidlik tek iplikli RNA molekülleridir. miRNA'ların hedef mRNA'ların 3' UTR bölgelerine ya da 5' UTR gibi kodlama yapmayan bölgelerine spesifik olarak bağlanarak gen ekspresyonunu modüle ettiği gösterilmiştir.

Örneğin, çalışmalar Toll benzeri reseptör 4 (TLR4) sinyallemede de rol oynadığı bilinen let-7 miRNA'larının proinflatuar bir rol oynayabileceğini göstermiştir; çünkü let-7 miRNA'sının inhibisyonu, in vivo modellerde Th2 sitokin üretimini, akciğere eozinofil toplanmasını ve hava yolu hiperaktivitesini baskılamıştır (4). Ayrıca, özellikle ev tozu akarlarının tetiklediği alerjik hava yollarında miR-145, miR-21 ve let-7b seviyelerinde önemli ölçüde artış bildirilmiştir. Çalışmalar ayrıca miR-146 miRNA'larının (miR-146a ve miR-146b) ve miR-223'ün astım ve diğer alerjik hastalıklarda yukarı regüle edildiğini göstermiştir (5-6). Th1/Th2 dengesinin düzenlenmesinde miR-155, miR-21, miR-29 ve miR-375 gibi karmaşık bir miRNA ağı rol oynamaktadır (7). Anne karnında tütün dumanına maruz kalmanın, annede ve göbek kordonu kanında miR-223 ekspresyonunda değişikliklerle, Treg'lerde azalma ve astım gelişimiyle de ilişkili olduğu görülmüştür (8). Solunum yolu ile partikül maddeye maruz (PM) kalmanın, çocukların serumunda miR-155 ekspresyonunun seviyelerinde artış ile ilişkili olduğu görülmüştür (9). Özellikle miR146 ve miR155'in doğal bağışıklıkta ve kronik inflamasyonda rol oynayan çeşitli yolları düzenleyen anahtar miRNAlar olduğu gösterilmiş. miR-155, monositler, makrofajlar, aktive edilmiş B hücreleri, T hücreleri gibi çok çeşitli hücrelerde eksprese edilen, en bol bulunan pro-inflatuar miRNA'lardan biri olarak kabul edilir ve pro-inflatuar sitokin, TNF'nin translasyonu ile ilişkilidir. miR-155 sıklıkla LPS tarafından indüklenir ve antiinflatuar sitokin IL-10'un miR-155 ekspresyonunu aşağı regüle ettiği bilinmektedir. miR-155 nakavt farelerin, B ve T hücresi aktivasyonundaki kusurlar nedeniyle Salmonella

enfeksiyonuna karşı bozulmuş bir bağışıklık tepkisine sahip olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışma, miR-155 nakavt farelerin, B hücresi germinal merkezlerinin sayısında önemli bir azalma gösterdiğini, oysa miR-155 aşırı ekspresyonlu farelerin, B hücresi germinal merkezlerinin sayısında artış gösterdiğini bulunmuştur.

Alerjik rinit hastalarında miR-155 ve IL-33 seviyelerinde artış gösterilmiştir. IL-33 intranasal uygulanarak oluşturulan fare modelinde patolojik fenotip gelişimi ve miR-155 intranasal uygulanması ile patolojinin daha ilerlediği bildirilmiştir. Antagomir miR-155 uygulanması ile patolojide düzelme gözlenmiştir (10). miR-223 ve miR-21 hasta ve sağlıklı bireylerin plazma örneklerinde bakıldığında, hasta plazmalarında yüksek seviyede bulunmuştur (11).

miRNA lar hücrelerde çeşitli sinyal yolaklarını etkileyebiliyorlar. miR-27b SMAD 2-3 sinyal yolağında, miR-206 mTOR sinyal yolağında, miR-106b TLR 3-4 sinyal iletiminde, miR-203 IL-5 sinyal iletimini ve miR-23b EGFR1 sinyal yolaklarını etki etmektedir (12) Ovalbumin ile oluşturulan fare astım modelinde miR-410 ifadesinde azalma görülüyor ve intranasal uygulanan miR-410 ile immün hücre infiltrasyonunda azalma, IL-4, ve IL-13 ifadelerinde azalma gözleniyor (13). miR-21 IL-12 gen ifadesini baskılayarak, Th1 yanıtını inhibe ederek, Th2 efektör duruma geçer ve Th2 sitokinleri salgılanarak astım patolojisi oluşur. Oluşturulan fare modelinde antimir-21 intranasal uygulanması ile inflamasyonda azalma oluyor (14). miR-21 inhibisyonu TGF beta1 ifadesini azaltıyor. Tüm bu fonksiyonları göz önünde bulundurulduğunda miRNA ların hastalık biyobelirteci veya terapötik kullanımına yönelik çalışmalar artmış bulunmaktadır.

LncRNA'lar, 200 nükleotidden daha uzun ve kodlama potansiyeli olmayan RNAlardır. mRNA'lar gibi RNA polimeraz II (Pol II) tarafından transkribe edilirler ve Cap ucu, poli A kuyruğu ve ekzon-ekzon bağlantı bölgeleri mevcuttur. İnsan genomu tarafından kodlanan 15,000 farklı lncRNA tanımlanmıştır. Lnc RNA'lar hem stoplazmada hem de çekirdekte bulunurlar. Çekirdekte bulunan lnc-RNA'lar kromatin modifiye edici proteinlere ve DNA bölgelerine bağlanarak sinyal bağlantılarını oluşturabilirler. Ayrıca, lncRNA'ların, gen ekspresyonunu aktifleştirmek veya baskılamak için belirli genomik lokuslara kromatin değiştirici enzimleri getirdikleri gösterilmiştir. LncRNA'ların sitoplazmada da birçok işlevi vardır; mRNA stabilitesini modüle edebilir, veya hedef mRNA'ların translasyonunu düzenleyebilirler. Ayrıca lncRNA'lar hedef mRNA ile miRNA arasında sünger görevi görüp miRNA'nın hedef mRNA'ya bağlanmasını engelleyerek transkripsiyon sonrası düzenlemeyi ortadan kaldırır.

Uyarılabilir immün yanıtın elemanları T ve B lenfositlerdir. Lenfositlerin çok sayıda lncRNA ifade ettiğini ve bu lncRNA'ların hücrelerin gelişimi, farklılaşması ve aktivasyonu üzerinde önemli bir rol oynadığını gösteren kanıtlar vardır. Örneğin T hücreleri dinlenmedeyken lncRNA ailesi üyelerinden biri olan NEAT sitolazmada bulunur. NEAT fosforile olup çekirdeğe geçince T hücreleri aktive olur (15).

Makrofaj Polarizasyonunda lncRNA'ların Rolü: LncRNA Mirt2, TRAF6'nın Lys63 (K63) übikütinasyonunu inhibe ederek makrofajların M2 polarizasyonunu destekler (16). LncRNA NEAT1, miR-125a-5p'ye bağlanarak TRAF6 ve TAK1'in ekspresyonunu artırır, sonuçta makrofajların M1 polarizasyonuna yol açar (17). LncRNA IGHCy1'in aşırı ekspresyonu, miR-6891-3p/TLR4 eksenini düzenleyerek NF-κB sinyal yolunun aktivasyonunu teşvik eder, böylece makrofajların TLR4 aracılı inflamatuvar tepkisini

şiddetlendirir (18). LncRNA HIX003209, miR-6089'u hedefleyerek makrofajlarda TLR4 ekspresyonunu ve NF- κ B'nin aktivasyonunu teşvik eder (19)

LncRNA'ların Dendritik Hücreler Üzerindeki Düzenleyici Etkileri: MiR-let-7i, E2F1'i bağlayarak lncRNA NEAT1'in ekspresyonunu düzenler ve aşağı regüle edilmiş lncRNA NEAT1, miR-3076-3p/NLRP3 eksenini yoluyla DC'lerin daha toleranslı bir fenotipe polarizasyonunu destekler (20). LncRNA MALAT1, DC'lerin sitoplazmasında miR-155'i hedefleyerek DC-SIGN ve IL-10'u teşvik eder, böylece tolerojenik DC'lerin oluşumunu düzenler (21). LncRNA MALAT1'in aşırı ekspresyonu, miR-155-5p/NFIA eksenini düzenleyerek DC olgunlaşmasını inhibe eder (22).

Endotel Hücre Enflamasyonunda lncRNA'ların Rolü: lncRNA H19'un aşağı regülasyonu miR-let-7/periostini hedef alarak HUVEC'lerde inflamasyonu ve apoptozu inhibe eder (23). LncRNA OIP5-AS1'in knockdown edilmesi, miR-98-5p/TLR4/NF- κ B yolunu düzenleyerek endotel hücre inflamasyonunu hafifletir (24). LncRNA MALAT1, miR-590/STAT3 eksenini düzenleyerek endotel hücrelerinin inflamatuvar yanıtını destekler. Melatonin, aterosklerozda lncRNA MEG3/miR-223/NLRP3 eksenini yoluyla endotel hücre apoptozunu önler (25).

LncRNA'ların ifadeleri ile alerjik hastalıklar arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır, ama oldukça azdır. Örneğin lncTCF7 ifadesi astım olan hastalarda daha yüksektir (26). 192 kişinin (96'sı alerjik rinitli hasta ve 96'sı kontrol) katıldığı bir çalışmada nazal mukozalarından örnek alınmış ve alerjik rinitli hastalarda, kontrollerle kıyaslandığında lncRNA ANRIL ifade seviyesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (27). MALAT1, NEAT1 ve GATA3-AS1 bu çalışmalarda öne çıkan lncRNAlar arasında yer almaktadır.

MALAT1 ve Alerjik Hastalıklar

MALAT1, küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde metastaz ile ilişkili olduğu bilinen bir intergenik lncRNA'dır (28). T yardımcı hücre farklılaşması ve işlevindeki temel rolü nedeni ile MALAT1 bağışıklık yanıtında önemli rollere sahiptir (29). MALAT1 doğuştan gelen bağışıklık tepkisini düzenler (30). Aktive edilen makrofajların, yaralanma onarımına ve fibroze, alerjik reaksiyona, anjiyogeneze ve tümör ilerlemesine önemli katkıda bulunduğu bilinmektedir. lncRNA MALAT1 ifadesi, farklı şekilde aktive edilen makrofajlarda belirgin bir şekilde düzenlenmektedir (31).

MALAT1 ve GATA3 AR hastalarında ve farelerde yukarı düzenlenmiş, miR-422a ise aşağı düzenlenmektedir. MALAT1, miR-422a/NUP155 eksenini düzenleyerek ILC2 hücrelerinde Th2 sitokinlerinin salgılanmasını arttırmaktadır ve bu da AR ilerlemesine katkıda bulunduğunu göstermektedir.

NEAT 1 ve Alerjik Hastalıklar

Astımlı çocukların periferik kan CD4⁺ T hücrelerinde lncRNA-NEAT1 ve GATA3'ün önemli ölçüde yüksek seviyeleri bulunmuştur (32). LncRNA-NEAT1 veya GATA3'ün baskılanması ile Th2 ile ilişkili sitokinlerin (IL4, IL-5 ve IL-13 gibi) ve T hücresi proliferasyonunun belirgin şekilde azaldığı gösterilmiş ve bu sayede astımla ilişkili hava yolu iltihabı kontrol altına alınmıştır. lncRNA-NEAT1'in susturulması, TNF- α , IL-4 ve IL-13 seviyelerini önemli ölçüde azaltırken, IL-10 ekspresyonunu artırmış, hücre çoğalmasını engellemiş ve apoptozu teşvik etmiştir (33).

LncRNA NEAT1'in AR'li bireylerde aşırı ekspresyon gösterdiği ve hedef mikroRNA'sı miR-125a'nın, JAK-STAT sinyal yolu aracılığıyla AR ile ilişkili bağışıklık ve inflamatuvar süreçleri düzenlediği gösterilmiştir. (34). AR'li çocuklarda, dolaşımdaki lncRNA-NEAT1 ve miR-125a ekspresyonunun düzensizliği, Th2 hücreleri ve semptom şiddeti ile ilişkilendirilmiştir.

LncRNA-NEAT1, nazal epitel hücrelerinde miR-511 ile etkileşime girerek MAPK sinyal yolunu aktive etmekte, hücre farklılaşmasını, inflamasyonu ve bağışıklık tepkilerini düzenlemekte ve mukus salgılanmasını ve hücre apoptozunu doğrudan etkilemektedir (35).

GATA3-AS1 ve Allerjik Hastalıklar

GATA3-AS1, Th2 hücrelerinde eksprese edilen GATA3'e komşu olan yeni bir antisens lncRNA'dır (36). T hücre gelişimi ve farklılaşması ile ilişkili olduğu düşünülen bu lncRNA, T yardımcı 2 hücrelerinde GATA3 transkripsiyonunu düzenlediği doğrulanmıştır (37). Yapılan bir çalışmada, GATA3-AS1'nin Th2 hücrelerinde eksprese edildiği ve Th2 sitokinlerin seviyelerin arttığı görülmüştür (36). Zhu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, eozinofilik astım ve kontrol örnekleri arasında önemli ölçüde farklılık gösterdiği bulunmuştur (38). Duyarlı cilde sahip hastaların mRNA'ların ve lncRNA'ların kapsamlı bir profilini elde etmek için yapılan bir çalışmada, duyarlı cilde sahip hastalarda GATA3-AS1 ifade seviyesinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir (39). 5 hasta (Huş polenine alerjisi olan ancak ev tozu akarına alerjisi olmayan mevsimsel alerjik rinitli) ve 5 sağlıklı kontrollerden alınan PBMC'lerin rekombinat Der p 1 ve rekombinant Bet v 1 ile ayrı ayrı uyarıldığı çalışmada CD4+ hücrelerdeki GATA3-AS1 ifade seviyesinin sadece hastalardan alınan ve rekombinant Bet v 1 ile uyarılan hücrelerde arttığı görülmüştür (40). Alerjik rinitli hastalar ve sağlıklı bireyler ile alerjik rinitli fareler ve kontrol farelerinden nazal mukoza örnekleri alınıp GATA3-AS1 ifade seviyelerine bakılmıştır. GATA3-AS1 ifade seviyesi sağlıklı bireylere kıyasla, alerjik rinitli hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca GATA3-AS1 ifade seviyesi kontrol farelere kıyasla, alerjik rinitli farelerde de daha yüksek bulunmuştur (41).

ncRNA'ların alerjik hastalıkların tanı ve tedavisinde potansiyel uygulamaları vardır. Alerjik hastalıklardaki lncRNA'lar ve circRNA'lar üzerine mevcut araştırmalar henüz başlangıç aşamasında olsa da, bazı cesaret verici bulgular bildirilmiştir. ncRNA'lar, alerjik hastalıkların erken tanısında, hastalık takibinde ve prognoz değerlendirmesinde biyobelirteç olarak kullanılabilir. Çeşitli çalışmalar, alerjik hastalar ve sağlıklı bireyler arasında farklı şekilde ifade edilen ncRNA'ların hastalık tanısı için potansiyel biyobelirteçler olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, ncRNA'lar astım alerjik rinit gibi alerjik hastalıklar ile ilgili değişiklikleri ve tedavi etkilerini izlemek için kullanılabilir ve bu da kişiselleştirilmiş tedavi için bir temel sağlar. ncRNA'lar, alerjik hastalıkların tedavisi için yeni bir strateji sunar. Spesifik ncRNA'ları hedeflemek, hastalık ile ilgili hücre fonksiyonlarını ve aktivitelerini düzenlemek ve böylece inflamatuvar yanıtları ve semptomları hafifletmek için kullanılabilir.

Kaynaklar:

1. Cañas JA, Núñez R, Cruz-Amaya A, Gómez F, Torres MJ, et.al. Epigenetics in food allergy and immunomodulation. *Nutrients*, 2021; 13(12):4345.
2. Bhatti GK, Khullar N, Sidhu IS, Navik US, Reddy AP, et al. Emerging role of non-coding RNA in health and disease. *Metabolic Brain Disease*, 2021;36:1119–1134.
3. Tezza G, Mazzei F, Boner A. Epigenetics of allergy. *Early Human Development*, 2013; 89: S20–S21.
4. Jardim MJ, Dailey L, Silbajoris R, Diaz-Sanchez D. Distinct MicroRNA expression in human airway cells of asthmatic donors identifies a novel asthma-associated gene. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2012; 47: 536–542.
5. Polikepahad S, Knight JM, Naghavi AO, Oplt T, Creighton, CJ, et al. Proinflammatory role for let-7 microRNAs in experimental asthma. *J. Biol. Chem.* 2010; 285: 30139–30149.
6. Collison A, Mattes J, Plank M, Foster PS. Inhibition of house dust mite–induced allergic airways disease by antagonism of microRNA-145 is comparable to glucocorticoid treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128: 160–167.e4.
7. Lu TX, Rothenberg ME. Diagnostic, functional, and therapeutic roles of microRNA in allergic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132: 3–13.
8. Herberth G, Bauer M, Gasch M, Hinz D, Röder S, et al. Maternal and cord blood miR-223 expression associates with prenatal tobacco smoke exposure and low regulatory T-cell numbers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133: 543–550.
9. Liu Q, Wang W, Jing W. Indoor air pollution aggravates asthma in Chinese children and induces the changes in serum level of miR-155. *Int. J. Environ. Health Res.* 2019; 29: 22–30.
10. Zhu YQ, Liao B, Liu YH, Wang Z, Zhu XH, et al. MicroRNA-155 plays critical effects on Th2 factors expression and allergic inflammatory response in type-2 innate lymphoid cells in allergic rhinitis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2019; 23(10): 4097-4109.
11. Hir SH, Alizadeh Z, Mazinani M, Rad MM, Fazlollahi MR, et al. Exosomal microRNAs as biomarkers in allergic asthma. *Iran Journal of Allergy Asthma Immunology* 2021; 20(2): 160-168.
12. Kılıç A, Sharma A, Renz H. A systems immunology approach identifies the collective impact of 5 miRs Th2 inflammation *JCI Insight* 2018; 3(11): e97503.
13. Jin R, Hu S, Liu X, Guan R, Lu L, et al. Intranasal instillation of miR-410 targeting IL-4/IL-13 attenuates airway inflammation in OVA-induced asthmatic mice. *Molecular Medicine Reports* 2019; 19: 895-900.
14. Lee HY, Hur J, Kang JY, Rhee CK, Lee SY. MicroRNA-21 inhibition suppresses alveolar m2 macrophages in an ovalbumin-induced allergic asthma mice model. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2021; 13(2): 312-329.
15. Chen J, Ao L, Yang J. Long non-coding RNAs in diseases related to inflammation and immunity, *Ann. Transl. Med.* 2019; 7: 494–494.
16. Du M, Yuan L, Tan X, Huang DD, Wang XJ, et al. The LPS-inducible lncRNA Mirt2 is a negative regulator of inflammation. *Nat. Commun.* 2017; 8: 2049.
17. Wang W, Guo ZH. Downregulation of lncRNA NEAT1 ameliorates LPS-induced inflammatory responses by promoting macrophage M2 polarization via miR-125a-5p/TRAF6/TAK1 axis. *Inflammation* 2020; 43: 1548–1560.

18. Zhang P, Sun J, Liang C, Gu B, Xu Y, et al. lncRNA IGHC1 acts as a ceRNA to regulate macrophage inflammation via the miR-6891-3p/TLR4 axis in osteoarthritis. *Mediat. Inflamm.* 2020; 2020: 9743037.
19. Yan S, Wang P, Wang J, Yang J, Lu H, et al. Long non-coding RNA HIX003209 promotes inflammation by sponging miR-6089 via TLR4/NF- κ B Signaling Pathway in Rheumatoid Arthritis. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2218.
20. Zhang M, Zheng Y, Sun Y, Li S, Chen L, et al. Knockdown of NEAT1 induces tolerogenic phenotype in dendritic cells by inhibiting activation of NLRP3 inflammasome. *Theranostics* 2019; 9: 3425–3442.
21. Wu J, Zhang HL, Zheng Y, Jin XY, Liu MY, et al. The long noncoding RNA MALAT1 induces tolerogenic dendritic cells and regulatory T Cells via miR155/dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3 grabbing nonintegrin/IL10 axis. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1847.
22. Chen L, Hu LQ, Zhu X, Wang Y, Li Q, et al. MALAT1 overexpression attenuates AS by inhibiting ox-LDL-stimulated dendritic cell maturation via miR-155-5p/NFIA axis. *Cell Cycle* 2020; 19: 2472–2485.
23. Cao L, Zhang Z, Li Y, Zhao P, Chen Y. LncRNA H19/miR-let-7 axis participates in the regulation of ox-LDL-induced endothelial cell injury via targeting periostin. *Int. Immunopharmacol.* 2019; 72: 496–503.
24. Zheng Z, Zhang G, Liang X, Li T. LncRNA OIP5-AS1 facilitates ox-LDL-induced endothelial cell injury through the miR-98-5p/HMGB1 axis. *Mol. Cell. Biochem.* 2021; 476: 443–455.
25. Zhou Q, Run Q, Li CY, Xiong XY, Wu XL. LncRNA MALAT1 promotes stat3-mediated endothelial inflammation by counteracting the function of miR-590. *Cytogenet. Genome Res.* 2021; 160: 565–578.
26. Fan M, Xu J, Xiao Q, Chen F, Han X. Long non-coding RNA TCF7 contributes to the growth and migration of airway smooth muscle cells in asthma through targeting TIMMDC1/Akt axis, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019; 508: 749–755.
27. Ghafouri-Fard S, Shoorei H, Taheri M, Sanak M. Emerging role of non-coding RNAs in allergic disorders, *Biomed. Pharmacother.* 2020; 130: 110615.
28. Biswas S, Thomas AA, Chen S, Aref-Eshghi E, Feng B, et al. MALAT1: An Epigenetic Regulator of Inflammation in Diabetic Retinopathy, *Sci. Rep.* 2018; 8: 1–15.
29. Hewitson JP, West KA, James KR, Rani GF, Dey N, et al. Malat1 Suppresses Immunity to Infection through Promoting Expression of Maf and IL-10 in Th Cells, *J. Immunol.* 2020; 204: 2949–2960.
30. Hadjicharalambous MR, Lindsay MA. Long non-coding RNAs and the innate immune response, *Non-Coding RNA.* 2019; 5(2): 34.
31. Cui H, Banerjee S, Guo S, Xie N, Ge J, et al. Long noncoding RNA Malat1 regulates differential activation of macrophages and response to lung injury, *JCI Insight.* 2019; 4: e124522.
32. Yan X, Liu H, Li T. Lncrna NEAT1 Regulates Th1/Th2 in Pediatric Asthma by Targeting MicroRNA-217/GATA3. *Iran J Public Health.* 2023; 52(1): 106-117.
33. Duan XJ, Zhang X, Ding N, Zhang JY, Chen YP. LncRNA NEAT1 regulates MMP-16 by targeting miR-200a/b to aggravate inflammation in asthma. *Autoimmunity.* 2021; 54(7): 439-449.
34. Wang R, Xue S, Liu Y, Peng M, Guo B. The correlation of long non-coding RNA NEAT1 and its targets microRNA (miR)-21, miR-124, and miR-125a with disease risk,

- severity, and inflammation of allergic rhinitis. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(4): e22946.
35. Wang T, Cai W, Wu Q, Chen D, Wang P, Xu Z. Exosomal lncRNA Nuclear Paraspeckle Assembly Transcript 1 (NEAT1) contributes to the progression of allergic rhinitis via modulating microRNA-511/Nuclear Receptor Subfamily 4 Group A Member 2 (NR4A2) axis. *Bioengineered*. 2021; 12(1): 8067-8079.
36. Gibbons HR, Shaginurova G, Kim LC, Chapman N, Spurlock CF, et al. Divergent lncRNA GATA3-AS1 Regulates GATA3 Transcription in T-Helper 2 Cells, *Front. Immunol.* 2018; 9: 2512.
37. Luo X, Zhou N, Wang L, Zeng Q, Tang H. Long Noncoding RNA GATA3-AS1 promotes cell proliferation and metastasis in hepatocellular carcinoma by suppression of PTEN, CDKN1A, and TP53, *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 2019: 1389653.
38. Zhu YJ, Mao D, Gao W, Hu H. Peripheral whole blood lncRNA expression analysis in patients with eosinophilic asthma, *Med. (United States)*. 2018; 97: 1–9.
39. Yang L, Lyu L, Wu W, Lei D, Tu Y, et al. Genome-wide identification of long non-coding RNA and mRNA profiling using RNA sequencing in subjects with sensitive skin, *Oncotarget*. 2017; 8: 114894–114910.
40. Zhang H, Nestor CE, Zhao S, Lentini A, Bohle B. Profiling of human CD4+ T-cell subsets identifies the T H2-specific noncoding RNA GATA3-AS1, *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132: 1005–1008.
41. Zhu X, Wang X, Wang Y, Zhao Y. The regulatory network among CircHIPK3, LncGAS5, and miR-495 promotes Th2 differentiation in allergic rhinitis, *Cell Death Dis.* 2020; 11(4): 216.

**BESİN ALERJİSİNDE
AŞIRI İŞLENMİŞ BESİNLER
Dr. Esra Yücel**

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

Aşırı işlenmiş besinler yüksek oranda ilave şeker, tuz, doymuş yağ ve işlevsel veya teknolojik katkı maddeleri içermeleriyle karakterize, besinin ham halini neredeyse hiç ihtiva etmeyen yiyecek ve içecek olarak tüketilen gıdalardır. Küresel besin tüketiminde aşırı işlenmiş besinlerin payı geçen on yıllar boyunca giderek artmış ve bazı ülkelerde %50–70’e ulaşmıştır. Özellikle gelişmiş ülkelerde erişkin diyetindeki kaloringin yarıdan fazlası aşırı işlenmiş besinlerden alınmakta, mutfak harcamalarının büyük kısmını bu besinler oluşturmaktadır.

Besinlerin işlenmesi ve NOVA sınıflaması

Besinlerin işlenmesi aslında insanlara daha güvenli, daha uzun ömürlü besinler sağlamanın yanı sıra daha güzel görünen, daha lezzetli ürünler sağlanabilmesini amaçlayan bir dizi işlemden oluşmaktadır. Besinlerin işlenmesinde sterilizasyon, kurutma, dondurma, pastörizasyon gibi besin güvenliği ve raf ömrünü arttıracak yöntemler ile bazı mikro ve makro besin öğeleri, biyoaktif bileşenler ile içerik zenginleştirme yer almaktadır. Bunların yanı sıra düşük maliyetli, kolay ulaşılan, tüketimi arttırmak için tat ve görünümü cazip kılan, enerji içeriğini arttırırken besin değerini azaltan işlemler tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır.

Besinler işlenme özelliklerine göre belirlenen NOVA sınıflamasınca dört gruba ayrılmaktadır.

1.) İşlenmemiş/yalın işlenmiş besinler (Unprocessed or Minimally Processed Foods)

Doğal hallerine en yakın şekilde tüketiciye sunulan yıkama, doğrama, kurutma, ezme, öğütme, fırınlama, kaynatma, pastörizasyon, dondurma gibi işlemlerin uygulandığı herhangi bir kimyasal veya endüstriyel işlem görmemiş besinlerdir.

Bu gruptaki besinler sağlıklı beslenmenin temelini oluşturur. Katkı maddesi içermediklerinden besinlerin içeriklerini kontrol etmek kolaydır.

2.) İşlenmiş Mutfak Bileşenleri (Processed Culinary Ingredients)

İşlenmemiş doğal besinlerden yağ, şeker, tuz veya diğer maddeleri elde etmek amacıyla fiziksel, rafinasyon veya presleme gibi işlemlerle üretilen besin bileşenleridir. Bunlar genellikle evde yemek hazırlarken yardımcı madde, marinasyon ve pişirilmede kullanılırlar.

3.) İşlenmiş Besinler (Processed Foods)

Grup 1 besinlere Grup 2 bileşenlerin (şeker, tuz, yağ vb.) eklenerek hazırlanan konserveleme, mayalanma gibi fermantasyon işlemlerini ifade etmektedir. Bu işlem genellikle gıdanın raf ömrünü uzatmak veya lezzetini artırmak içindir.

4.) Aşırı İşlenmiş Besinler (*Ultra-Processed Foods, UPF*)

Bu grup, endüstriyel formülasyonla çoğu zaman “gerçek besin” görünümünde ama bileşim olarak doğal halinden uzak ürünleri içerir. Amaç yalnızca saklama değil; tat, doku, renk, aroma, cazibe ve hızlı tüketim özelliği kazandırmaktır. Burada besinler önce şeker, yağ, posa gibi bileşenlerine ayrılıp hidrolizasyon, hidrojenasyon ve kimyasal modifikasyonlara uğratılarak bir emülsiyon haline getirilir sonra lezzet, kıvam arttırıcı ve renk vericiler eklenerek genellikle ön kızartma işlemlerine uğrarlar.

Aşırı işlenmiş besinlerin epitel bariyeri üzerine etkileri ve besin alerjisi patofizyolojisindeki yeri

Aşırı işlenmiş besinleri sırasında yapılan işlemlerden olan hidrojenasyon trans yağ oluşumuna, yüksek ısı işlemler de besin içerisindeki şekerin yanması sonucu oluşan Maillard reaksiyonu ileri glikozilasyon son ürünlerinin (advanced glycation end products; AGE) oluşumuna neden olur. Bu ileri glikozilasyon son ürünlerinin en önemlileri karboksimetil lizin, karboksietil glisin, piralin, pentosidin ve metilglükoksaldır. Aşırı işlenmiş besinler ve endüstriyel et ürünlerinde çok yüksek düzeyde bulunan AGE, akrilamid, trans yağlar ve katkı maddelerinin barsak bariyer hasarını arttırdığı ve enflamatuvar süreçleri tetikleyebildiği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda aşırı işlenmiş besinlerin içerdiği AGE’lerin High molecular weight group box 1 (HMBG1) olarak adlandırılan nekrotik dokudan açığa çıkan bir DAMP (damage associate paterne protein) gibi davranıp doku hasarını taklit ettiği ve bu şekilde TSLP, IL25, IL33 gibi alarmin sinyalinin arttırıp, Th2 immün yanıtı agreve ettiği gösterilmiştir.

Yapılan başka bir çalışmada aşırı işlenmiş besinler içerisindeki AGE’nin zonulin ve okludin ekspresyonlarını azaltarak barsak geçirgenliğini arttırdığını göstermiştir.

Aşırı işlenmiş besinlerin içeriğinde yer alan kıvam arttırıcıların TLR4 aktivasyonu ile IL6 ve TNF α salınımını arttırarak proenflamatuvar bir mikroçevre oluşturduğu, mikrobiyal biyoçeşitliliği azalttığı bilinmektedir. Başka bir çalışmada kıvam arttırıcı pastane ürünleri, paketli dondurmalar, meşrubatlar içerisinde yaygın olarak kullanılan polisorbata 20 ve 80’in epitel bariyerini bozucu etki ile paraselüler antijen geçişinde artışa neden olduğu gösterilmiş, enflamasyon ve moleküler toksite ile ilişkili yollardaki gen ifadelerinin arttığı gösterilmiştir. Aşırı işlenmiş besinlerin mikrobiyatayı bozarak kısa zincirli yağ asitleri, bütirik asit gibi mikrobiyal metabolitleri azaltarak tolerans mekanizmasını bozduğu gösterilmiştir.

Epidemiyolojik veriler ışığında aşırı işlenmiş besinler ve besin alerjisi ilişkisi

Yapılan çalışmalarda gebelik döneminde aşırı işlenmiş besin tüketiminin fazla olmasının, bu bebeklerin 1 yaşında besin alerjisi prevalansının daha yüksek olması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

EUROPREVALL çalışması verilerine göre alerjik olmayan bebeklerin daha sağlıklı diyet skoruna sahip olduğu, ticari hazırlanan bebek maması ve ek besinlerin tüketiminin 2. yaşta artmış besin alerjisi riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Aşırı işlenmiş besinler, paketli ekmek ve hazır meyve suyu tüketimi ile özefageal eozinofilinin arttığı, eozinofilik özefajit patofizyolojisinde rol oynayabileceği gösterilmiştir.

Brezilya’da yapılan çalışmalara göre besin eliminasyonu yapması gereken 110 besin alerjili çocuk incelendiğinde bu çocukların günlük enerji ihtiyacının % 21-43’ü aşırı işlenmiş besinlerden aldığı, çoklu besin alerjisi olan çocukların çok daha yüksek miktarda aşırı işlenmiş besin tüketmekte olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak son yıllarda beslenme tarzı değişikliği ile birlikte aşırı işlenmiş besinlerin tüketimi dramatik biçimde artmıştır. Aşırı işlenmiş besinlerin obezite, metabolik sendrom ve kardiyovasküler riskle ilişkisi iyi belgelenmişken son on yılda yayınlanan klinik ve epidemiyolojik çalışmalar aşırı işlenmiş besinlere artan maruziyet ile artan besin alerjisi ve diğer alerjik hastalıklar arasında dikkat çekici bir ilişki olduğunu vurgulamaktadır.

Kaynaklar

- 1.) Gibney MJ, Forde CG, Mullally D, Gibney ER. Ultra-processed foods in human health: a critical appraisal. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(3):717-724.
- 2.) Paparo L, Coppola S, Nocerino R, et al. How dietary advanced glycation end products could facilitate the occurrence of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;153(3):742-758.
- 3.) Brichacek AL, Florkowski M, Abiona E, Frank KM. Ultra-Processed Foods: A Narrative Review of the Impact on the Human Gut Microbiome and Variations in Classification Methods. *Nutrients.* 2024;16(11):1738.
- 4.) Ogulur I, Yazici D, Pat Y, et al. Mechanisms of gut epithelial barrier impairment caused by food emulsifiers polysorbate 20 and polysorbate 80. *Allergy.* 2023;78(9):2441-2455.
- 5.) Berni Canani R, Carucci L, Coppola S, et al. Ultra-processed foods, allergy outcomes and underlying mechanisms in children: An EAACI task force report. *Pediatr Allergy Immunol.* 2024;35(9):e14231.

- 6.) Carucci L, Votto M, Licari A, Marseglia GL, Berni Canani R. Food allergy: cause or consequence of pediatric eosinophilic esophagitis? Potential implications of ultraprocessed foods in prevention and management. Front Allergy. 2023;4:1138400.
- 7.) Eussen SRBM, Wielders S, de Rooij WE, et al. Dietary composition of adult eosinophilic esophagitis patients is related to disease severity. Immun Inflamm Dis. 2024;12(3):e1206.
- 8.) Kotchetkoff ECA, Suano-Souza FI, Neri Gama de Almeida D, Barreto TLN, Mendonça RB, Sarni ROS. Ultra-processed food intake and food allergy in children and adolescents. Int J Food Sci Nutr. 2024;75(3):317-324.
- 9.) Kotchetkoff ECA, de Oliveira LCL, Sarni ROS. Elimination diet in food allergy: friend or foe?. J Pediatr (Rio J). 2024;100 Suppl 1(Suppl 1):S65-S73.

Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç alerjilerine yaklaşım

Dr. Ezgi Ulusoy Severcan

Ankara Etlik Şehir Hastanesi

Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) tüm yaşlarda en sık kullandığımız ilaç gruplarından ve antibiyotiklerle birlikte en sık hipersensitivite reaksiyonuna neden olan ajanlardır. Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlarla hipersensitivite reaksiyonları immünolojik (alerjik) ve non-immünolojik (non-alerjik) mekanizmalarla karşımıza çıkabilir. İmmünolojik mekanizmalar IgE aracılı veya T lenfosit aracılı olurken non-immünolojik mekanizma Cox-1 inhibisyonu ilişkilidir. Ayrıca reaksiyonlar erken (6 saat ve öncesi) ve geç (6 satten sonra) reaksiyon olarak ikiye ayrılmaktadır.

Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar ile hipersensitivite reaksiyonları Dünya Alerji Organizasyonunun son sınıflamasına göre altı grupta sınıflandırılmaktadır.

1. NSAİİ ile alevlenen solunum yolu hastalığı (N-ERD) astım, nazal polipin eşlik ettiği kronik rinosinüzit ve Cox-1 inhibitörlerine karşı solunum reaksiyonları klinik triadı ile karakterizedir. Mikst tipinde klasik bulgulara ek olarak deri veya solunum dışı belirtiler görülebilir.

2. NSAİİ ile alevlenen kutanöz hastalık (NECD), kronik spontan ürtiker veya tekrarlayan ürtikeri olan hastalarda NSAİİ alımıyla ürtiker/anjioödem gelişmektedir. Mikst tipinde klasik bulgulara ek olarak solunum semptomları gözlenebilir.

3. NSAİİ'nin indüklediği ürtiker/anjioödem/anafilaksi (NIUAA), Her yaş grubunda en sık görülen NSAİİ hipersensitivitesi alt grubudur. NECD'den farklı olarak bu hastaların altta yatan kronik spontan ürtikeri yoktur ve NSAİİ alımıyla ürtiker/anjioödem/anafilaksi ile karakterizedir.

NERD, NECD ve NIUAA Cox-1 inhibisyonuyla ilişkili olarak ortaya çıkmakta ve çapraz reaktivite görülmektedir bu hastalarda alternatif ilaç olarak kısmi veya selektif Cox-2 inhibitörleri ile provokasyon yapılabilir.

4. Tek NSAİİ'nin indüklediği ürtiker/anjioödem/anafilakside (SNIUAA) hastada aynı kimyasal gruptaki NSAİİ ile ürtiker/anjioödem/anafilaksi gözlenir. Bu hastalar farklı kimyasal gruptaki NSAİİ'leri tolere edebilirler. Patogenezinde IgE aracılı bir mekanizma rol almaktadır.

5. NSAİİ ile alevlenen /indüklenen gıda alerjisinde (NEFA/NIFA) NSAİİ'ler, gıda alerjenlerine bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının alevlendirici faktörü veya kofaktörü olarak rol oynayabilirler. NEFA'da alevlendirici faktörler olarak, NSAİİ'ler, tek başına alındığında yalnızca hafif aşırı duyarlılık reaksiyonu (örneğin oral alerji sendromu) oluşturan gıdalara karşı, bu gıdaları alan bireylerdeki aşırı duyarlılık reaksiyonlarını şiddetlendirebilir. NIFA'da ise NSAİİ'nin kofaktör olarak davrandığı durumda hasta normalde o gıdaya tolere edebilirken NSAİİ ile birlikte tüketildiğinde reaksiyon (ürtiker/anjioödem, anafilaksi) gözlenmektedir. Bu hastalar pozitif bulunan gıdaları içeren bir öğünden 4 saat önce ve 4 saat sonra, tüm NSAİİ'lardan kaçınılmalıdır.

6. Tek NSAİİ'ye bağlı gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonları (SNIDHRs): NSAİİ hipersensitiviteler içindeki en nadir gruptur. Makulopapuler eritem, kontakt dermatit, fils ilaç erüpsiyonu, simetrik ilaçla ilişkili intertriginöz fleksural egzantem ve ağır ilaç reaksiyonları gibi T hücre aracılı reaksiyonlar gözlenir.

ERİŞKİN ALERJİ PRATİĞİNDE PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLER: KLİNİK İPUÇLARI, TANISAL ZORLUKLAR VE GÜNCEL YÖNETİM STRATEJİLERİ

Dr. Fatih Çölkesen, Dr. Mehmet Emin Gerek

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Konya

ÖZET

Primer İmmün Yetmezlikler (PİY) veya güncel terminolojisiyle Doğuştan Bağışıklık Hataları (Inborn Errors of Immunity - IEI), geleneksel olarak enfeksiyon yatkınlığı ile karakterize edilse de, günümüzde bu hastalıkların önemli bir kısmının "İmmün Disregülasyon Sendromu" spektrumunda yer aldığı kabul edilmektedir. Özellikle erişkin yaş grubunda PİY tanısı, sıklıkla atopik fenotiplerle maskelenmekte; hastalar uzun yıllar tedaviye dirençli astım, atopik dermatit, kronik ürtiker veya eozinofilik gastrointestinal hastalık tanılarıyla izlenmektedir. Bu oturumda, kliniğimizde takip edilen ve literatürden derlenen öğretici olgular ışığında, atopi ve immün yetmezlik birlikteliğinin patofizyolojik temelleri, ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken "kırmızı bayraklar" ve hedefe yönelik tedavi stratejileri irdelenmiştir.

Klinik Farkındalık ve Uyarıcı Bulgular ("Kırmızı Bayraklar")

Erişkin bir hastada atopik hastalıkların (astım, rinit, dermatit) varlığı, tek başına bir İmmün Yetmezlik şüphesi oluşturmaz; zira atopi toplumda yüksek prevalansa sahiptir. Ancak, atopik fenotipin **fizyolojik sınırları aşarak** kontrolsüz bir inflamasyona dönüşmesi, standart tedavilere yanıt vermemesi veya alışılmadık komorbiditelerle seyretmesi, altta yatan immün homeostazın bozulduğuna (İmmün Disregülasyon) işaret eder.

Klinisyeni, "Sıradan Alerji" tanısından uzaklaştırıp PİY şüphesine yöneltmesi gereken temel klinik desenler şunlardır:

- 1. Tedaviye Dirençli ve Atipik Seyirli Atopik Fenotipler:** Standart basamak tedavilerine (yüksek doz antihistaminikler, topikal/sistemik kortikosteroidler) yanıt vermeyen, "kırılgan" ve ağır seyirli **Egzema, Kronik Ürtiker** veya **Eozinofilik Özofajit (EoE)** olguları. Özellikle çoklu sistem tutulumunun (Astım + Egzema + Gıda Alerjisi + EoE) eş zamanlı ve ağır seyretmesi, STAT6 fonksiyon kazandırıcı (GOF) mutasyonları veya CBM kompleks defektleri gibi sendromik tabloları akla getirmelidir.
- 2. Atopi ve Enfeksiyon Birlikteliği (Patojen Spesifik Desenler):** Atopik zemine eşlik eden enfeksiyonlar, immün yetmezliğin tipine göre spesifik desenler gösterir:
 - 1. Bakteriyel:** Astım veya rinit tanılı hastada gelişen **bronşektazi** veya sık pnömoni, hümorale yetmezliğin (CVID, SPAD) en güçlü kanıtıdır.
 - 2. Viral:** Egzema zemininde yayılan inatçı **Molluscum, Verruka (Siğil)** veya ağır **Herpes** enfeksiyonları (Eczema Herpeticum), kombine immün yetmezlikleri (DOCK8 eksikliği) işaret eder.
 - 3. Fungal:** Atopi ile birlikte görülen inatçı **mukokutanöz kandidiyazis** veya derin dermatofitozlar, STAT yolağı (STAT1 GOF, STAT3 LOF) veya CARD9 defektleri için uyarıcıdır.

3. **İmmün Tolerans Kaybı (Otoimmünite ve Atopi Paradoksu):** Teorik olarak zıt kutuplar gibi görünen **Th2 (alerji)** yanıtı ile **Th1/Th17 (otoimmünite)** yanıtının aynı hastada eş zamanlı bulunması, immün tolerans mekanizmalarının (Treg fonksiyonunun) çöktüğünü gösterir.
 1. **Örnekler:** Astıma eşlik eden **İmmün Trombositopenik Purpura (ITP)** / Otoimmün Hemolitik Anemi (AIHA); veya şiddetli atopik dermatite eşlik eden **Tip 1 Diyabet** / Otoimmün Tiroidit / İnflamatuar Bağırsak Hastalığı. Bu tablolar CTLA-4 haploinsüfisiyansı, LRBA eksikliği veya IPEX benzeri sendromları düşündürmelidir.
4. **Klinik Tabloyla Uyumsuz Laboratuvar Bulguları:** Klinik fenotip ile laboratuvar verileri arasındaki "uyumsuzluk" veya "paradoks", tanısal bir anahtardır:
 1. Şiddetli atopik dermatit veya astım kliniğine rağmen **saptanamayan/düşük Total IgE (<2 IU/mL)** düzeyleri (CVID şüphesi).
 2. Açıklanamayan **hipereozinofili** (>1500/ μ L).
 3. Kan ürünü transfüzyonu sonrası gelişen **anafilaksi** öyküsü (Selektif IgA Eksikliği için patognomonik bulgu).

Tanısal Yaklaşım Erişkin PİY hastalarında fenotip sıklıkla hipomorfik seyrettiğinden veya yıllar içinde modifiye olduğundan, tanısal süreç "Genetikten Fenotipe" değil, "Klinik Fenotipten Mekanizmaya" doğru ilerlemelidir. Temel immünolojik taramada (İmmünglobulinler, Tam Kan Sayımı) normal değerler saptansa dahi, şüphelenilen hastalarda spesifik antikor yanıtları (aşılama sonrası) gibi fonksiyonel testler mutlaka değerlendirilmelidir. Karmaşık fenotiplerde (Atopi + Otoimmünite + Enfeksiyon), standart panellerin yetersiz kalabileceği göz önüne alınarak Tüm Ekzom Dizileme (WES) gibi ileri genetik analizlere başvurulmalıdır.

Tedavi Yönetimi ve Hassas Tıp PİY zemininde gelişen alerjik hastalıkların yönetimi, standart alerji tedavisinden farklılaşır. Altta yatan T-hücre veya fagositik defekt dışlanmadan uygulanan yüksek doz sistemik steroidler, fırsatçı enfeksiyon riskini artırarak mortaliteye yol açabilir. Tedavide İntravenöz İmmünglobulin (IVIG) replasmanı, sadece enfeksiyon profilaksisi sağlamakla kalmaz; aynı zamanda kronik antijen yükünü azaltarak ve Fc reseptörlerini modüle ederek atopik/otoimmün inflamasyonu regüle eder. Daha da önemlisi, genetik tanının konulması, semptomatik tedaviden mekanistik tedaviye (Hassas Tıp / Precision Medicine) geçişi sağlar. Th2 yolağının aşırı aktif olduğu (örn. STAT6 GOF, CTLA-4 eksikliği, DOCK8 eksikliği) durumlarda Dupilumab; STAT yolağı aktivasyonlarında (STAT1/3 GOF) ise JAK inhibitörleri, hastalığın seyrini değiştiren, steroid kullanım ihtiyacında azalma sağlayan ve yaşam kalitesini artıran hedefe yönelik seçeneklerdir.

Sonuç olarak; erişkinde atopi, sadece bir "hastalık" değil, bazen altta yatan sistemik bir immün bozukluğun semptomudur. Bu farkındalık, tanısal gecikmeyi önlemenin ve hastaya doğru tedavi modalitesini sunmanın anahtarıdır.

Anahtar Kelimeler: Erişkin İmmün Yetmezliği, İmmün Disregülasyon, Alerjik Maske, Hassas Tıp, Tanısal Algoritma.

Kaynaklar:

1. Taietti I, Catamero F, Lodi L, Giovannini M, Castagnoli R. Inborn errors of immunity with atopic phenotypes in the allergy and immunology clinic: a practical review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2025;25(2):105-114.
2. Vaseghi-Shanjani M, Smith KL, Sara RJ, et al. Inborn errors of immunity manifesting as atopic disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(5):1130-1139.
3. Sams L, Wijetilleka S, Ponsford M, et al. Atopic manifestations of inborn errors of immunity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2023;23(6):478-490.
4. Özçifci G, Arbağ SN, Kendir-Demirkol Y, Milner JD. Primary Atopic Disorders: Expanding Field of Inborn Errors of Immunity. *Turk J Immunol*. 2024;12(Suppl 1):60-70.
5. Chan SK, Gelfand EW. Primary Immunodeficiency Masquerading as Allergic Disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(4):767-778.
6. Kılınç M, Çölkesen F, Evcen R, et al. Relationship between autoimmune diseases and serum basal immunoglobulin E levels in patients with common variable immunodeficiency. *Allergy Asthma Proc*. 2023;44(5):e11-e16.
7. Altschul A, Cunningham-Rundles C. Chronic urticaria and angioedema as the first presentations of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(4):664-665.

Astımda Remisyonda Sosyal Belirleyiciler

Egzersiz ve astım

Dr. Fatih Dilek

İstanbul Atlas Üniversitesi

Remisyon; bir hastalıkta belirti ve bulguların azalması (parsiyel remisyon) veya kaybolmasıdır (tam remisyon). Remisyon, kür (şifa) ile aynı şey değildir zira tedavi gereksiniminin tamamen kaybolmasını ifade etmez. Astım remisyonu; astımla ilgili sonuçlarda kalıcı ve tutarlı bir iyileşme sağlanması ve bunun da uzun süreli hasta yararları sağlaması durumu olarak tanımlanır.

Parsiyel astım remisyonundan bahsedebilmek için; hastanın son 1 yıldır astım semptomlarının kontrol altında olması, son 1 yılda en az 2 spirometrisinin normal olması, astım atağı ve sistemik steroid gereksinimi olmaması, beta 2 agonist kullanımının minimize edilmiş olması (<1kez/ay), son 1 yılda okul/iş günü kaybı olmaması ve bu iyilik halinin düşük veya orta doz inhale kortikosteroid ile sağlanmış olması gerekmektedir. Tam remisyonundan bahsedebilmek için ise bu kriterlere ek olarak astım ilişkili inflamasyon ve bronş aşırı duyarlılığının düzelmesi gerekmektedir. Dolayısıyla uzun süreli iyi bir astım kontrolü elde edilmesi parsiyel remisyon kavramı içinde ele alınabilir.

Fiziksel aktivite (FA); iskelet kasları tarafından yapılan ve enerji harcanmasına neden olan vücut hareketleri olarak tanımlanır. Egzersiz ise; sağlığı geliştirmek amacıyla yapılan planlanmış, yapılandırılmış, tekrar edilen FA tipidir. Dolayısıyla, her egzersiz FA'dır ama her FA egzersiz değildir. Tüm fiziksel aktiviteler enerji harcanmasıyla sonuçlanır. Örneğin sessizce oturma sırasında harcanan oksijen miktarı =1 metabolik eşdeğer =1 MET olarak adlandırılır, bu da 3.5 ml O₂/kg/dk eşittir. Profesyonel sporcular için çok yüksek yoğunluklu egzersizler 20 MET'e kadar değişen enerji harcamasına neden olabilir. Egzersiz yoğunluğu, maksimum kalp atış hızının yüzdesi gibi göreceli bir ölçü olarak da ifade edilebilir (KH max =220-yaş). Örneğin maksimum kalp hızının %70-90'ına ulaşılan bir egzersiz yüksek yoğunluklu bir egzersiz olarak adlandırılır (tablo-1).

Tablo-1: Egzersiz yoğunlukları

Yoğunluk Kategorisi	Objektif Ölçümler (Erişkin)	Objektif Ölçümler (Çocuk)	Tanımlayıcı Ölçümler
HAREKETSİZ	<1.6 MET <%40 KH max <%20 VO2 max	<%57 KHmax <37 VO2 max	Oturmak veya yatmak
DÜŞÜK	1.6-3 MET %40-52 KH max %20-40 VO2 max	%57-63 KH max %37-45 VO2 max	• Nefes alma hızında bir değişikliğe neden olmayan aerobik aktivite • En az 60dk dakika sürdürülebilen bir yoğunluk
ORTA	3-6 MET %50-70 KH max %40-60 VO2 max	%64-76 KH max %46-63VO2 max	• Kesintisiz bir konuşmayı sürdürülebilir, şarkı söyleyemez • 30 ila 60 dakika arasında sürebilen bir yoğunluk
YÜKSEK	6-9 MET %70-90 KH max %60-85 VO2 max	%77-95KH max %64-90VO2 max	• Konuşmayı kesintisiz sürdürülemez, arada nefes almadan sadece 1-2 kelime söyleyebilir Yaklaşık 30 dakikaya kadar sürebilen bir yoğunluk
ÇOK YÜKSEK	>9 MET > %90 KH max >%85 VO2 max	>%96KH max >%91VO2 max	Genellikle 10 dk dakikadan fazla sürdürülemeyen bir yoğunluk

Astım çalışmalarında egzersizin; hayat kalitesi ölçeklerinde düzelme, psikososyal parametrelerde düzelme, vücut yağ miktarında azalma, kas kütlesinde artış, astım kontrolünde düzelme, ilaç kullanım gereksiniminde azalma, atak sayılarında azalma, gece semptomlarında ve uyku kalitesinde düzelme, akciğer fonksiyonlarında düzelme, egzersiz kapasitesinde düzelme ve bazı çalışmalarda havayolu inflamasyonunda düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir.

Hastaya egzersiz önermeden önce; hastanın astımı ve genel sağlık durumu ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Egzersizle indüklediği bronkospazm (EİB) ile uyumlu şikayetleri olan hastalara egzersiz testi yapılarak bu ön tanı kanıtlanmalı veya dışlanmalıdır. EİB tanısı konulması durumunda uygun tedavi verilmelidir. Başlangıç noktası olarak mevcut aktivite durumu değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme; Kardiyopulmoner egzersiz testi gibi profesyonel ve ayrıntılı bir değerlendirme olabileceği gibi 6 dk yürüme testi veya Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi Kısa Formu gibi daha pratik yöntemler kullanılarak da yapılabilir.

Bir egzersiz programı bireysel ihtiyaçlara göre ayarlanmalıdır. Yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışmaların nispeten az sayıda olması nedeniyle, astıma özgü kanıta dayalı kılavuzlar şu anda mevcut değildir. Bu nedenle, sağlıklı bireyler için geçerli olan egzersiz prensipleri (hastanın kapasitesine göre ayarlanmış) astımlı kişiler için de önerilmektedir.

Güvenlik açısından dikkat edilmesi gerek noktalar mevcuttur. Öncelikle hastanın kurtarıcı ilaçları her zaman kişinin yanında bulunmalıdır. Yapılandırılmış bir ısınma teşvik edilmelidir; bu yaklaşım EİB'ye karşı koruma sağladığı gösterilmiştir. Egzersiz sırasında 30 L/dk ısıtılmamış ve nemlendirilmemiş hava alt solunum yollarına ulaşır. Alt solunum yolları, havadaki alerjenler ve toksinlere (ozon, azot dioksit, kükürt dioksit, trikloraminler [havuzlar]) maruz kalır. Ayrıca Kuru ve soğuk hava da yaygın bir EİB nedenidir. İdeal egzersiz ortamının sıcaklığı ; 20-24 C, nemi >%40 ve PM2.5 konsantrasyonu <10 mcg/mm³ olmalıdır.

Son on yılda yürütülen egzersiz çalışmaları, astımla ilişkili çeşitli sonuçlarda ve akciğer dışı komorbiditelerde sürekli iyileşmeler göstermiştir. Ancak lokal ve sistematik inflamatuvar biyobelirteçler, akciğer fonksiyonu ve BHR üzerindeki etkileri ile ilgili olarak çalışmalar arası farklılıklar mevcuttur. Gözlenen bu farklılığın nedeni henüz net olmamakla birlikte; astımın heterojenitesi ve çalışmada kullanılan egzersiz müdahalesinin yapısıyla ilgili olduğu düşünülmektedir.

Egzersiz, astımlı kişiler için önemli bir tedavi yöntemidir ve kişiselleştirilmiş astım eylem planları geliştirilirken ilaç tedavisiyle birlikte değerlendirilmelidir. Egzersizin astım yönetimi için hastalığı modifiye edici potansiyeli mümkün olmakla birlikte, altta yatan immünomodülatör ve anti-inflamatuvar mekanizmaları açıklamak için yeterli istatistiksel güce sahip daha fazla yüksek kaliteli çalışmaya ihtiyaç vardır.

Primer İmmün Yetmezliklerde Korunma ve Tedavi

Aşı protokolleri

Dr. Ferah Genel

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

Primer immün yetmezlik (PİY) tanılı hastalarda enfeksiyonlar en önemli sorunlardan biridir. Aşılama yoluyla enfeksiyonlardan korunma önemlidir. Ancak aşılama öncesi iki soruya yanıt verilmelidir.

- Aşı hastama zarar verebilir mi?
- Hastam aşıya yeterli yanıt verecek mi?

Aşıların güvenliği ve etkinliği, immün yetmezliğin niteliğine ve derecesine bağlıdır. Bazılarında, bağışıklık yetersizliği aşıya verilen bağışıklık yanıtını önemli ölçüde etkilemez ve sağlıklı kişilerde sağlanan korumayı oluşturur. Diğerlerinde ise, aşı antijenlerine karşı immün yanıt bozulur ve çok az koruma sağlanır veya hiç korunma sağlanmaz. Ayrıca, özellikle canlı aşılar uygulandığında, aşıyla ilgili önemli yan etkiler meydana gelebilir ve aşı suşları ile ilişkili hastalık ortaya çıkabilir.

Çocuklarda primer immün yetmezlik tanısı genellikle aşı programına başladıktan sonra konulmuş olmaktadır. Bağışıklık yetersizliği potansiyeli olan (örneğin, ailede kalıtsal immün yetmezlik öyküsü olan) bebeklerde BCG, rotavirüs aşısı, MMR ve/veya suçiçeği aşıları gibi canlı aşıların uygulanması immünolojik değerlendirilmeleri tamamlanıncaya dek ertelenmelidir. Aslında bu durum PİY’lerde neonatal taramanın önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Tablo 1: Canlı aşılar

Aşı Tipi	Örnek
Canlı Atenüe Aşılar	Kızamık, Kabakulak, Kızamıkçık (MMR) Oral polio (OPV) Suçiçeği Rotavirüs Sarı humma İntranazal İnfluenza aşısı BCG Oral Tifo

Canlı ve cansız aşı örnekleri Tablo 1 ve Tablo 2’de görülmektedir.

Tablo 2: Cansız aşılar

Aşı Tipi	Örnek
Toksoid Aşılar	Tetanoz, Difteri
İnaktive (ölü) Aşılar	Hepatit A, İnaktif polio (IPV)
Split Aşılar	İnaktif İnfluenza
Subunit Aşılar	Boğmaca (asellüler)
Rekombinant Aşılar	Rekombinant subünit aşılar; Hepatit B (Recombivax, Engerix B) HPV (Gardasil, Cervarix) Herpes Zoster (Shingrix)
Konjuge Polisakkarit Aşılar	Konjuge Hemofilus influenzae tip b (Hib), Konjuge meningokok Konjuge pnömokok
Polisakkarit aşılar	Pnömokok, meningokok
mRNA Aşıları	COVID19 Pfizer-BioNTech (Comirnaty), Moderna (spikevax)
Vektör Aşılar	COVID19 Oxford-AstraZeneca, Johnson & Johnson, Sputnik

XLA, CVID, hiper IgM sendromu gibi ağır antikor eksikliklerinde canlı olmayan aşılar güvenlidir ancak genellikle etkin değildir. Canlı viral ve bakteriyel aşılar ise önerilmez. Ayrıca immünglobulin (Ig) replasmanı MMR, suçıçeği aşılara yanıtı bozar. Selektif IgA eksikliği, IgG subgrup eksikliği, spesifik polisakkarit antikor eksikliği gibi daha hafif antikor eksikliklerinde canlı olmayan aşılar güvenli ve etkilidir. Ancak bu hastalarda ve yakın temaslılarında OPV önerilmemektedir.

İnaktif grip aşısı, 6 aydan büyük primer antikor eksikliği olan hastalara önerilmektedir (Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği-IDSA);

- ✓ İmmünoglobulin preparatları dolaşımdaki suşlara karşı antikor içermeyebilir bu nedenle gamaglobulin replasman tedavisi alan hastalara uygulanmalıdır.
- ✓ Hipogamaglobulinemisi olan hastalarda grip aşısına karşı hücresel yanıt oluşabilir.

Yaşları ne olursa olsun, ilk kez grip aşısı olan PİY olgularına en az dört hafta arayla iki doz aşı ve sonrasında yılda bir kez tek doz aşı önerilir. Ayrıca ev içi temaslılara inaktif grip aşısı önerilmektedir.

Ağır kombine T ve B hücre immün yetmezliklerinde (AKİY) canlı olmayan aşılardan uygulanması zararlı değildir, ancak koruma sağlamaz, tüm canlı aşılar ise kontrendikedir. AKİY tanısı öncesinde özellikle yaşamın ilk ayında BCG aşısıyla aşılanan hastaların %51'inde üçte ikisi yaygın ve üçte biri lokalize olmak üzere BCG komplikasyonları bildirmiştir. Kısmi T hücre defektleri ve sendromik kombine immün yetmezliklerde canlı viral aşılar kontrendikedir; ancak bağışıklık sistemi ve T hücre sayısı ve fonksiyonuna göre MMR ve suçıçeği aşıları planlanmalıdır.

Doğal immün sistem defektlerinde canlı aşılar patojenlere karşı duyarlılık durumuna göre kontrendikedir. Örneğin; İFN gama/IL-12 ekseni kusurları olan kişilerde BCG, oral tifo aşısı kontrendike iken canlı viral aşılar, İFN sinyal iletimi veya üretim defekti olan kişilere yapılmamalıdır.

Fagositer sistem defektlerinden kronik granülomatöz hastalıkta canlı bakteri aşıları (BCG, canlı tifo aşısı) kontrendike iken canlı viral aşılar uygulanabilir. Sitolitik granüllerin salınmasında defekt ile karakterize olan LAD ve Chediak-Higashi sendromunda hücre aracılı ve sitolitik aktivitenin bozulması sonucu olarak canlı viral aşılar ile ciddi yan etkiler bildirilmiştir. Ağır nötropenide tüm canlı bakteri aşıları (BCG, canlı tifo aşısı) kontrendikedir. Canlı viral aşılar kontrendike olmamakla birlikte olası diğer bağışıklık kusurları açısından değerlendirme gereklidir.

Kompleman defektlerinde canlı ve cansız tüm aşılar etkin ve güvenlidir. Konjuge pnömokok, meningokok, Hib aşıları mutlaka yapılmalıdır. İmmün disregülasyon hastalıklarında ise aşılardan uygulanması hastanın tanısına, kullanılan spesifik immünoşüpresif ilaçlara ve diğer klinik faktörlere bağlı olarak bireysel değişiklik gösterebilir.

PİY tanılı hastaların ev halkı ve yakın temaslılarına canlı oral polio aşısı yapılmamalıdır. Yapıldı ise 4-6 hafta temastan kaçınılmalıdır. Canlı atenué influenza aşısından da kaçınılması gerekmektedir. Uygulandıysa virüs bulaşma riski nedeniyle aşılamadan sonraki 7 gün içinde temas engellenmelidir. Yakın temaslılara özellikle yıllık inaktif influenza aşısı ve korumanın zamanla azalması muhtemel olduğundan boğmaca aşısı (Tdap) yapılması önemlidir. Her on yılda bir tekrarlanmalıdır. MMR, suçıçeği aşısı yapılabilir. Suçıçeği aşısından sonra döküntü meydana gelirse, izolasyon ve PİY tanılı hastaya profilaktik spesifik Ig (maruziyetten sonraki 96 saat içinde tek doz) önerilir. PİY tanılı hastalar, rotavirüs aşısı olan çocukların bezini aşılamadan sonraki 4 hafta içinde değiştirmekten kaçınılmalıdır.

Sonuç olarak; immün yetersizliği olan hastalarda aşılar risk-fayda dengesinin değerlendirilmesinden sonra uygulanmalıdır. Her bir birey için klinik ve immünolojik duruma ve uygulanan diğer ilaçlara göre özel bir aşılama programı planlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Eibl MM, Wolf HM. Vaccination in patients with primary immune deficiency, secondary immune deficiency and autoimmunity with immune regulatory abnormalities. *Immunotherapy*. 2015;7(12):1273-92.
2. Sobh A, Bonilla FA. Vaccination in Primary Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Nov-Dec;4(6):1066-1075.
3. Martire B, Azzari C, Badolato R, Canessa C, Cirillo E, Gallo V, Graziani S, Lorenzini T, Milito C, Panza R, Moschese V; with Italian Network for Primary Immunodeficiencies (IPINET). Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET). *Vaccine*. 2018 Jun 7;36(24):3541-3554.
4. Milito C, Soccodato V, Collalti G, Lanciarotta A, Bertozzi I, Rattazzi M, Scarpa R, Cinetto F. Vaccination in PADs. *Vaccines (Basel)*. 2021 Jun 9;9(6):626.
5. Principi N, Esposito S. Vaccine use in primary immunodeficiency disorders. *Vaccine*. 2014 Jun 24;32(30):3725-31.
6. Bonilla FA. Update: Vaccines in primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Feb;141(2):474-481.
7. Medical Advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation; Shearer WT, Fleisher TA, Buckley RH, Ballas Z, Ballow M, Blaese RM, Bonilla FA, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Filipovich AH, Fuleihan R, Gelfand EW, Hernandez-Trujillo V, Holland SM, Hong R, Lederman HM, Malech HL, Miles S, Notarangelo LD, Ochs HD, Orange JS, Puck JM, Routes JM, Stiehm ER, Sullivan K, Torgerson T, Winkelstein J. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Apr;133(4):961-6.
8. Hosaka S, Kido T, Imagawa K, Fukushima H, Morio T, Nonoyama S, Takada H. Vaccination for Patients with Inborn Errors of Immunity: a Nationwide Survey in Japan. *J Clin Immunol*. 2022 Jan;42(1):183-194. doi: 10.1007/s10875-021-01160-x. Epub 2021 Oct 27. Erratum in: *J Clin Immunol*. 2022 Aug;42(6):1349-1350.
9. Rivera-Izquierdo M, Morales-Portillo A, Guerrero-Fernández de Alba I, Fernández-Martínez NF, Schoenenberger-Araiz JA, Barranco-Quintana JL, Valero-Ubierna C. Vaccination strategies for patients under monoclonal antibody and other biological treatments: an updated comprehensive review based on EMA authorisations to January 2024. *Expert Rev Vaccines*. 2024 Jan-Dec;23(1):887-910.
10. Janczar S, Zalewska-Szewczyk B, BąBOL-Pokora K, PaŚnik J, Zeman K, MŁynarski W. Vaccination in children with chronic severe neutropenia - review of recommendations and a practical approach. *Cent Eur J Immunol*. 2020;45(2):202-205.
11. Pittet LF, Posfay-Barbe KM. Vaccination of immune compromised children-an overview for physicians. *Eur J Pediatr*. 2021 Jul;180(7):2035-2047.

EYVAH ADRENALİN İNFÜZYONU GEREKTİ! NASIL HAZIRLAMALIYIM?

Dr. Ferda Bilgir

Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi-İZMİR

Dünyanın birçok yerinde anafilaksi sıklığı giderek artmaktadır. **2024**'te Küresel Allerji ve Astım Mükemmelliyet Ağı (**GA² LEN**) anafilaksi çalışma ekibinin yayınladığı güncellemede “ Anafilaksi, hızla ilerleyebilen ve **ölüme neden olabilen** ciddi bir allerjik (aşırı duyarlılık) reaksiyondur ” tanımı yapıldı. ‘**Ölüme neden olabilir** ’ ifadesi sistemik allerjik reaksiyonun ölümcül bir sonuca ilerleme potansiyeli taşıdığına ve epinefrin (adrenalin) kullanılması gerektiğine dikkat çekmektedir. Ayrıca anafilaksinin önemli bir halk sağlığı sorunu (sağlık çalışanları, hastalar, yakınları..) olduğu vurgulanmaktadır. Anafilaksinin klinik bulguları, seyri, yönetimi, epinefrin kullanımını içeren **anafilaksi genel bakışı** ile anafilaksiyi tanımak ve zamanında epinefrin uygulamaya karar vermek amaçlanmaktadır.

Hastane öncesi ve hastane ortamında “**şüpheli anafilaksi** durumunda epinefrin (İntramusküler ve Neffy) derhal verilmelidir”. Adrenalin anafilaksiye yol açan hemodinamik bozukluğun bütün basamaklarına hızlıca etkilidir. Ulusal ve uluslararası kılavuzlar, anafilaksinin ilk basamak tedavisinin **intramusküler (IM) adrenalin** olduğu konusunda hemfikirdir. Epinefrin infüzyonunun verilmesi klinik deneyim (acil tıp, yoğun bakım, anestezi) ve kardiyak monitorizasyon gerektirir.

Epinefrin plazma konsantrasyonu daha yüksek olduğu için uyluk üst dış kısmına intramusküler uygulama tercih edilir. IM uygulama 5-15 dk aralarla tekrarlanabilir. **3** veya daha fazla doz IM epinefrin ihtiyacı olması durumu “Refrakter anafilaksi” olarak adlandırılır. Meta-analizlerde görülme sıklığı %3.4. Bu durum sürekli epinefrin infüzyonu, intravenöz sıvılar ve diğer resusitatif müdahalelerle tedaviyi gerektirebilir. Uç organ hipoperfüzyonuna neden olan “anafilaktik şok” riski vardır. Hipotansiyon / şok durumunda epinefrin ile birlikte 1-2 lt bolus %0,9 SF yada **RİNGER LAKTAT** uygulanmalı, hipotonik sıvılardan (dekstroz..) kaçınılmalıdır (çocuklarda 10-20 ml/kg).

IM epinefrine ve agresif sıvı infüzyonuna yanıt alınması durumunda epinefrin infüzyonu hemen başlatılmalıdır. Refrakter anafilakside vazopressör infüzyon için ilk tercih adrenalin infüzyonudur. Adrenalin İV yolla sadece bu konuda eğitim almış, deneyimli sağlık ekibi tarafından vazopressör infüzyonu ve titrasyonunun, yakın kan basıncı ve kardiyak monitorizasyonunun yapılabilirdiği ve uygun ekipmanın olduğu ortamlarda kullanılmalıdır.

IM adrenaline rağmen kardiyak arrest eşiğindeki hastalar için ilk olarak **yavaş İV adrenalin** verilmelidir. 0,1 mg ADRENALİN derişimi azaltılarak uygulanır (1mg adrenalin + 100ml SF10ml çekilerek 5-10 dk’da yavaş İV).

İnfüzyon için adrenalin’in seyreltilmesi önerilir. Bunun için 250 ml, 500ml, 1000 ml solüsyonlar kullanılabilir. İnfüzyon hızları **mcg/kg/dakika** şeklinde ifade edilsede acil serviste genel yaklaşım olarak **mcg/dakika** şeklinde uygulanır.

250 ml izotonik veya dektroz içine 1mg/1 ml adrenalin konularak hazırlanır. Kan basıncı ve perfüzyon yanıtı kontrol edilerek doz titrasyonu yapılır. 6-10 **mcg/dakika** başlangıç dozudur. Kan basıncı %10-15 oranında arttığında infüzyon hızı 3-5 dk bu seviyede tutulur. Duruma göre doz ayarlanır.

Kemoterapötik İlaç Alerjilerine Yaklaşım

Dr. Gözde KÖYCÜ BUHARİ

S.B.Ü Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği

Kemoterapötik kullanımının artmasına paralel olarak kemoterapötiklerle gelişen hipersensitivite reaksiyonları (HSR) da giderek artmaktadır. İlaça bağlı değişmekle birlikte reaksiyon sıklığı yaklaşık %5-10'dur. HSR'na en sık neden olan ajanlar platinler, taksanlar, epipodofilotoksinler ve bakteriyel enzimlerdir (1).

Platin HSR ilerleyen kürlerde ortaya çıkmaktadır. Yapılan bir çalışmada yedi veya daha fazla sayıda kür alan hastalarda insidansın %1'den %27'ye çıktığı bildirilmiştir (2). Taksan HSR ise %80'i standart premedikasyona rağmen birinci veya ikinci kürde ortaya çıkmaktadır (3).

Karboplatin HSR risk faktörlerini değerlendiren bir meta-analizde 12 ay ve daha uzun süre karboplatin tedavisiz dönem geçirmek, BRCA mutasyonu, relaps ve ilaç, besin veya çevresel alerjiler risk faktörü olarak saptanmıştır (4). Paklitaksel HSR klinik öngörü modeli geliştirilmesinde yaş<50, ECOG 1veya üstü olması, ilaç alerjisi öyküsü, KOAH, servikal kanser, doz>175 mg/m² olması, premedikasyon olarak difenhidramin verilmemesi, Hb<10 g/dL, WBC>7000/ML, ALC > 1000/ML olması risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (5).

Platin HSR'larının çoğu çoklu maruziyet sonrasında ortaya çıkan Tip1, Ig-E aracılı erken tip reaksiyonlar şeklindedir(6, 7).

Tip 1 reaksiyonlar dışında, sitokin salınım reaksiyonları veya miks tip reaksiyonlar da görülebilirler. Tip 1 reaksiyonlar, mast hücre ve bazofil aracılı, histamin ve triptaz gibi biyomarkırların rol aldığı reaksiyonlar olup klinikte kaşıntı, ürtiker, boğazda takılma, nefes darlığı, bulantı, kusma, diyare, kardiyovasküler kollaps şeklinde bulgu verebilir(6, 7).

Sitokin salınım reaksiyonları T hücre, monosit ve makrofaj aracılı, IL-1B, IL-6, TNFa gibi biyomarkırların rol oynadığı reaksiyonlar olup klinikte ateş, titreme, bulantı, sırt-göğüs-karın ağrısı, baş ağrısı, hipotansiyon, desaturasyon şeklinde bulgu verebilir. Taksan reaksiyonlarında en sık cilt bulguları görülmekle birlikte nefes darlığı, sırt-göğüs-karın ağrısı ve hipertansiyon da sık görülmektedir (3, 6, 7).

Taksan HSR'nda yapılan ilk çalışmalarda cilt testi pozitifliğinin gösterilememesi ve reaksiyonların daha ilk kürde ortaya çıkabilmesi nedeniyle bu reaksiyonların mekanizmalarının IgE-aracılı olmadığı düşünülmüştür. Taksan formülasyonunda kullanılan Cremophor EL ve polysorbate 80 çözücülerinin in-vitro ortamda kompleman aktivasyonuna neden olduğu, C3a C5a gibi anafilatoksin üretimi ve bazofil ve mast hücreleri direkt aktive ettiği gösterilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise paklitaksel ve docetaksel ile cilt testi pozitifliği ve IgE-aracılı mekanizma da gösterilmiştir (7-10). Taksanlarla %27, etoposid ile %23 gecikmiş tip HSR da bildirilmiştir (3, 11)

Kemoterapötik HSR'na endofenotipik yaklaşımla tanı konulmakta ve bunun için spesifik IgE, cilt testleri, triptaz ve IL-6 düzeyleri ve bazofil aktivasyon testi (BAT)'nden yararlanılmaktadır.

Cilt testlerinin erken dönemde uygulaması durumunda reaksiyon sonrası refrakter periyot nedeniyle yanlış negatiflik oranı fazla olup, ideali reaksiyondan 4-6 hf sonra uygulamaktır. İlk

yapılan cilt testi negatifse tekrarlayan cilt testleri yapılması düşünülebilir, bazı çalışmalarda retest ile %26'ya varan pozitifleşme bildirilmiştir (12-14). Taksan HSR'da cilt testi pozitifliği grade-3 reaksiyonlarda daha fazla bildirilmiştir. Cilt testi pozitif olanlarda ise kutanöz semptomlar daha fazla bildirilmiştir. Taksanlarla cilt testi pozitifliğinin Porsuk ağacı (yew tree) polenine çevresel maruziyet sonrasında duyarlanma ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (3, 8).

Triptaz, mast hücre aktivasyon markırı olup Tip1 HSR'larında yükselir. Düzeyi reaksiyon ağırlığı ile koreledir. Sitokin salınım reaksiyonlarında ise IL-6 düzeyinin akut artışı görülmektedir (6, 13).

BAT, bazofil hücre yüzeyindeki CD63 ve CD203c gibi aktivasyon markırlarının flowsitometrik olarak ölçülmesi esasına dayanır (15, 16). 121 hastanın dahil edildiği literatürdeki en geniş serili prospektif yayında Tip-1, IgE-aracılı platin HSR'nda BAT sensitivitesi %79, spesifitesi %100 bulunmuştur. Ayrıca BAT'nin cilt testleri ile iyi korele olduğu ve Grade 3 reaksiyonlarda BAT'nde daha fazla pozitiflik olduğu bildirilmiştir (17).

Kemoterapötik HSR tarifleyen hastalarda sadece klinik öykü tanı koydurucu değildir fakat in-vivo veya in-vitro testlerin negatif olması da tanıyı dışlamamaktadır. Tanı için gold standart yöntem ilaç provokasyon testi olmakla birlikte yüksek riskli bir protokoldür ve uygun hasta seçiminde mutlaka risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Risk değerlendirilmesinin nasıl yapılacağı konusunda öneriler tanımlanmıştır. Cilt testleri pozitif olan, ağır reaksiyon öyküsü olan ve majör risk faktörleri olan, ağır komorbiditeleri olan hastalar desensitize edilmelidir (13, 18, 19).

Reaksiyona neden olan kemoterapötüğün alternatifi olmaması veya alternatiflerin daha az etkili olması veya yan etki profillerinin yüksek olması durumunda hızlı ilaç desensitizasyonu endikasyonu vardır. Tip-1 reaksiyonlar, sitokin salınım reaksiyonları, miks tip reaksiyonlar ve benign tip-4 reaksiyonlar desensitizasyon için uygun grubu oluşturmaktadır (6, 7).

Desensitizasyonda en sık kullanılan yöntem 3 torba 12 basamak desensitizasyon protolü olmakla birlikte son yıllarda kullanımı giderek artan tek torba desensitizasyon protokollerinin de güvenli ve etkin olduğu, 3 torba protokol ile benzer tamamlanma oranları olduğu bildirilmiştir. Desensitizasyon işlemi öncesinde rutinde premedikasyon önerilmemekle birlikte kişiselleştirilmiş premedikasyon uygulanabilir (6, 7, 13, 19)

Desensitizasyon sırasında breakthrough reaction (BTR) görülebilir. BTR fenotipi genellikle index reaksiyona benzer olmakla birlikte fenotip değişimi de görülebilir (20).

En sık BTR görülen ajanlar platinlerdir. Önceki infüzyon sayısının 10 ve üstünde olması, total IgE>100 olması, cilt testi pozitifliği platin BTR için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (12, 21, 22).

BTE gelişen olgularda premedikasyon eklenmesi, ara basamak konulması, basamak sayısının arttırılması gibi önlemler düşünülebilir. Bu yöntemlerle hala kontrol altına alınamayan olgularda infüzyon son hızının azaltılması veya omalizumab, tocilizumab gibi biyolojikler eşliğinde desensitizasyon uygulanması düşünülebilir (6).

Kaynaklar:

1. Pagani M, Bavbek S, Alvarez-Cuesta E, Berna Dursun A, Bonadonna P, Castells M, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2022;77(2):388-403.
2. Markman M, Kennedy A, Webster K, Elson P, Peterson G, Kulp B, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol*. 1999;17(4):1141.
3. Picard M, Pur L, Caiado J, Giavina-Bianchi P, Galvao VR, Berlin ST, et al. Risk stratification and skin testing to guide re-exposure in taxane-induced hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1154-64 e12.
4. Jang HY, Choi B, Kim IW, Kang HR, Oh JM. Risk Factors of Hypersensitivity Reactions to Carboplatin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025;13(3):610-8 e10.
5. Sa-Nguansai S, Sukphinetkul R. Development and Validation of a Clinical Prediction Model for Paclitaxel Hypersensitivity Reaction on the Basis of Real-World Data: Pac-HSR Score. *JCO Glob Oncol*. 2024;10:e2400318.
6. Caiado J, Castells MC. Update on desensitization to chemotherapeutics and biologicals. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2025;135(4):374-82.
7. Tsao LR, Young FD, Otani IM, Castells MC. Hypersensitivity Reactions to Platinum Agents and Taxanes. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;62(3):432-48.
8. Pagani M, Bavbek S, Dursun AB, Bonadonna P, Caralli M, Cernadas J, et al. Role of Skin Tests in the Diagnosis of Immediate Hypersensitivity Reactions to Taxanes: Results of a Multicenter Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(3):990-7.
9. Picard M. Management of Hypersensitivity Reactions to Taxanes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(4):679-93.
10. Szebeni J, Muggia FM, Alving CR. Complement activation by Cremophor EL as a possible contributor to hypersensitivity to paclitaxel: an in vitro study. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(4):300-6.
11. Köycü Buhari G NBS, Gültuna S, Akkale Ö, Çelik Tuğlu H, Telli O, Dindar Çelik F, Yağdıran M, Çuhadar Erçelebi D, Demir Ş, Aksu K. Etoposide hypersensitivity reactions and outcomes of desensitizations in immediate-type hypersensitivity reactions. *Anatolian Curr Med J*. 2024;6(2):175-80.
12. Buhari GK, Kalkan IK, Ates H, Bahcecioglu SN, Demir S, Yesilkaya S, et al. Platin desensitizations in thoracic malignancies and risk factors for breakthrough reactions. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2023;51(2):130-6.
13. Madrigal-Burgaleta R, Banerji A, Vazquez-Revuelta P, Guyer AC. New Approaches to Chemotherapeutic Drug Allergy: From Drug Challenge to Desensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025;13(5):955-66.
14. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, Barry W, Hsu FI, Hong D, et al. Safety, Costs, and Efficacy of Rapid Drug Desensitizations to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(3):497-504.
15. Köycü Buhari G ÖEF, Pekel A, Yılmaz Ü, Keren M, Muşabak U. Evaluation of the basophil activation in immediate type hypersensitivity to chemotherapeutic agents. *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology*. 2024;11(1):1-8.
16. Pascal M, Edelman SM, Nopp A, Mobs 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*. 2024;79(2):290-3.
17. Bogas G, Ariza A, Vazquez-Revuelta P, Labella M, Madrigal-Burgaleta R, Fernandez-Santamaria R, et al. Basophil activation test is a complementary tool in the diagnosis of immediate reactions to platinum salts and taxanes. *Allergy*. 2025;80(1):271-86.

18. Hong DI, Madrigal-Burgaleta R, Banerji A, Castells M, Alvarez-Cuesta E. Controversies in Allergy: Chemotherapy Reactions, Desensitize, or Delabel? J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(9):2907-15 e1.
19. Madrigal-Burgaleta R, Bernal-Rubio L, Berges-Gimeno MP, Carpio-Escalona LV, Gehlhaar P, Alvarez-Cuesta E. A Large Single-Hospital Experience Using Drug Provocation Testing and Rapid Drug Desensitization in Hypersensitivity to Antineoplastic and Biological Agents. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(2):618-32.
20. Jimenez-Rodriguez TW, de Las Vecillas L, Labella M, Lynch DM, Besz KM, Marquis K, et al. Differential presentation of hypersensitivity reactions to carboplatin and oxaliplatin: Phenotypes, endotypes, and management with desensitization. Allergy. 2024;79(3):679-89.
21. Caiado J, Bras R, Paulino M, Costa L, Castells M. Rapid desensitization to antineoplastic drugs in an outpatient immunoallergology clinic: Outcomes and risk factors. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020;125(3):325-33 e1.
22. Gorgulu Akin B, Erkoc M, Korkmaz ET, Ozdel Ozturk B, Colak S, Ozalp Ates FS, et al. Rapid drug desensitization with platin-based chemotherapy: Analysis of risk factors for breakthrough reactions. World Allergy Organ J. 2022;15(1):100619.

Non-IgE Aracılı Besin Reaksiyonlarında Tanı Zorluklarını Nasıl Aşabiliriz?

Dr. Gülден Paşaoğlu Karakış
Florence Nightingale Hastaneleri

Non-IgE aracılı besin alerjileri, sorunlu bir besin proteinine maruz kaldıktan sonra ortaya çıkan gecikmiş gastrointestinal (GI) belirtilerle karakterizedir. Bu klinik tablolar; Besin proteini ile ilişkili enterokolit sendromu (BPIES), besin proteini ile enteropati (BPE,) Besin proteini ile ilişkili alerjik proktokolitis (BPIAP) gibi alt fenotipleri içerir.

Bu hastalıkların altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamış olsa da, non-IgE aracılı besin alerjilerinde muhtemelen patofizyolojik süreç ortaktır.

Genellikle, bu non-IgE aracılı besin alerjileri bebeklik veya erken çocuklukta başlar. Ancak son yıllarda yetişkinlerde de gittikçe artan sayıda BPIES vakaları bildirilmekte olup, yaşam boyu sürebilir. Semptomlar arasında, ilk gıda alımından 1-4 saat sonra ortaya çıkan karın ağrısı, ishal, tekrarlayan kusma ve mide bulantısı bulunur. Erişkin yaşta başlayanlarda, sorumlu gıdalar çoğunlukla deniz ürünleridir (balık ve kabuklu deniz ürünleri). Yumurta, buğday ve inek sütü de erişkinlikte başlamış BPIES'in sorumlusu olarak tanımlanmıştır.

Non- IgE aracılı besin alerjilerinin tanısı, bu hastalıkların çoğunda non-invaziv tanısal testler veya biyobelirteçlerin eksikliği ve GI semptomların nonspesifik olması nedeniyle zor olabilir. Bu nedenle tanı genellikle klinik olarak suçlu besin diyetten çıkarıldığında semptomlarda tipik olarak iyileşme göstermesi ile konur. Klinik bulgularla tanıyı netleştirmek için bazı kriterler belirlenmiştir. Bu kriterlerden BPIES'de majör olan kriter sorumlu besini tükettikten 1-4 saat sonra çocuklarda kusma olması iken erişkinlerde belirgin karın ağrısı olmasıdır. Diğer minör kriterlerden sunumda ayrıntılı bahsedilecektir. Kesin tanı için oral besin yükleme testi altın standarttır.

BPIAP, BPE ve BPIES yönetiminde temel yaklaşım, sorumlu gıdadan kaçınmak olup, gereksiz gıda kısıtlamalarını önlemek ve elimine edilen gıdaları tekrar diyetle eklemek için alerji-immünoloji uzmanları, diyetisyenler dahil olmak üzere multidisipliner bir yaklaşım gerekebilir.

Non-IgE aracılı reaksiyonlarda mekanizma karmaşıklığı, gecikmiş semptomlar, testlerin sınırlı olması, nonspesifik semptomlarla birçok GI hastalıkla karışması ve fenotip heterojenliği nedeniyle tanı koymak zordur. Bu zorluğu aşmanın yolu **iyi klinik öykü + hedefe yönelik eliminasyon + kontrollü yeniden yükleme ile multidisipliner yaklaşımdır.**

Tanı ve Taramada Kullanılan Laboratuvar Testleri

Dr. Günnur Deniz

İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar DETAE, İmmünoloji Anabilim Dalı

Primer immün yetersizlikler (PİY), güncel terminolojiyle “doğuştan immün sistem defektleri” olarak tanımlanmakta olup, altta yatan bozukluğun niteliğine bağlı olarak birçok farklı sistemi etkileyebilen, geniş bir klinik yelpazede karşımıza çıkan ve tanı konulmadığı takdirde ciddi morbidite ve mortaliteyle sonuçlanabilen nadir hastalıklardır. Gelişmiş ülkelerde yaklaşık 1/1000–1/5000 sıklığında görülmelerine rağmen, akraba evliliklerinin yaygın olduğu ülkelerde oran daha yüksektir.

Enfeksiyonlar, en yaygın klinik bulgularıdır; ancak immün sistemin regülasyon kusurları veya aşırı aktivasyonu sonucu otoimmünite, otoenflamasyon, allerji, lenfoproliferasyon, enteropati ve malignite gibi enfeksiyon dışı belirtiler de gelişebilmektedir. Bu bulgular hem hastalığın başlangıç döneminde hem de takip sürecinde ortaya çıkabilir. Ağır kombine immün yetersizlikler (AKİY) erken bebeklik döneminde tanı almadığında ölümcül seyredebilirken, diğer PİY tipleri her yaşta ortaya çıkabilir. Çevresel maruziyetler, epigenetik faktörler ve somatik mutasyonlar hastalığın başlangıç yaşını etkileyen önemli unsurlardır.

Gecikmiş tanı hastane başvurularını, uygunsuz ve yetersiz tedavi kullanımını artırmakta; yaşam kalitesinin azalmasına, iş gücü ve okul kaybına, dolaylı olarak da sağlık sistemine ek yük getirmektedir. Bu nedenle **erken tanı ve doğru laboratuvar taraması**, PİY yönetiminin en kritik basamaklarıdır.

Tanısal Yaklaşım Laboratuvar Testlerinin Entegrasyonu

Son yıllarda moleküler biyoloji, immünoloji ve genetik alanlarındaki önemli ilerlemeler sayesinde PİY’ler daha iyi anlaşılmış; yeni hastalıklar tanımlanmış ve hedefe yönelik tedaviler veya biyolojik ajanlar gibi mortalite ve morbiditeyi azaltabilecek tedavi seçenekleri geliştirilmiştir. Bu gelişmeler sonucunda tanı sürecinde temel ve ileri düzey laboratuvar testleri aşamalı bir biçimde birlikte kullanılmaya başlanmıştır.

Tanı sürecinin temel ilkesi klinik şüphe ile başlar. Hastanın fenotipinin tüm yönleriyle değerlendirilmesi, uygun laboratuvar testlerinin adım adım planlanması ve sonuçların klinik bulgularla birlikte yorumlanması gereklidir. PİY’lerin geniş klinik spektrumları nedeniyle hastalar pek çok branşa başvurabilmektedir: tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlarla KBB veya göğüs hastalıkları; otoimmün bulgularla romatoloji; kronik diyare ile gastroenteroloji; deri bulguları ile dermatoloji gibi. Bu nedenle multidisipliner yaklaşım ve branşlar arası iletişim doğru tanıya ulaşmada hayati öneme sahiptir.

Temel Laboratuvar Testleri

Tanıda ilk basamak genellikle tarama testleridir ve şunları içerir:

- **Tam kan sayımı ve periferik yayma:** Lenfopeni, nötropeni, trombositopeni gibi hematolojik ipuçlarını gösterir.
- **Serum immünoglobulin düzeyleri:** IgG, IgA, IgM ve bazı durumlarda IgE düzeyleri değerlendirilir.
- **Spesifik antikor yanıtları:** Aşılar sonrası antikor yanıtının ölçülmesi edinsel immünitinin işlevi hakkında bilgi verir.
- **Lenfosit alt grup analizi (akan hücre ölçer):** T, B ve NK hücre dağılımı hakkında kritik bilgi sağlar.
- **Kompleman sistemi testleri:** CH50, AH50 ve bireysel komponent düzeyleri değerlendirilir.
- **Nötrofil fonksiyon testleri:** Özellikle kronik granülomatöz hastalık şüphesinde DHR testi altın standarttır.

İleri Düzey Tanısal Testler

Klinik ve temel laboratuvar bulgularına göre şu ileri testler planlanabilir:

- **Fonksiyonel testler:** Lenfosit proliferasyon testleri, B hücresi fonksiyon analizleri, sitokin üretim testleri.
- **Moleküler genetik analizler:** Panel gen taramaları, WES/WGS gibi yeni nesil dizileme yöntemleriyle patojenik varyantların tanımlanması.
- **Protein ekspresyon analizleri:** Akan hücre ölçer ile spesifik moleküllerin yokluğu veya azalması (ör. SAP, BTK).
- **Yeni doğan tarama testleri:** TREC/KREC analizi ile AKİY ve agammaglobulinemi tanısında erken tespit.

Bu testlerin uygun klinik bağlamda seçilmesi ve yorumlanması tanının doğrulanmasını sağlar.

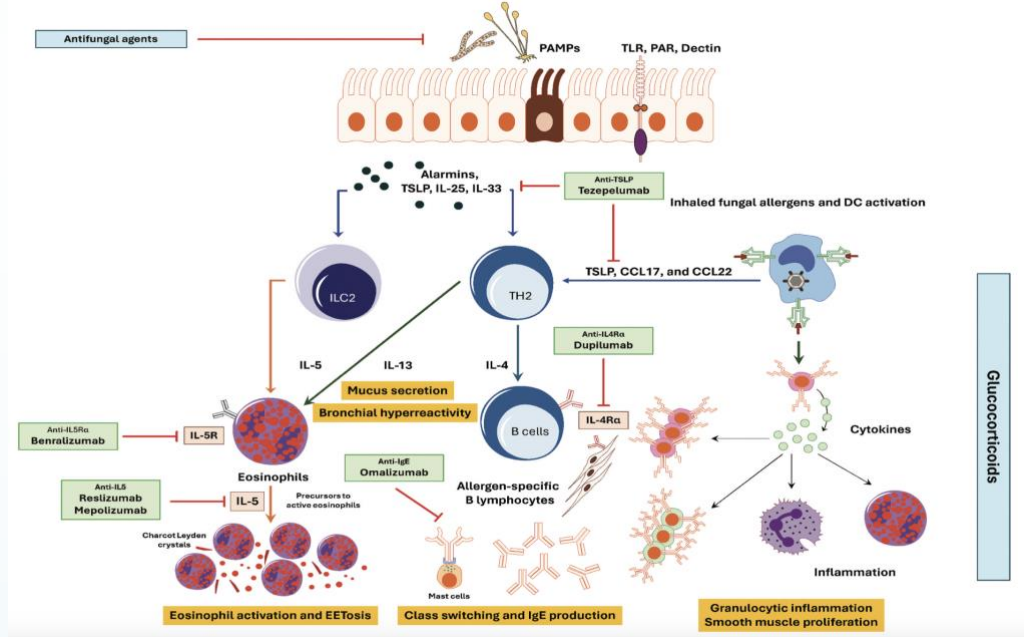
Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis tedavisinde yenilikler

Dr. Güzin Özden

S.B.Ü Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İmmünoloji ve Alerjik hastalıklar B.D

- Genellikle astım veya kistik fibrozlu (KF) hastalarda görülen, hava yollarının Aspergillus fumigatus ile kolonizasyonuna yanıt olarak oluşan karmaşık bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur.
- Alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA), öncelikle astımlı hastalarda (%1 ila %5 astım hastası) veya kistik fibrozlu hastalarda (KF; KF hastalarının %1 ila %9'u) görülür
- İki yeni sistematik incelemeye göre, ABPA'nın ortak yaygınlığı astımlı bireylerde %11,3 (95% güven aralığı [GA]), 8,7-14,2) ve kistik fibrozisli bireylerde %8,9 (95% GA, 7,4-10,7) olarak tahmin edilmektedir
- Alerjik mikozlar herhangi bir Aspergillus türünden (sadece A. fumigatus değil) kaynaklandığında ABPA, Aspergillus türü dışındaki mantarlardan kaynaklandığında ise ABPM kullanılır.
- ABPM'den sorumlu en yaygın mantarlar arasında Bipolaris türü, Schizophyllum commune ve Curvularia türü bulunur.
- Aspergillus duyarlılığı olan bireylerin yaklaşık %37'sinde ABPA gelişebilir
- ABPA'lı hastaların çoğu orta ila şiddetli astıma sahipken, bazılarında hafif astım vardır ve bu nedenle yalnızca semptomlara veya astım kontrolüne dayalı tarama birkaç vakayı gözden kaçırabilir
- Nadiren, ABPA bronşektazili hastalarda, kronik granülomatöz hastalıkta, hiperimmünoglobulinemi E'de ve akciğer nakli alıcılarında görülür.

Patoloji: Astımın histolojik özelliklerine ek olarak, bronşlarda mukoid tıkanıklık, eozinofilik pnömoni ve bronkosentrik granülomatozis ile patolojik olarak karakterize edilir. ABPA patogenezinde önemli bir başlatıcı olay, Aspergillus türlerinin solunum yollarında bozulmuş temizlenmesi ve kalıcı kolonizasyonudur. ZNF77'deki gibi genetik varyantlar, epitel bütünlüğünü tehlikeye atar ve Aspergillus konidyalarının bronş lümeninde çimlenmesine olanak tanır. Uyku halindeki konidyalar, hidrofobik bir protein kaplaması (RodA) nedeniyle immünolojik olarak etkisizken, çimlenme, immünojenik bileşenlerini açığa çıkararak yoğun bir inflamatuvar reaksiyona neden olur. Yeterli miktarda solunan tüm sporlar alerjen gibi davranabilse de dolaşımda mantar antijenlerine karşı normalde düşük olan IgG seviyesi ve bronkoalveolar sıvıdaki düşük antifungal salgısal IgA, sağlıklı bireylerin mantar sporlarını etkili bir şekilde ortadan kaldırabildiğini göstermektedir. Buna karşılık, atopik bireylerin mantar sporlarına veya miselyum parçalarına maruz kalması, IgE ve IgG antikorlarının oluşumuyla sonuçlanır. ABPA, tip 1, tip 3 ve tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonundan kaynaklanır. Alt solunum yollarının lümeninde inhale edilen fungal konidiaların çimlenmesi, eozinofillerin solunum yolu lümenine alınması da dahil olmak üzere immünolojik tepkilere yol açar. Bu tepkiler, fungal hücre duvarındaki b-glukanı tanır ve filamentöz kromatin (hücre dışı tuzaklar) salınımı ve IgE senteziyle birlikte hücre ölümünü (ETozis) başlatır. A. fumigatus, eozinofil aracılı sitotoksositeye dirençlidir ve bu da sitozolik galektin-10'dan histon sitrülasyonu ve Charcot-Leyden kristali oluşumuyla tip 2 inflamasyonu daha da teşvik ederek bol miktarda eozinofil, hücre dışı DNA, sitriline histon H3 ve Charcot-Leyden kristalleri içeren mukus tıkaçlarının oluşmasına neden olur. Aspergillus kaynaklı tip 2 inflamasyonun kümülatif etkisi bronşiyal aşırı duyarlılık, aşırı mukus üretimi ve yapısal hava yolu değişiklikleri olup, sonuçta bronşektaziye yol açar. Patogenezi ve tedavilerin etkilediği basamaklar şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: ABPA (Alerjik Bronkopulmoner Aspergilloz) patolojisi ve tedavi

Radyolojik bulgular: ABPA'nın radyografik belirtileri arasında geçici opasiteler, bronşektazi ve mukoid impaksiyon ve bronşiyal obstrüksiyonla ilişkili bulgular bulunur. Bronşektazi, halka gölgeleri veya paralel doğrusal opasiteler (tramvay hattı işareti) olarak ortaya çıkar.

Mukoid impaksiyon, tübüler veya dallanan opasitelerle sonuçlanır (eldivenli parmak işareti) Yüksek çözünürlüklü BT (YÇBT), bronşektazi tanısında altın standarttır ve ABPA'da tercih edilen görüntüleme yöntemidir. ABPA'daki bronşektazi herhangi bir akciğer bölgesini etkileyebilir ancak en sık üst ve orta lobları ve merkezi bronşları (akciğerlerin medial yarısı ile üçte ikisi) periferik bronşların eş zamanlı tutulumu ile veya olmaksızın etkiler. Diğer bulgular mukus sıkışması, yüksek zayıflatılmış mukus, sentrilobüler nodüller, tomurcuklanmış ağaç opasiteleri, atelektazi, mozaik perfüzyon ve hava hapsidir.

2024 yılında ISHAM (İnternational Society of Human and Animal Mycology ABPA working group) tarafından ABPA tanı ve sınıflandırma kriterleri yayınlanmış olup tablo 1 de özetlenmiştir.

Table 1. The 2024 International Society for Human and Animal Mycology ABPA working group criteria for diagnosing and classifying ABPA [2].	
Diagnostic criteria	
Predisposing conditions	Asthma or compatible clinicoradiological features (e.g. hemoptysis, mucus plug expectoration, fleeting pulmonary opacities)
Essential criteria	– Serum <i>A. fumigatus</i> -IgE ≥ 0.35 kUA/L – Total IgE ≥ 500 kU/L
Other criteria (≥ 2 required)	– Blood eosinophil count ≥ 500 cells/ μ L – Elevated serum <i>A. fumigatus</i> -IgG – Chest imaging: bronchiectasis, high-attenuation mucus, or fleeting opacities
Important considerations	– Serum total IgE < 500 IU/mL may be acceptable if all other criteria are met – High-attenuation mucus confirms ABPA even if not all criteria are fulfilled
Clinical classification	
Acute stage	Includes newly diagnosed ABPA and exacerbation Exacerbation: Clinical worsening (≥ 14 days) or radiological deterioration with $\geq 50\%$ rise in serum total IgE from the last recorded value. Excludes asthma or bronchiectasis exacerbations
Response	Symptomatic improvement by at least 50% (Likert/visual analog scale) and major radiological improvement or $\geq 20\%$ decline in serum total IgE after 8 weeks of treatment
Remission	Clinical and radiological improvement off glucocorticoids for ≥ 6 months, with no serum total IgE rise $\geq 50\%$
Treatment-dependent ABPA	Includes patients on biologics or long-term antifungal agents ≥ 2 exacerbations within 3 months of stopping treatment Worsened symptoms/imaging or rise in serum total IgE by 50% within four weeks of steroid tapering (on ≥ 2 occasions)
Advanced ABPA	Bronchiectasis involving ≥ 10 segments and cor pulmonale or type 2 respiratory failure
Imaging classification	
Serological ABPA (ABPA-S)	ABPA without bronchiectasis
ABPA with bronchiectasis (ABPA-B)	ABPA with bronchiectasis evident on chest computed tomography (CT)
ABPA with mucus plugging (ABPA-MP)	ABPA with mucus plugging (without HAM)
ABPA with high-attenuation mucus (ABPA-HAM)	If both bronchiectasis and mucus plugging are present, classified as ABPA-MP ABPA with high-attenuation mucus visible on CT chest
ABPA with chronic pleuropulmonary fibrosis (ABPA-CPF)	ABPA with ≥ 2 of the following: pulmonary fibrosis, fibro-cavitary lesions, fungal ball, or pleural thickening

ABPA: allergic bronchopulmonary aspergillosis; kUA: kilounits of antibody; mgA: milligrams of antibody.

*Serum *A. fumigatus*-IgG thresholds: 27mgA/L (India), 40 mgA/L (United Kingdom, also recommended by the manufacturer), 55 mgA/L (Spain), 60 mgA/L (Japan).

ABPA tedavisinin prensipleri

- İnflamasyonu kontrol etmek için anti-inflamatuar ajanlar (glukokortikoidler veya tip 2 bağıışıklık tepkisini hedef alan biyolojik ajanlar) ,
- Hava yolu mantar kolonizasyonunu azaltmak için antifungal ajanlar kullanmayı içerir.
- Tedavi hedefleri; semptomların giderilmesi, astım kontrolünün iyileştirilmesi, astım ve ABPA alevlenmelerinin önlenmesi, bronşektazi ilerlemesinin ortadan kaldırılması ve tedaviyle ilişkili yan etkilerin en aza indirilmesidir.
- Avrupa bronşektazi kayıt sisteminden (EMBARC) elde edilen ve ABPA'lı bireylerin diğer etiyolojilere bağlı bronşektazilere kıyasla daha sık alevlenme ve hastaneye yatış yaşadığını vurgulayan son veriler göz önüne alındığında özellikle önemlidir ve bu da tolere edilebilir, etkili yeni tedavi seçeneklerinin belirlenmesi yönündeki argümanı güçlendirmektedir.
- Bronşektazi ve kistik fibrozisli kişilerde, mukus temizliğini iyileştirmeye yönelik ek önlemler, alt solunum yolu mikrobiyal yükünü ve solunum yolu inflamasyonunu da azaltır.

TEDAVİLER

- Asemptomatik ABPA hastalarının sistemik tedavi ile tedavi edilmesi önerilmemektedir.
- ABPA-S, yalnızca astım kontrolü zayıfsa veya astım tedavisine rağmen tekrarlayan alevlenmeler varsa sistemik tedavi ile tedavi edilmelidir.

Akut ABPA tedavisi

Başlangıç tedavisi olarak 4 ay boyunca düşük ila orta dozda (2-4 hafta boyunca 0,5 mg·kg⁻¹gün⁻¹, azaltılarak 4 ay boyunca tamamlanır) oral prednizolon veya oral itrakonazol önerilmektedir. Sistemik glukokortikoidlerin kontrendike olduğu durumlarda başlangıç tedavisi olarak oral itrakonazol önerilmektedir. Birinci basamak tedavi olarak itrakonazol ve glukokortikoid kombinasyonunun kullanılmasını önerilmez. Ancak, oral itrakonazol ile birlikte kısa süreli (<2 hafta) glukokortikoid tedavisi başlangıç tedavisi olarak kullanılabilir. Oral vorikonazol, posakonazol ve isavukonazol birinci basamak ajanlar olarak kullanılmamalıdır. Sistemik glukokortikoidlere kontrendikasyonlar ve itrakonazol tedavisine intolerans, başarısızlık veya direnç varsa kullanılabilirler. Birincil tedavi olarak yüksek doz İKS ve biyolojik ajanların kullanılması önerilmemektedir.

ABPA alevlenmesi

Alevlenmeler veya ataklar sık görülür ve bunlara, serum toplam IgE düzeyinde bazal değere göre en az %100'lük bir artış eşlik eder. Alevlenmelerin %20 ila %35'i asemptomatiktir ve radyografik ve serolojik olarak tespit edilir. Fizik muayene sırasında asemptomatik alevlenme belirtileri tespit edilirse veya hastada tekrarlayan, asemptomatik alevlenmeler varsa, göğüs radyografileri çekilmelidir. Astımı kontrol altına almak için yeterli olan prednizon ve inhale glukokortikoid dozları, ABPA alevlenmelerini önlemek için yetersiz olabilir; bu nedenle ABPA kontrolünü ölçmek için toplam IgE düzeyinin izlenmesi gerekir. Akut ABPA alevlenmelerinin, yeni tanı konmuş ABPA ile aynı şekilde tedavi edilmesi önerilmektedir. Tekrarlayan (son 1-2 yılda ≥ 2) ABPA alevlenmelerinin tedavisinde oral prednizolon ve itrakonazol kombinasyonu kullanılmalıdır. Akut ABPA alevlenmelerinin tedavisinde biyolojik ajanların veya nebülize amfoterisin B'nin kullanılmasını önerilmemektedir.

Tedaviye bağımlı ABPA'nın yönetimi

ABPA hastalarının yaklaşık %10-25'i tedaviye bağımlı hale gelir. İtrakonazol, oral glukokortikoid dozunu, balgam eozinofil sayısını ve ABPA alevlenmelerini azaltmıştır. Son yirmi yılda, IgE, interlökin (IL)-5, IL-5 reseptörü (IL-5R), IL-4 reseptörü α (IL-4R α) ve timik stromal lenfopoietin (TSLP)'e karşı monoklonal antikorlarla ilgili çeşitli çalışmalar, şiddetli eozinofilik astımda klinik fayda göstermiştir. Biyolojik ajanların, vaka raporlarına ve küçük vaka serilerine dayanarak, stabil tedaviye bağlı ABPA'da yardımcı olma olasılığı yüksektir. ABPA'nın yüksek IgE seviyeleriyle ilişkili olması nedeniyle omalizumab potansiyel bir tedavi yaklaşımıdır. Mepolizumab (anti-IL-5), benralizumab (anti-IL-5R), dupilumab (anti-IL-4R α) ve tezepelumab (anti-TSLP) da ABPA hastalarında kullanılmıştır. ABPA'da biyolojik ajanlarla ilgili deneyimlerin çoğu omalizumab ile ilgilidir. ABPA'da omalizumab kullanımı, semptomlarda iyileşmeye, alevlenmelerde ve astım nedeniyle hastaneye yatışlarda azalmaya, akciğer fonksiyonlarında iyileşmeye ve oral steroid dozunda azalmaya yol açmıştır. 13 hastayı kapsayan tek çapraz RCT'de, omalizumab kullanımı (plaseboya kıyasla) daha az sıklıkta alevlenmeler ve A. fumigatus'a karşı bazofil reaktivitesinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Biyolojik ajanlar ayrıca altta yatan astımın idame tedavisi için de düşünülmelidir. Son olarak, sürekli düşük doz glukokortikoidler, tedaviye bağlı ABPA'nın yönetiminde son seçenek olmalıdır. Sonuç olarak tedaviye bağımlı ABPA'nın yönetimi için uzun süreli itrakonazol, nebülize amfoterisin B veya biyolojik ajanlar önerilen seçeneklerdir.

Remisyonunda ABPA Yönetimi

Remisyon sırasında (stabil hastalık), ABPA hastaları altta yatan astım ve bronşektazi (ICS ve uzun etkili bronkodilatörler, nebülize salin, antibiyotikler ve diğerleri) için mevcut kılavuzlara göre yönetilmelidir. Hastalar ilk yıl boyunca her 3-6 ayda bir, ardından her 6-12 ayda bir klinik değerlendirme, serum total IgE düzeyleri ve akciğer fonksiyon testi ile izlenmelidir. Remisyon, özellikle tedaviye bağımlı ABPA hastalarında, uzun süreli itrakonazol, nebülize amfoterisin B ve biyolojik ajanlar kullanılarak uzatılabilir. Remisyondaki hastaların altta yatan astım ve bronşektazi için mevcut kılavuzlara göre tedavi edilmesini önerilmektedir. Antifungal azoller veya biyolojik ajanlarla remisyonla giren hastalarda, bu tedavilere olan ihtiyacı belirlemek için periyodik değerlendirmeler önerilmektedir.

Yaygın bronşektazi ve ileri ABPA'nın tedavisi

İleri ABPA hakkında spesifik bir çalışma bulunmamaktadır. Nebülize hipertonic salin (%3-7, 4-5 mL), bronşektazi hastalarında balgam viskozitesini azaltabilir ve mukus tıkaçlarının atılmasını kolaylaştırabilir. Bronkospazm riskini en aza indirmek için tedaviden önce nebülize salbutamol uygulanmalıdır. Ayrıca, nebülize hipertonic salinin ilk dozu gözetim altında uygulanmalıdır. Nebülize antibiyotikler ve uzun süreli azitromisin tedavisi, bronşektazi ve sık enfeksiyöz alevlenmeleri olan ABPA hastalarında sonuçları iyileştirebilir. İtrakonazol kullananlarda azitromisin kullanırken dikkatli olunması önerilir, çünkü QTc uzamasına neden olabilir. Bazı ABPA hastalarında yaygın bronşektazi, kronik tip 2 solunum yetmezliğine ve pulmoner hipertansiyona yol açabilir. Bir çalışmada, kronik ve alerjik aspergillozlu hastalar, sağlıklı yetişkinlere kıyasla 23 değerlikli pnömokok polisakkarit aşısına zayıf yanıt vermiştir. Bu nedenle, grip veya pnömokok aşısı, glukokortikoid tedavisine başlamadan önce uygulanmalı veya altta yatan durum daha iyi kontrol altına alınana kadar (örneğin, antifungal ilaçlar veya glukokortikoidlerle tedaviden sonra) ertelenmelidir. Tablo 2'de tedavilerin dozu ve kanıt düzeyleri belirtilmiştir.

Gebelikte; akut evre veya tedaviye bağlı ABPA'nın yönetimi için sistemik glukokortikoidlerin (gebe olmayanlarla aynı dozlarda) kullanılmasını ve biyolojik ajanların veya oral azollerin kullanımından kaçınılması önerilmektedir.

Kistik Fibrozis; Glukokortikoidler veya azoller tercih edilen başlangıç ajanlarıdır. Glukokortikoidler, Kistik Fibrozda ciddi sonuçlara yol açan diabetes mellitusa neden olabilir. Günlük glukokortikoidlerle ilişkili toksisiteyi sınırlamak için tek başına veya azollerle birlikte aylık intravenöz metilprednizolon tedavisi dozları kullanılmıştır Glukokortikoidlerin azollerle kombinasyonu da Kistik Fibroz-ABPA'da giderek daha fazla kullanılmaktadır. 12 ay boyunca oral itraconazol ile birlikte 3 haftalık oral kortikosteroid kürü Kistik Fibroz-ABPA'yı etkili bir şekilde tedavi ettiği gösterilmiştir. İtraconazol kapsülleri kullanılırken, ilaç Kistik Fibrozda zayıf emildiği için terapötik ilaç takibi şarttır. Süper biyoyararlanımlı itraconazol formülasyonu iyi tolere edilmiş ve KF-ABPA'lı hastaların %81'inde terapötik yanıt elde etmiştir. Vorikonazol ışığa duyarlılığa yol açtığından dikkatli kullanılmalıdır. Posakonazol, KF-ABPA'da terapötik ilaç seviyelerine ve iyi klinik yanıtı ulaştığı saptanmıştır. Önceki bir inceleme, omalizumab'ın ABPA'lı hastalara fayda sağlayabileceğini öne sürmüş olsa da yakın tarihli bir vaka serisi omalizumab ile herhangi bir fayda bulamamıştır.

Sonuç olarak;

- Alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA), Aspergillus türlerine karşı aşırı duyarlılıkla karakterize, mukus tıkanıklığına ve bronşektaziye yol açan, astımın sıklıkla teşhis edilen bir komplikasyonudur.
- Sistemik glukokortikoidler, oral triazol antifungal ilaçlar, inhale antifungal ajanlar ve biyolojik tedavileri içeren aşamalı, fenotip odaklı bir tedavi yaklaşımı sunuyoruz.
- Tedavi, hastalığın şiddeti, radyolojik fenotip ve klinik semptom yüküne göre yönlendirilir.
- Oral prednizolon veya oral itraconazol, birinci basamak tedaviler olmaya devam etmektedir.
- Biyolojik ilaçlar ve inhale antifungal ajanlar, tedaviye bağımlı ABPA fenotipi için ayrılmıştır.
- Serum toplam IgE düzeyi, tedavi yanıtının izlenmesi için tercih edilen biyobelirteçtir.

Table 2. Pharmacotherapies in the management of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA).

Pharmacotherapy	Indication	Level of evidence	Comment
Asthma therapy (ICS [moderate dose], LABA, LAMA, LTRA, and theophylline)	Background asthma control in all ABPA phenotypes	I (extrapolated from asthma)	No direct evidence in ABPA; essential to maintain baseline asthma control
Prednisolone (0.5 mg/kg/day for 4 weeks, 0.25 mg/kg/day for 4 weeks, 0.125 mg/kg/day for 4 weeks, then taper by 5 mg every two weeks and discontinue by 4 months)	Primary therapy for acute ABPA	I	Preferred in pregnancy and when azoles are contraindicated
Oral itraconazole (200 mg BID or SUBA 65 mg BID) for four months	Primary therapy for acute ABPA; long-term therapy in treatment-dependent ABPA	II	Preferred in children, diabetes, obesity, glaucoma, CF, and glucocorticoid intolerance; target drug levels 0.5–2 mg/L
Oral voriconazole (200 mg BID) for four months	Second line for acute ABPA	II	Effective but associated with more adverse effects than itraconazole; target drug levels 1–2 mg/L
Oral posaconazole (300 mg daily) for four months	Salvage therapy for acute ABPA	III	Consider in patients intolerant or refractory to prednisolone or itraconazole; target drug levels 1–2 mg/L
Oral isavuconazole (200 mg daily) for four months	Salvage therapy for acute ABPA	D	Limited data; off-label and experimental use
Combination: prednisolone plus itraconazole	Frequent exacerbations (≥2/year), extensive bronchiectasis (≥10 CT segments), or eosinophilia (≥1000 cells/μL)	II	May reduce exacerbation frequency; not first-line
Nebulized amphotericin B (ABDC (10 mg BID, 6 days/week)	Treatment-dependent ABPA	II	Both RCTs used subtherapeutic doses; higher-dose studies needed
LAMB (25 mg twice weekly) for at least 4 months	Refractory or steroid-resistant ABPA; pediatric use	D	Reduces systemic steroid burden; fewer side effects
Pulse methylprednisolone (15 mg/kg/day × 3 days monthly) for at least 4 months	ABPA with low BEC (≤1000 cells/μL) and raised serum total IgE	III	Reduces steroid dependence and exacerbations; more trials needed
Omalizumab (375 mg SC every 2 weeks)	Eosinophilic ABPA (BEC ≥1000 cells/μL)	D	Promising in steroid-dependent disease; ongoing trials awaited
Mepolizumab (100 mg SC monthly)	Allergic or eosinophilic ABPA	D	Shows broad efficacy; emerging role in mucus-plug dominant phenotype
Benralizumab (30 mg SC monthly × 3, then every 2 months)	Refractory ABPA with high IgE or mixed phenotype	D	Targets upstream cytokines (IL-5); limited data in ABPA
Dupilumab (600 mg loading, then 300 mg SC every 2 weeks)		D	
Teprotumumab (210 mg SC every 4 weeks)		D	

Kaynaklar

1. Agarwal R, Sehgal IS, Muthu V, Denning DW, Chakrabarti A, Soundappan K, Garg M, Rudramurthy SM, Dhooria S, Armstrong-James D, Asano K, Gangneux JP, Chotirmall SH, Salzer HJF, Chalmers JD, Godet C, Joest M, Page I, Nair P, Arjun P, Dhar R, Jat KR, Joe G, Krishnaswamy UM, Mathew JL, Maturu VN, Mohan A, Nath A, Patel D, Savio J, Saxena P, Soman R, Thangakunam B, Baxter CG, Bongomin F, Calhoun WJ, Cornely OA, Douglass JA, Kosmidis C, Meis JF, Moss R, Pasqualotto AC, Seidel D, Sprute R, Prasad KT, Aggarwal AN. Revised ISHAM-ABPA working group clinical practice guidelines for diagnosing, classifying and treating allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycoses. *Eur Respir J*. 2024 Apr 4;63(4):2400061. doi: 10.1183/13993003.00061-2024. PMID: 38423624; PMCID: PMC10991853.
2. Agarwal, R., Muthu, V., & Sehgal, I. S. (2025). New insights into the treatment of asthma complicated by allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 19(9), 967–979. <https://doi.org/10.1080/17476348.2025.2517302>

NSAİİ'lar ile Çoklu Seçici Erken Tip Reaksiyon (NMSIR)

Dr. Hale Ateş

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), ağrı kesici, ateş düşürücü ve antiinflamatuvar özellikleri nedeni ile hem erişkin hem de çocuk yaş grubundaki hastalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalara göre NSAİİ'lar, ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının en yaygın nedenidir. Duyarlı bireylerde NSAİİ'lar, çeşitli immünolojik (IgE ve T hücre aracılı) mekanizmalar ile selektif aşırı duyarlılık reaksiyonlarına veya immünolojik olmayan siklooksijenaz-1 (COX-1) inhibisyonuyla ilişkili mekanizmalar ile çapraz reaktif aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olurlar. Çapraz reaksiyonlarda hastalar, COX-1 inhibisyonuna bağlı farmakolojik bir mekanizma ile kimyasal yapıları farklı olan birden fazla NSAİİ'a karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu geliştirirler. Selektif reaksiyonlarda ise hastalar, aynı kimyasal gruptan bir ya da birden fazla NSAİİ'a karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu geliştirirken farklı kimyasal yapıdaki ilaçları iyi tolere ederler.

2001 yılında Stevenson ve arkadaşları, NSAİİ'lere karşı aşırı duyarlılık reaksiyonlarını klinik belirtiler, eşlik eden hastalıkların varlığı ve diğer COX-1 inhibitörleriyle çapraz reaksiyon temelinde sınıflandırmıştır. 2011 yılında Avrupa İlaç Alerjisi Ağı (ENDA), NSAİİ'lere karşı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanımlarını ve sınıflandırmalarını ve tanı ve tedavi için pratik algoritmaları içeren bir uzlaşma belgesi önermiş ve 2013 yılında bu belge revize edilmiştir. En son ENDA raporunda, klinik belirtilere, eşlik eden hastalıkların varlığına ve diğer COX-1 inhibitörleriyle çapraz reaksiyona göre beş klinik durum tanımlanmıştır. Bunlardan NSAİİ ile alevlenen solunum yolu hastalığı (NERD), NSAİİ ile alevlenen deri hastalığı (NECD) ve NSAİİ ile indüklenen ürtiker/anjiyoödem (NIUA) olmak üzere üç grup çapraz reaktif NSAİİ aşırı duyarlılık tipleri olarak tanımlanır. Diğer iki grup da tek NSAİİ kaynaklı ürtiker/anjiyoödem/anafilaksi (SNIUAA) ve tek NSAİİ kaynaklı gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları (SNIDR) olmak üzere selektif reaksiyonlardır.

ENDA raporu NSAİİ ilişkili tüm aşırı duyarlılık reaksiyonlarını sınıflandırıyor gibi görünse de, sonrasında yayınlanan çalışmalardaki veriler, tüm fenotiplerin bu sınıflandırmaya tam olarak uymadığını desteklemiştir. Bu sınıflamaya uymayan fenotiplerden birisi de kimyasal yapıları farklı olan birden fazla NSAİİ'a karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu gösteren ancak asetilsalisilik asiti (ASA) tolere eden hasta grubudur. 2015 yılında *Demir ve arkadaşları* tarafından ENDA'nın NSAİİ aşırı duyarlılık sınıflandırmasının kullanılabilirliğini değerlendirmek için yapılan çalışmada, NSAİİ aşırı duyarlılığı doğrulanan 308 hasta değerlendirilmiş. Bu hastalardan beşinin (%1,6) mevcut sınıflandırmaya uymadığı izlenmiş. Beş hastadan biri parasetamol ve ibuprofen ile anjiyoödem yaşamış, ancak diklofenak'ı tolere etmiş, diğeri ise parasetamol ile anafilaksi ve metamizol ile ürtiker yaşamış, ancak aspirini tolere etmiş, kalan üç hasta da kimyasal yapıları farklı NSAİİ'lar ile anafilaksi yaşamış. Aynı yıl *Guvenir ve arkadaşları* tarafından NSAİİ aşırı duyarlılığı şüphesi olan 123 çocuk hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada da ASA'yı ve metamizolü tolere eden bir hastada ibuprofen ve parasetamole bağlı iki ürtiker-anjiyoödem atağı bildirilmiştir. 2016 yılında da *Bogas ve arkadaşları* ASA'yı tolere ederken ibuprofen ve diklofenak'a karşı farklı anafilaksi atakları gösteren bir hastayı tanımlamıştır. Aynı yıl *Sanchez ve arkadaşları* tarafından kimyasal yapıları farklı üç NSAİİ ile aşırı duyarlılık reaksiyonu gösteren ancak ASA ve ibuprofeni tolere edebilen bir hasta tanımlanmıştır. 2017 yılında *Alzate ve arkadaşları* tarafından kimyasal yapıları farklı iki ya da daha fazla NSAİİ ile ilaç aşırı duyarlılığı doğrulanmış ve ASA'ya toleransı olan 16 hasta gösterilmiştir. 2020 yılında yine *Sanchez ve arkadaşları* tarafından yapılan çalışmada metamizol ve parasetamol ile farklı ürtiker atakları görülürken, ASA'yı tolere eden ve parasetamol ve ibuprofen ile farklı ürtiker atakları görülürken yine ASA'yı tolere eden iki hasta tanımlanmıştır.

Son yıllarda kaydedilen bu ilerlemeler ışığında 2020 yılında Dona ve arkadaşları tarafından mevcut sınıflandırmada dikkate alınmayan; kimyasal yapıları farklı olan birden fazla NSAİİ'a karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu gösteren ancak ASA'yı tolere eden bu hasta grubunun 'NSAİİ'lar ile çoklu seçici ani reaksiyonlar (NMSIR)' tanımı ile ele alınması önerisinde bulunulmuştur. Yakın zamanda yayınlanan NSAİİ aşırı duyarlılık reaksiyonlarının sınıflandırmasının ve rutin tanısının güncellenmesi konulu Dünya Alerji Organizasyonu (WAO) beyanında bu durum 'belirsizlik alanı' başlığı altında incelenmiş; çoklu NSAİİ ile aşırı duyarlılık reaksiyonu olan hastalar ASA toleransı açısından test edilmelidir, ASA tolere edilirse bu hastalarda 'NSAİİ'lar ile çoklu seçici ani reaksiyon (NMSIR)' tanısı düşünülmelidir görüşü desteklenmiştir. Bu durumun ne sıklıkta meydana geldiği henüz belirsizdir. IgE aracılı mekanizma ile oluştuğu öngörülmektedir ama henüz net değildir. Bu hastalarda ASA provokasyonu önerilmekle birlikte bu işlemin önemli bir reaksiyon riski taşıdığı unutulmamalıdır. Şu ana kadar bu durum için tespit edilmiş herhangi bir biyobelirteç yoktur.

Kaynaklar:

1. Romano A, Valluzzi RL, Alvarez-Cuesta E, et al. World Allergy Organ J. 2025 Aug 12;18(8):101086. doi: 10.1016/j.waojou.2025.101086. eCollection 2025 Aug.
2. Doña I, Pérez-Sánchez N, Eguiluz-Gracia I, et al. Progress in understanding hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. Allergy. 2020 Mar;75(3):561–575.
3. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs. Allergy. 2013;68(10):1219–1232.
4. Pérez-Sánchez N, Bogas G, Cornejo-García JA, et al. Multiple non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity without hypersensitivity to aspirin. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4(3):524–525.
5. Bogas G, Pérez-Sánchez N, Andreu I, et al. Anaphylaxis to 2 NSAIDs in a patient who tolerated ASA. J Investig Allergol Clin Immunol. 2016;26(4):266–268.
6. Pérez-Alzate D, Cornejo-García JA, Pérez-Sánchez N, et al. Immediate reactions to more than 1 NSAID must not be considered cross-hypersensitivity unless tolerance to ASA is verified. J Investig Allergol Clin Immunol. 2017;27(1):32–39.
7. Guvenir H, Dibek Misirlioglu E, Vezir E, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity among children. Allergy Asthma Proc. 2015;36(5):386–393.
8. Pérez-Sánchez N, Cornejo-García JA, Bogas-Herrera G, Torres Jaén MJ, Doña Díaz I. Acetylsalicylic acid challenge optimal dose in non-steroidal anti-inflammatory drugs hypersensitivity diagnosis. Allergy. 2020;75(6):1501–1503.
9. Blanca-López N, Bogas G, Doña I, et al. ASA must be given to classify multiple NSAID-hypersensitivity patients as selective or cross-intolerant. Allergy. 2016;71(4):576–578.

Hızlı veya Yavaş Oral İmmünoterapi
Dr. Handan Duman Şenol
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji BD

Besin alerjisinde oral immünoterapi (OİT), son yıllarda farklı hız ve doz stratejileriyle çeşitlenmiş; konvansiyonel, hızlı protokollere alternatif olarak yavaş ve düşük doz yaklaşımlar gündeme gelmiştir. İlk düşük doz çalışmaları 2015 yılında Yanagida ve ark. Tarafından bildirilmiş, 3 ml inek sütü 1 yıl süresince düzenli verildiğinde 25 ml sütü tüketebilen çocukların OİT grubunda kontrol gruba göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır(1).

(SmaChO) Randomize Kontrollü çalışmada, 1–3 yaş aralığındaki küçük çocuklarda uygulanan yavaş hızda fıstık OİT'nin etkinliğini değerlendirilmiştir. Bir yıllık tedavi sonunda yüksek düzeyde desensitizasyon sağlanmış, özellikle erken çocukluk döneminde düşük immünolojik reaktivitenin yavaş artırımla birleştirildiğinde güvenli ve etkili bir yaklaşım sunduğu gösterilmiştir. SmaChO protokolü, hızlı artış protokollerine göre daha düşük yan etki oranları ve yüksek tedavi uyumu ile dikkat çekmektedir. Bu çalışma, erken yaşta başlanan yavaş OİT'nin tolerans gelişimini kolaylaştırabileceğine dair önemli kanıtlar sunmaktadır(2).

Sugiura ve ark. ise düşük doz ve yavaş artırımla uygulanan OİT'nin eşik doz ve immünolojik parametrelerdeki değişimini incelemiştir. Sonuçlar, düşük doz OİT'nin zaman içerisinde klinik eşiği artırabildiğini, buna eşlik eden immünolojik değişikliklerde ise spesifik IgE düzeylerinde azalma ve IgG4'te artış gibi klasik tolerans göstergelerinin ortaya çıktığını göstermektedir. Bu çalışma, düşük doz yaklaşımlarının yalnızca güvenlik açısından değil, immün modülasyon açısından da etkili olduğunu desteklemektedir(3).

Sonuç olarak mevcut veriler, yavaş ve düşük doz temelli OİT stratejilerinin, özellikle küçük çocuklar ve yüksek riskli fenotiplerde, konvansiyonel protokollere kıyasla daha iyi bir güvenlik–uyum dengesi sunabileceğini düşündürmekte; optimal idame dozunun ise hastanın klinik hedeflerine, yaşam tarzına ve risk toleransına göre belirlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Kaynaklar:

1. Yanagida N, Sato S, Asaumi T, Okada Y, Ogura K, Ebisawa M. A Single-Center, Case-Control Study of Low-Dose-Induction Oral Immunotherapy with Cow's Milk. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;168(2):131-7. doi: 10.1159/000442157. Epub 2015 Dec 19. PMID: 26683057.
2. Uhl C, Klevebro S, Sverremark-Ekström E, Tedner SG, Brandström J, Papageorgiou C, Melén E, Konradsen JR, Nilsson C, Asarnoj A. High Degree of Desensitization After 1 Year of Early-Life Peanut Oral Immunotherapy: Small Children Oral Immunotherapy (SmaChO) Randomized Controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024 May;12(5):1297-1305. doi: 10.1016/j.jaip.2024.02.030. Epub 2024 Feb 28. PMID: 38428524.
3. Sugiura S, Kitamura K, Makino A, Matsui T, Furuta T, Takasato Y, Kando N, Ito K. Slow low-dose oral immunotherapy: Threshold and immunological change. *Allergol Int.* 2020 Oct;69(4):601-609. doi: 10.1016/j.alit.2020.03.008. Epub 2020 May 20. PMID: 32444309.

Eozinofilik özofajit tedavisinde yenilikler

Dr. Handan Duman Şenol

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji BD

Eozinofilik özofajit (EoE), prevalansı giderek artan, kronik ve Th2-aracılı bir özofagus hastalığıdır. Geleneksel tedaviler olan yutulabilir kortikosteroidler, proton pompa inhibitörleri ve eliminasyon diyetleri birçok hastada etkili olsa da, özellikle orta-ağır seyirli veya relaps eğilimli olgularda tedavi yanıtı sınırlı kalabilmektedir. Bu durum hedefe yönelik tedavilerin önemini artırmış ve son yıllarda moleküler düzeyde etkili biyolojik ajanlar ön plana çıkmıştır.

IL-4/IL-13 sinyal yolunun bloke edilmesi EoE patogenezinde kritik mekanizmalardan biri olup, bu doğrultuda geliştirilen dupilumab ilk onaylı biyolojik tedavi olmuştur. Hem erişkin hem pediatrik hastalarda semptomatik ve histolojik iyileşme sağlaması, bu ilacı güncel tedavide önemli bir seçenek haline getirmiştir. IL-13 hedefli tedaviler arasında yer alan cendakimab ise EoE'ye özgü transkriptomik aktiviteyi modüle ederek CCL26, POSTN ve DSG1 gibi temel patojenik genlerin ekspresyonunu azaltmış; remisyona ulaşmayan hastalarda dahi anlamlı moleküler düzeltilmeler göstermiştir.

Bunlara ek olarak, lenfosit migrasyonunu azaltan S1P reseptör modülatörleri de yeni tedavi adayları arasına girmiştir. Oral bir ajan olan etrasimod, eozinofilik infiltrasyonu azaltarak histolojik iyileşme sağlamış ve sistemik biyolojik tedavilere alternatif potansiyeli ortaya koymuştur.

Mevcut veriler, EoE tedavisinde immün yolakları doğrudan hedefleyen yaklaşımların yalnızca inflamasyonu değil, altta yatan hastalık biyolojisini de modüle edebildiğini göstermektedir. Moleküler profillemeye ve endotype-temelli kişiselleştirilmiş tedaviler, önümüzdeki yıllarda EoE yönetiminde önemli bir yer edinecektir.

Kaynaklar:

1. Dickerson A, Dellon ES, Aceves SS. Future of therapy and monitoring for eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. Ann Allergy Asthma Immunol. 2025 Aug;135(2):143-154. doi: 10.1016/j.anai.2025.05.016. Epub 2025 May 18. PMID: 40393554.
2. Olic I, Zivkovic PM, Zaja I, Pavlovic N, Kumric M, Bozic J. Advances and Challenges in the Development of New and Novel Treatment Strategies for Eosinophilic Esophagitis (EoE). Pharmaceuticals (Basel). 2025 Sep 11;18(9):1359. doi: 10.3390/ph18091359. PMID: 41011228; PMCID: PMC12472205.
3. Dellon ES, Charriez CM, Zhang S, Falk GW, Oliva S, Ma C, Siffledeen J, Schroeder S, Philpott H, Vanuytsel T, Abe Y, Li K, Zema CL, Venkatasamy A, Yeshokumar AK, Oh YS, Schoepfer A. Cendakimab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. NEJM Evid. 2025 Oct;4(10):EVIDoa2500095. doi: 10.1056/EVIDoa2500095. Epub 2025 Sep 23. PMID: 40985784.

**Primer İmmün yetmezlik Hastalıklarında
Göğüs Hastalıkları Açısından Uyarıcı Bulgular ve Yönetimi
Dr. Hayrunnisa Bekis Bozkurt**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji ve
İmmünoloji Bilim Dalı

Bağışıklık sistemi kişinin kendinden yabancı olana karşı harekete geçmesi, yaşamsal faaliyetlerin ve homeostazın devamı için bir dizi kompleks reaksiyonun meydana gelmesi olarak tanımlanabilir. Bu sistemde doğuştan gelen genetik bozukluklar sonucu primer immün yetmezlik (PİY) hastalıkları oluşur.(1) Günümüzde Inborn Errors of İmmünity (IEI) adı ile bilinmektedir. Tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmünite, alerjiye yatkınlık, malignite riskinde artış ile karşımıza çıkabilirler. Bugüne dek 500'ün üzerinde hastalık ve 10 farklı alt grubu tanımlanmıştır.(2) En sık primer antikor eksiklikleri görülür ve en sık pulmoner bulgularla ortaya çıkarlar.

Akciğerler hem solunum hem de bağışıklık açısından kritik organlardır.(3) Çevreden gelen partiküller ve mikroorganizmalar, önce mukozal bariyerler ve fiziksel savunma mekanizmalarıyla (öksürük, hapşırma) tutulur.(3,4) Daha küçük parçacıklar ise epitel hücreleri ve fagositler tarafından yakalanır, işlenir ve Toll benzeri reseptörler(TLR) aracılığıyla doğal bağışıklık sistemini aktive eder. Bu sistem sitokinler, kemokinler ve antimikrobiyal peptitlerin salgılanmasını tetikler ve böylece adaptif bağışıklık yanıtını (Th1, Th2, Th9, Th17) harekete geçirir. Tepkilerin düzenlenmesi ise sinyal iletim yolları ve transkripsiyon faktörleri aracılığıyla sağlanır. Doğal bağışıklık hücreleri (makrofaj, nötrofil, dendritik hücre, mast hücresi, NK hücreleri) ile adaptif hücreler (T ve B hücreleri) tarafından korunur. Doğal bağışıklık hücreler patojenleri yakalayıp yok eder ve sitokinlerle diğer hücreleri uyarırken, adaptif hücreler spesifik yanıt geliştirir ve antikor üretir. Böylece akciğerler hem hızlı hem de uzun süreli bağışıklıkta önemli rol oynar.(4) PİY hastalıklarında göğüs hastalıkları çok sık görülür, yapılan çalışmalarda %60-70 arasında başlangıç semptomu olarak gözlendiği bildirilmiştir.(5) Ek olarak, PİY hastalıklarında mortalitenin de önemli bir nedenidir. (5)

Bu nedenle, PİY'li hastalarda pulmoner bulguların tanınması, altta yatan genetik bağışıklık kusurlarına dair önemli ipuçları sağlayabileceğinden çok önemlidir.

PİY'deki akciğer hastalığı tipleri, etkilenen bölmelere göre kategorize edilebilir: hava yolları, alveolar boşluklar, interstisyum, vasküler yapılar ve plevra. Bunlar üç temel anatomik yapı içinde organize olmuştur: bronkovasküler ağaç, gaz değişim sistemi (alveolar keseler) ve

intralobüler septalar. Bu anatomik işaretlerin akciğer görüntüleriyle, özellikle yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) ile ilişkilendirilmesi, PİY'deki pulmoner tutulumu değerlendirmek için son derece yararlıdır.(3,6) Bu bölmeleri içeren durumlara bakılacak olursa:

- **Hava yolu hastalıkları:** Tekrarlayan enfeksiyonlar, bronkopnömoni, pnömoni, otit, sinüzit, bronşit olarak özetlenebilir. Jeffrey Modell vakfının 1993'te geliştirdiği PİY için 10 uyarıcı bulgu içinde senede 2 ve daha fazla pnömoni, 4 ve daha fazla otit, 2 ve daha fazla sinüzit, 2 aydan uzun tedavi ihtiyacı yer almaktadır(7). Güncel çalışmalarda bu verilerin sensitivitesi düşük olduğundan yeni skorlamalar geliştirmiştir. Yakın tarihli PIDCAP çalışmasında çocuklar için yılda 2 kez pnömoni, ya da 2 yılda 3 ve daha fazla pnömoni, 2 ve daha fazla sinüzit ya da orbital selülit, 3 yaş altında altı ve daha fazla otit, 3 yaş üzerinde yılda 4 ve daha fazla otit, derin doku apsesi ve kistik fibrozis olmaksızın bronşektazi ; erişkinler için on yılda 2 ve daha fazla pnömoni, bir yılda 2 ve daha fazla sinüzit, bir yılda 2 ve daha fazla otit, derin apse, kistik fibrozis dışı bronşektazi ve atipik mikobakteri enfeksiyonları artık uyarıcı bulgular arasında kabul edilmektedir.(8)

Burada enfeksiyonun çok erken yaşta başlaması, atipik ve/veya fırsatçı mikroroganizma ile başlaması, intravenöz antibiyotik ihtiyacı, hastane ve/veya yoğunbakım yatış ihtiyacı gerekip gerekmediği sorgulanmalıdır(9). Yine ülkemiz gibi tüberkülozun endemik olduğu yerlerde her tüberküloz olgusu değil ancak tekrarlayan, miliyer klinikte olan, atipik mikobakteri ile ve ilaç dirençli olan olgular özellikle doğal immün sistem defetleri alt grubunda yer alan Mikobakteriyel hastalıklara mendelyen duyarlılık (MSMD) alt grubu (IL12 eksikliği, IFN gamma bozukluğu) açısından değerlendirilmelidir(10). Apse veya ampiyem gelişimi durumunda fagositer sistem defektleri ve kombine imün yetmezlikler mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

PİY'de tekrarlayan enfeksiyonlar, küçük hava yollarında mukus tıkanıklığına neden olabilir ve bu durum HRCT'de tomurcuklanmış ağaç örüntüsü olarak görülebilir. PİY'de de yaygın olan bronşektazi, kalınlaşmış duvarlara sahip kalıcı olarak genişlemiş bronşlar olarak görünür. HRCT'de mozaik atenüasyonla birlikte geri dönüşümsüz hava yolu tıkanıklığı ve bölgesel hava hapsi ile karakterize bronşiyolit obliterans gibi durumlarla da ortaya çıkabilir. Benzer bir örüntü, peribronşiyal lenfoid proliferasyonlu foliküler bronşiyolitte de görülür.(8,11)

- **İntertisyel ve alveoler hastalık:** İntertisyel ve alveoler bozukluklar dahil olmak üzere parankimal akciğer hastalıkları genellikle hipoksemi, ral, taşipne ve zayıf kilo alımı ile kendini gösterir. Radyolojik olarak, diffüz interstisyel akciğer hastalıkları (ILD), yaygın retiküler, nodüler veya retikülonodüler opasiteler olarak görülebilir. Özellikle primer antikor eksiklikleri,

yaygın değişken immünyetmezlik hastalarında sık görülür. Nedeni bilinmeyen ILD hastalarının araştırılması uygundur. Başlangıç bulgusu olmasa bile özellikle erişkin çağda yaygın değişken immünyetmezlik hastalarında %40'a varan oranlarda ILD gelişebileceği bildirilmiştir. Bazı ILD'ler, ilerleyip bal peteği deseni oluşturabilen diffüz alveolar hasar ve interlobüler retiküler ağ fibrozisi olarak ortaya çıkabilir. Yine HRCT'de buzlu cam görünümü olabilir.(12,13)

• **Vasküler paternler:** Vasküler bulgular arasında pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ve diffüz alveolar hemoraji (DAH) gibi bozukluklar bulunur. PAH, sistemik vaskülitler ve otoimmün bozukluklarda ortaya çıkabilir. Alveolar boşluklara kanama ile belirginleşen ve genellikle pulmoner kapillerit ile ilişkili olan DAH, HRCT'de buzlu cam görünümü veya konsolidasyonlar olarak görülür. PİY hastalıklarına eşlik etmeleri nadirdir, bildirilmiş vakalar vardır.(3,14,15)

• **Plevral paternler:** Enfeksiyöz olmayan plevra tutulumu, genellikle otoimmün veya otoinflamatuvar bozukluklarla ilişkili olan plevral efüzyonlar, poliserozit veya plevral kalınlaşma ve fibrozis olarak ortaya çıkabilir.(16) Bu plevral değişiklikler, visseral plevra ve interlobüler septalar arasındaki bağlantı nedeniyle ILD'lerle ilişkili olabilir. Ailevi akdeniz ateşi beneri serözit atakları ile giden romatolojik hastalıklar da sık rastlanan bulgulardır. Pnömotoraks gibi komplikasyonlar da, çoğunlukla hava yolu veya büyük parankimal kistik lezyonlardan kaynaklanabilir. Özellikle immüdisregülasyon hastalıklarına eşlik edebilirler (17).

Klinik değerlendirme, geçmiş enfeksiyonları (örneğin sıklık, şiddet, süre, etken organizmalar, antibiyotik kullanımı), olası otoimmün veya otoinflamatuvar semptomları ve kalıtsal bozukluk belirtilerini kapsayan ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene ile başlar. Hastalığın başlangıcından itibaren semptomların zamanlaması da dahil olmak üzere solunum semptomlarının kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi gerekir.(18) Akciğer muayenesi, göğüs inspeksiyonunu, uzamış ekspirasyon dahil tüm sesler ve/veya azalmış akciğer sesleri (sessiz akciğer), tüm akciğer lobları hem önden hem arkadan dinlenmesi ile gerçekleştirilecek olan oskültasyonu içerir. Fizik muayenede ayrıca kronik akciğer hastalığı belirtilerini (örneğin, çomak parmak) de değerlendirmelidir. Ayrıca sistemik muayene yapılmalı PİY düşündürebilecek tüm organ sistemlerindeki bulgular not edilmelidir. (6) Şüphelenilmesi gereken uyarıcı bulgular, tekrarlayan, şiddetli, atipik enfeksiyonlar, apse ve/veya ampiyem varlığı, sendromik özelliklerin eşlik etmesi, akraba evliliği ve ailede PİY öyküsü pozitifliği, büyüme gelişme geriliği, açıklanmayan inflamasyon, otoimmünite varlığı, idiyopatik bronşektazi, idiyopatik ILD,

erken başlangıçlı pulmoner hemoraji, canlı aşı sonrası şiddetli enfeksiyon durumu olarak özetlenebilir.

Yönetim

Akciğer grafisi fikir verse de temel patolojileri saptamada HRCT oldukça yardımcıdır. Ancak düşük doz radyasyon uygulanmalı ve özellikle DNA onarım kusurlarında (Ataksi-telenjipektazi,..vb) malignite riski nedeni ile çok dikkatli olunmalıdır ve lüzum halinde MR tercih edilmelidir. Akciğer görüntülemesinde, anatomik kompartmanların tutulumunu belirlemek için HRCT'deki görüntülerin tiplendirilmesi gerekir. Akciğer fonksiyon testleri (spirometri, osilometri ve pletismografi), olası fonksiyonel bozuklukları tespit etmek için gereklidir.(4,6) Daha ileri değerlendirme gerekiyorsa, bronkoskopi ve bronkoalveolar lavaj (BAL) yapılmalıdır. BAL'da tespit edilen mikroorganizmanın tipi tanıya giden yolda yardımcı olacaktır. Esnek bronkoskopi sonuç vermezse, tedavi yanıtı yetersizse veya görüntüleme diffüzILD gösteriyorsa, histopatoloji ve/veya kültürler için akciğer biyopsisi gerekebilir. PİY'den şüphelenildiğinde, immünolojik değerlendirme, bağışıklık sistemi bozukluğunun semptom ve belirtilerini belirlemeyi amaçlayan kapsamlı bir öykü ve muayene ile başlamalıdır. İlk laboratuvar testleri arasında tam kan hücreleri sayımı, lenfosit alt grup sayımı, serum immünoglobulin seviyeleri ve aşılanmış hastalarda aşı antikor titreleri bulunur.(19) Ek bağışıklık testleri genellikle hastanın spesifik klinik tablosuna, solunum değerlendirmesine ve HRCT'de gözlenen akciğer hastalığı fenotipine göre düzenlenir.(19,20)

Detaylı bir ayırıcı tanı yapıldığında hedeflenmiş klinik genetik panel sonuca hızlı ulaşmayı sağlayabilir. Ancak yetersiz kaldığın durumlarda, tüm ekzom veya genom dizilimi kullanılarak yapılan genetik testler, PİY veya primer akciğer bozukluklarıyla ilişkili defektleri belirlemek için sıklıkla gereklidir. Daha da önemlisi, klinisyenler her moleküler test yönteminin güçlü ve zayıf yönlerini bilmeli ve doğru bir tanı koymak için genetik bulguları bağışıklık fonksiyonunun klinik ve fonksiyonel değerlendirmeleriyle bütünleştirmelidir.(21)

Tedavi

PİY'de solunum sistemi yönetimi, pulmoner klirensin optimize edilmesi, inhalasyon tedavileri (örneğin kortikosteroidler, bronkodilatörler ve hipertonic salin), mukolitikler ve antibiyotik tedavilerinden oluşur.(6,15) İmmünolojik tedaviler hastalığa özgüdür ve enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan komplikasyonların önlenmesine ve tedavisine odaklanır. Bu tedaviler aşılama, profilaktik antibiyotikler, antifungaller, immünoglobulin replasman tedavisi(IgRT) ve diğer immünomodülatör tedavileri ve endike olduğunda organ nakli (örneğin hematopoietik kök hücre nakli) veya gen tedavisini içerebilir.(18)

Kortikosteroidler, biyolojik olmayan immünosupresanlar (örneğin antimetabolitler, mTOR inhibitörleri), monoklonal antikorlar ve küçük moleküller dahil olmak üzere sistemik immünomodülatörler, akciğerleri etkileyenler de dahil olmak üzere enfeksiyöz olmayan inflamatuvar komplikasyonları yönetmek için kullanılır. Örneğin, abatacept (CTLA-4 immünoglobulin G füzyon proteini), CTLA-4 heksikliği ve LRBA eksikliği olan hastalarda akciğerlerdeki lenfoproliferasyonu iyileştirirken, Janus kinaz inhibitörleri ve tocilizumab, STAT1 ve STAT3 fonksiyon kazanımı olan hastalarda ILD'ler de dahil olmak üzere immüendisregülasyonu iyileştirir. (22,23)

Sonuç olarak PİY'de akciğer tutulumu, doğru tanı ve tedavi için klinik, radyolojik ve histolojik bulguların dikkatle değerlendirilmesi gereken önemli tanısal güçlükler ortaya koymaktadır. PİY'nin karmaşık yapısı nedeniyle multidisipliner bir yaklaşım zorunludur. Bu süreçte, akciğer komplikasyonlarının sık görülmesi pulmonologlar ile immünologların işbirliğinin rolünü daha da önemli hale getirmektedir. Ayrıca, hedefe yönelik tedavilerin belirlenmesinde doğrudan etkili olduğundan, kesin moleküler-genetik tanının konulması büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Yu JE. New primary immunodeficiencies 2023 update. *Curr Opin Pediatr* (2024) 36: doi: 10.1097/MOP.0000000000001315
2. Costagliola G, Consolini R. Primary Immunodeficiencies: Pathogenetic Advances, Diagnostic and Management Challenges. *J Clin Med* (2023) 12: doi: 10.3390/jcm12144651
3. Restrepo-Gualteros S, Nino G, Gutierrez MJ. The lung in inborn errors of immunity. *Pediatr Pulmonol* (2025) 60:S29–S31. doi: 10.1002/ppul.27258
4. Gopallawa I, Dehinwal R, Bhatia V, Gujar V, Chirmule N. A four-part guide to lung immunology: Invasion, inflammation, immunity, and intervention. *Front Immunol* (2023) 14: doi: 10.3389/fimmu.2023.1119564
5. Thalhammer J, Kindle G, Nieters A, Rusch S, Seppänen MRJ, Fischer A, Grimbacher B, Edgar D, Buckland M, Mahlaoui N, et al. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2021) 148:1332-1341.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2021.04.015
6. Soler-Palacín P, De Gracia J, González-Granado LI, Martín C, Rodríguez-Gallego C, Sánchez-Ramón S, Group LIS. Primary immunodeficiency diseases in lung disease: Warning signs, diagnosis and management. *Respir Res* (2018) 19: doi: 10.1186/s12931-018-0923-8
7. Quinn J, Modell V, Orange JS, Modell F. Growth in diagnosis and treatment of primary immunodeficiency within the global Jeffrey Modell Centers Network. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* (2022) 18: doi: 10.1186/s13223-022-00662-6
8. Rivière JG, Carot-Sans G, Piera-Jiménez J, de la Torre S, Santos Pérez JL, Rodrigo C, Rodríguez-Vigil Iturrate C, Rodríguez JC, Olbrich P, Ocejó-Vinyals JG, et al. Development of an Expert-Based Scoring System for Early Identification of Patients with Inborn Errors of Immunity in Primary Care Settings – the PIDCAP Project. *J Clin Immunol* (2025) 45: doi: 10.1007/s10875-024-01825-3
9. Boyarchuk O, Balatska N, Chornomydz I. Evaluation of warning signs of primary immunodeficiencies. *Pediatr Pol* (2019) 94: doi: 10.5114/polp.2019.92824
10. Glanzmann B, Uren C, de Villiers N, van Coller A, Glashoff RH, Urban M, Hoal EG, Esser MM, Möller M, Kinnear CJ. Primary immunodeficiency diseases in a tuberculosis endemic region: challenges and opportunities. *Genes Immun* (2019) 20: doi: 10.1038/s41435-018-0041-0
11. Goussault H, Salvator H, Catherinot E, Chabi ML, Tcherakian C, Chabrol A, Didier M, Rivaud E, Fischer A, Suarez F, et al. Primary immunodeficiency-related bronchiectasis in adults: Comparison with bronchiectasis of other etiologies in a French reference center. *Respir Res* (2019) 20: doi: 10.1186/s12931-019-1242-4
12. Pac M, Bielecka T, Grzela K, Komarnicka J, Langfort R, Koltan S, Dabrowska-Leonik N, Bernat-Sitarz K, Pronicki M, Dmenska H, et al. Interstitial Lung Disease in Children With Selected Primary Immunodeficiency Disorders—A Multicenter Observational Study. *Front Immunol* (2020) 11: doi: 10.3389/fimmu.2020.01950
13. Gao X, Michel K, Griesse M. Interstitial Lung Disease in Immunocompromised Children. *Diagnostics* (2023) 13: doi: 10.3390/diagnostics13010064
14. Soler-Palacín P, De Gracia J, González-Granado LI, Martín C, Rodríguez-Gallego C, Sánchez-Ramón S, Group LIS. Primary immunodeficiency diseases in lung disease:

- Warning signs, diagnosis and management. *Respir Res* (2018) 19: doi: 10.1186/s12931-018-0923-8
15. Gutierrez MJ, Nino G, Sun D, Restrepo-Gualteros S, Sadreameli SC, Fiorino EK, Wu E, Vece T, Hagood JS, Maglione PJ, et al. The lung in inborn errors of immunity: From clinical disease patterns to molecular pathogenesis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2022) 150: doi: 10.1016/j.jaci.2022.08.024
 16. Li X, Tang Y, Zhang L, Wang Y, Zhang W, Wang Y, Shen Y, Tang X. Case report: COPA syndrome with interstitial lung disease, skin involvement, and neuromyelitis spectrum disorder. *Front Pediatr* (2023) 11: doi: 10.3389/fped.2023.1118097
 17. Nakiyingi L, Baluku JB, Ssengooba W, Namiro SM, Buyego P, Kimuli I, Adakun S. Recurrent pneumothorax in a human immunodeficiency virus-positive patient with multidrug-resistant tuberculosis: a rare case of bronchopleural fistula: a case report. *J Med Case Rep* (2022) 16: doi: 10.1186/s13256-022-03436-1
 18. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, Keller M, Kobrynski LJ, Komarow HD, Mazer B, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2014) 136: doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.049
 19. Baris S, Abolhassani H, Massaad MJ, Al-Nesf M, Chavoshzadeh Z, Keles S, Reisli I, Tahiat A, Shendi HM, Elaziz DA, et al. The Middle East and North Africa Diagnosis and Management Guidelines for Inborn Errors of Immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* (2023) 11: doi: 10.1016/j.jaip.2022.10.003
 20. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, Scheible R, Rusch S, Gasteiger LM, Grimbacher B, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* (2019) 7: doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.004
 21. Segundo GRS. Genetic-molecular characterization in the diagnosis of primary immunodeficiencies. *J Pediatr (Rio J)* (2021) 97: doi: 10.1016/j.jpmed.2020.09.007
 22. Rodina Y, Deripapa E, Shvets O, Mukhina A, Roppelt A, Yuhacheva D, Laberko A, Burlakov V, Abramov D, Tereshchenko G, et al. Rituximab and Abatacept Are Effective in Differential Treatment of Interstitial Lymphocytic Lung Disease in Children With Primary Immunodeficiencies. *Front Immunol* (2021) 12: doi: 10.3389/fimmu.2021.704261
 23. Chen X, Wang J, Lan J, Ge X, Xu H, Zhang Y, Li Z. Initial sirolimus dosage recommendations for pediatric patients with PIK3CD mutation-related immunodeficiency disease. *Front Pharmacol* (2022) 13: doi: 10.3389/fphar.2022.919487

Olgular Eşliğinde Cilt Biyopsi Örnekleri

Dr. Hilal Ünsal

Sincan Eğitim ve Araştırma Hastanesi

OLGU 1:16 yaş kız hasta 2 yıldır artan şiddette kaşıntı, egzaması olmuş. Fizik muayenesinde tüm vucutta yaygın kuruluk, kızarıklık, yer yer kurutlu egzematöz lezyonlar mevcuttu. Laboratuvar incelmesinde Total IgE: 2212 UI/mL, Eozonofil sayısı:2320 idi. Cilt biyopsisi atopik dermatit ile uyumlu gelen hastaya önce siklosporin tedavisi sonrasında ise dupilimab tedavisi başlandı.

OLGU 2:25 yaş erkek hasta egzama ve kaşıntı şikayeti ile başvurdu. 10 yıldır FMF ile takipli ve kolşisin tedavisi alıyordu. Fizik muayenesinde bacaklarda, kollarda ve abdomende daha fazla olmak üzere yaygın kuruluk, kızarıklık, yer yer kurutlu egzematöz lezyonlar mevcuttu. Laboratuvar incelemesinde patolojik bulgu yoktu. Cilt biyopsisi yapıldı ve atopik dermatit ile uyumlu gelen hastaya siklosporin tedavisi başlandı.

OLGU 3:15 yaş erkek hasta boğaz ağrısı ve boyunda şişlik şikayetiyle ibuprofen ve amoksisilin/klavulanik asid tedavilerini kullanmaya başlamış. 2 gün sonra kasıklarda genitalde ağrı,döküntü şikayeti ile acile gitmiş. Yapılan kan tetkiklerinde (AST:3129,ALT:3920,Total-Direkt:5,2/3,8) saptanmış.Döküntüleri yaygınlaşmış, büller ve dudaklarında kanamalı yaralar olmuş. Fizik muayenesinde skalpte deskuamasyon, sklera ikterik, dudak mukozalarda eritem ödem ve hemorajik kurutlu plaklar, boyunda gövdede, tüm vücutta kahverengi sarımsı yama papül plaklar, sol meme çevresinde kahverengi zeminde büller skrotumda eritem ve hemorajik kurutlu plaklar mevcuttu. TEN (Toksik epidermal nekrolizis) tanısı ile takip edilen hastaya MPZ tedavisi ve IVIG tedavisi verildi. Cilt biyopsisi ilaç alerjisi ile uyumlu bulundu. Karaciğer biyopsisi otoimmün hepatit benzeri kolestazın belirgin olduğu ilaca bağlı karaciğer hasarı ile uyumlu olarak değerlendirildi.İlaç ilişkili karaciğer hasarı (DILI) tanısı konulan hastanın steroid tedavisinin erken kesilmemesi ve en az 6 aya tamamlanması planlandı. İkinci hafta içinde gövde tama yakın iyileşmişti. Takipde karaciğer enzimleri ve billuribin değerleri normal aralıkta seyretti.

OLGU 4:13 yaş erkek hasta epilepsi nedeniyle 5 yıldır levetirasetam kullanan hasta döküntü şikayeti ile başvurdu.Tüm vücutta makulopapüler basmakla solan eritemli döküntü, bilateal kollarda hafif eritemli maküller,avuç içlerinde ince deskuamasyon vardı.Laboratuvar değerlendirmesinde karaciğer enzimleri normal, eozonofil sayısı (90-450) arasında seyretti. Cilt biyopisisi ilaç erupsiyonu ile uyumlu bulundu.Levetirasetam tedavisi valproat ile değiştirildi. Hastaya toplamda 7 gün MPZ tedavisi verildi. MPZ tedavisinin ve ilaç değişiminin birinci haftasında döküntü azaldı.

OLGU 5:18 yaş erkek hasta özellikle bacaklar,kollar ve ellerde önce sinek ısırığı gibi başlayan sonra genisleyen, kasıntılı lezyonlar şikayeti ile başvurdu. Özgeçmişinde parmaklarda dolama ve siğil öyküsü mevcut idi. Sol boyunda, sol lomber bölgede, kol ekstansör bölgelerinde, sağ ayak bileği lateral malleol seviyesinde post inflame hiperpigmente maküller vardı. Laboratuvar incelemesinde IgG ve Naive T Hücre, Temra hücrelerinde düşüklük saptandı. Cilt biyopsisi “Lenfomatoid papülozis tip A” ve genetik sonucu “GATA2(heterozigot) c.145T>G p.F49V” olarak sonuçlandı. Takipde hastaya IFN alfa tedavisi verildi ve düzenli IVIG tedavisi başlandı.

OLGU 6:42 yaş tekrarlayan sinüzit ve akciğer enfeksiyonu, balgamda dirençli üremeler, alopesi ve sekonder adrenal yetmezlik ile takipli kadın hasta. 3 yıl önce Granülomatozis polianjitis ve nazal septum perforasyonu tanısı almıştı. Fizik muayanesinde yüzde, kollarda ve bacaklarda pappüller (mollsucum contagiosum) mevcuttu. Vücutta yaygın hiperpigmentasyon, yaygın kserosis ve deskuamasyon mevcuttu. Toraks BT’de aksiller ve mediastinal lenfadenopati,bronşektazi saptandı.Cilt biyopsisinde “Mikozis fungoides,likenoid granülomatöz dermatit” saptandı. Genetik tanı “CARMIL2:p.L924FS*145 c.2771delT homozigot” olarak saptandı.

BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLERLE İLAÇ ALERJİLERİNE YAKLAŞIM

Dr. Hülya Anıl

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Beta-laktam alerjisi etiketi ülkeden ülkeye değişmekle birlikte genelde yaklaşık %10 oranında bildirilmektedir; ancak oral provokasyon testleri sonrasında gerçek beta-laktam alerji oranının bu hastaların %10'undan daha az olduğu gösterilmiştir. Yanlış etiketlenmenin başlıca nedenleri arasında zamanla penisilin spesifik IgE düzeylerinin azalması, enfeksiyonlara bağlı döküntülerin hatalı olarak ilaç alerjisi şeklinde yorumlanması ve nonimmünolojik yan etkilerin ilaç hipersensitivitesiyle karıştırılması yer almaktadır.

Beta-laktam alerjileri kronolojik sınıflama, Gell-Coombs sınıflaması ve risk temelli sınıflamalar gibi farklı yaklaşımlarla değerlendirilmektedir. Kronolojik olarak reaksiyonlar erken tip (IgE aracılı) ve geç tip (T-hücre aracılı) olarak ikiye ayrılır. Erken tip reaksiyonlar genellikle ilacın alınmasından sonraki ilk 1 saat içinde çıkarken, 6 saate kadar uzayabilmektedir. Geç tip reaksiyonlar genellikle 6 saatten sonra, ilacın herhangi bir dozunda, çoğu zaman ise günler veya haftalar içinde gelişebilmektedir. Beta-laktamlara bağlı reaksiyonlar Gell-Coombs sınıflamasının tüm tiplerinde (Tip I-IV) görülebilir.

Tanısal değerlendirmede reaksiyon tipine göre ayrıntılı anamnez, deri testleri (prik ve intradermal), in vitro testler (ilaç-spesifik IgE, bazofil aktivasyon testi, lenfosit transformasyon testi, ELISpot testi) ve uygun olgularda ilaç provokasyon testleri kullanılmaktadır. Deri testleri yüksek spesifiteye sahip olmasına rağmen sensitivitesi sınırlıdır. Çoğu seçilmiş olguda altın standart tanı yöntemi ilaç provokasyon testidir; ancak ağır kutanöz advers reaksiyonlar (DRESS, SJS, TEN, AGEP) varlığında provokasyon testi kontrendikedir.

Sonuç olarak, beta-laktam alerjilerinde doğru anamnez alınması, uygun test stratejisinin belirlenmesi ve güvenli alternatif antibiyotiklerin seçimi, gereksiz alerji etiketlerinin azaltılmasına ve etkili antibiyotik kullanımının desteklenmesine önemli katkı sağlamaktadır.

Erişkin Gözünden Vaka Örnekleri ile Atopik Dermatit Ayırıcı Tanısındaki Diğer Dermatitlere Yaklaşım

Dr. İlkin Deniz Toprak¹, Dr. Müge Olgaç²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Erişkin İmmünoloji ve Alerji

²İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Erişkin İmmünoloji ve Alerji

Atopik dermatit, kaşıntının ön planda olduğu, kronik seyirli veya tekrarlayıcı ataklarla karakterize, çoğunlukla atopik bireylerde görülen inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Hastalığın tanısı büyük ölçüde ayrıntılı öykü, dermatolojik muayene bulguları ve lezyonların tipik yerleşim özelliklerine dayanarak klinik olarak konulmakta ve güncel kılavuzlar da bu kriterleri temel alan bir yaklaşımı benimsemektedir. Atopik dermatit çoğu hastada çocukluk çağında başlamasına rağmen erişkin başlangıçlı olguların da azımsanmayacak bir oranda görüldüğü bilinmektedir. Laboratuvar testleri ve deri biyopsisi tanı için çoğu zaman gerekli olmamakla birlikte, özellikle klinik bulguların atipik olduğu veya ayırıcı tanının güçleştiği durumlarda önemli katkı sağlamaktadır. Erişkin dönemde atopik dermatit prevalansının yaklaşık %6.3 civarında olduğu düşünülmektedir. Ancak erişkinlerde hastalık pek çok farklı deri hastalığı ile benzer klinik bulgular gösterebildiğinden, doğru tanı koymak ayrı bir dikkat gerektirmektedir. Lezyonlar süt çocukluğu döneminde yüz, gövde ve ekstansör alanlarda; çocukluk döneminde daha çok fleksural bölgelerde; erişkinlerde ise fleksural tutulum görülebileceği gibi likenifiye ve ekzorsye plakların yanı sıra göz kapakları, boyun, ense ve elleri tutan kronik el dermatiti şeklinde de izlenebilir. Erişkinlerde nummuler, likenifiye, prurigo veya seboreik dermatit benzeri morfolojiler de görülebildiğinden, bu yaş grubunda tanı ve ayırıcı tanı süreci ayrı bir önem taşımaktadır.

Farklı morfoloji ve yerleşim gösteren lezyonlarla seyredebilmesi ve atopik dermatite özgü tanı koyduracak patognomonik bir klinik bulgu veya spesifik bir laboratuvar tanı testi olmaması tanıyı zorlaştırmaktadır. Hanifin ve Rajka kriterleri atopik dermatit tanısında tarihsel olarak en kapsamlı ve temel referanslardan biridir.

Atopik dermatit yaş, hastalık şiddeti ve etnisiteye göre değişkenlik gösteren çeşitli alt tiplerle sınıflandırılmaktadır. En yaygın yaklaşım, lezyon lokalizasyonu ve morfolojisine göre infantil, çocukluk ve adolesan/erişkin olmak üzere üç temel fenotip tanımlarken, son yıllarda 60 yaş üzerindeki hastaları kapsayan dördüncü bir fenotip de kabul görmeye başlamıştır. Ayrıca, erişkinlerde atopik dermatit, başlangıç zamanına göre çocukluk çağı başlangıçlı ve erişkin başlangıçlı olmak üzere iki grupta incelenmekte olup, başlangıç yaşına göre farklı endofenotiplerin varlığı araştırmalarla desteklenmiştir. İleri yaşta atopik dermatit tanısı, kaşıntı ve kserozisi tetikleyebilen komorbiditeler ve ilaç kullanımlarının yaygınlığı nedeniyle genellikle gecikmekte; 60 yaş üzeri olgularda tanının sıklıkla semptomların başlangıcından aylar sonra konulabildiği bildirilmektedir. Bu nedenle, geriatric dönemde atopik dermatitin özgün bir fenotip olarak ele alınması ve bu yaş grubuna yönelik özel tanı ölçütlerinin geliştirilmesi gerekliliği vurgulanmaktadır.

Erişkinlerde atopik dermatit ile karışabilecek başlıca dermatolojik hastalıklar arasında alerjik kontakt dermatit, irritan kontakt dermatit, skabies, seboreik dermatit, psöriyazis ve kutanöz T hücreli lenfomalar sayılabilir.

Alerjik kontakt dermatit, atopik dermatit ile benzer lezyonlara neden olabilmekte ve hatta atopik dermatitli bireylerde ek bir hastalık olarak da ortaya çıkabilmektedir. Özellikle atopik dermatitte lezyonların sık görüldüğü fleksural bölgeler, alerjen temasına açıksa alerjik kontakt

dermatit gelişimi gözden kaçırılmamalıdır. Hastalar çoğu zaman temas ettikleri alerjeni tanımlamakta zorlandıkları için öykü alma sırasında hekimin detaycı ve ısrarcı olması önemlidir. Alerjik kontakt dermatitte tanı ve tedavinin temelini alerjen ile teması saptamak ve ortadan kaldırmak oluşturur. Özellikle topikal, gerekli vakalarda ise kısa süreli sistemik kortikosteroidler tedavinin temelini oluşturmaktadır. Son yıllarda özellikle kronik ve dirençli olgularda biyolojik ajanların etkinliğine dair kanıtların artmakta olması önemli bir gelişmedir.

Erişkin atopik dermatit hastalarında eşlik eden komorbid hastalıklar ve kullanılan ilaçların da titizlikle değerlendirilmesi gerekir. Bu bağlamda, özellikle diüretikler ve bunlar arasında da hidroklorotiyazidin yol açabildiği fotosensitif kontakt dermatitin ayırıcı tanıda mutlaka akılda tutulması önem arz etmektedir. Tiyazid grubu diüretikler hipertansiyon tedavisinde sık reçetelenen ilaçlar olduğundan, bu ilaçlara bağlı gelişen fotodistribüsyon gösteren deri lezyonları klinikte önemli bir ipucu olabilir. Fotosensitif reaksiyonlar ilacın kullanıma başlanmasından hemen sonra meydana gelmediğinde hasta bunu farkedemeyebilir; dolayısıyla hekim, özellikle fotodistribüsyon gösteren döküntülerde hem mevcut hem de daha önce başlanmış ilaçları ayrıntılı şekilde sorgulamalıdır. Literatürde ilacın kesilmesinden sonra bile devam eden olguların bildirilmiş olması, geçmiş ilaç öyküsünün de tanıda değerli olduğunu göstermektedir.

Erişkinlerde atopik dermatitin ayırıcı tanısında mutlaka göz önünde bulundurulması gereken bir diğer önemli hastalık grubu kutanöz T hücreli lenfomalar olan Mikozis fungoides ve Sezary sendromu bu kapsamda öne çıkar. Mikozis fungoides'in milyonda 10'dan daha nadir olduğu, erkeklerde daha sık görüldüğü ve özellikle 50'li yaşlardan sonra daha sık görüldüğü tahmin edilmektedir.

Klinik bulguları oldukça değişken olabileceği için Mikozis fungoides, uzun süre atopik dermatit veya psöriyazis gibi benign inflamatuvar dermatozlarla karıştırılabilir. Tanının temelini deri biyopsisi oluşturmakla birlikte, biyopsilerde yanlış negatiflik oranının %40'a kadar ulaşabildiği bildirilmektedir. Ayrıca erken evre Mikozis fungoides olgularında klasik histopatolojik bulgular her zaman belirgin değildir; atipik lenfosit infiltrasyonu olguların yalnızca %10'undan daha azında görülmekte, karakteristik Pautrier mikroabselerinin ise yaklaşık %25 oranında saptanabildiği bildirilmektedir. Bu nedenle klinik şüphenin yüksek tutulması, gerektiğinde tekrarlayan biyopsilerin planlanması ve dermatopatoloji ile yakın iş birliği tanıyı kolaylaştıran önemli unsurlardır.

Vaka 1:

44 yaşında erkek hasta, 20 yılı aşkın süredir devam eden yaygın kaşıntı yakınması ile başvurdu. Hastanın bu süre içinde çok sayıda doktor başvurusu olduğu, topikal/sistemik kortikosteroidler ile antihistaminik tedavilere yeterli yanıt alınmadığı öğrenildi. Özgeçmişinde dört yıl önce lateks maruziyeti sonrası gelişen bronkospazm öyküsü mevcuttu. Laboratuvar incelemelerinde hastanın total IgE düzeyinin belirgin yüksek olduğu (1500–1700 IU/mL) ve lateks spesifik IgE'nin 51.2 kU/L düzeyinde pozitif olduğu görüldü. Deri prick testlerinde latex ile pozitiflik saptandı. Eozinofil düzeyi: 90/ μ L ve triptaz düzeyi: 2.1 μ g/L olarak saptandı. Deri biyopsisinin histopatolojik değerlendirmesinde perifolliküler yoğun lenfositik infiltrasyon, münin birikimi, infundibuler epitelde vakuoler dejenerasyon, dilate follikül lümeni ve parakeratotik tıkaç izlendi. Ayrıca pigment inkontinansı ve ekstrasvaze eritrositler mevcuttu. İmmünohistokimyasal olarak CD117 ve CD68 seyrek pozitiflik gösterdi. Bulgular bütüncül olarak değerlendirildiğinde hastaya aktif nemlendirici tedavi, topikal kortikosteroid kullanımı ve lateks maruziyetinden kesin kaçınma önerilerek, lezyonların seyrine göre yeniden biyopsi ile değerlendirilmesi planlandı.

Vaka 2:

54 yaşında kadın hasta, Mart 2025'ten itibaren yüzde ve el sırtlarında kızarıklık ve şişlik yakınmalarıyla İç Hastalıkları Kliniğine başvurmuş. Şubat 2025'te yeni tanı hipertansiyon nedeniyle ramipril + hidroklorotiyazid tedavisi başlandığı ve hastada mart ayında yüzde kızarıklık ve periorbital ödem gelişmesi üzerine ACE inhibitörüne bağlı anjiyoödem düşünülerek tedavinin valsartan + hidroklorotiyazid ile değiştirildiği öğrenilmiştir. Ancak klinik yakınmaların devam etmesi ve giderek artması üzerine antihipertansif tedavi tamamen kesilerek hasta İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları polikliniğine yönlendirilmiş. Ayrıntılı anamnezde kozmetik, boya, kına, bitkisel ürün gibi ajanlara maruziyet olmadığı öğrenildi. Önceden metal takılara bağlı lokal irritasyon öyküsü olmakla birlikte son dönemde takı kullanımı bulunmamaktaydı. Hasta ateş, artralji, halsizlik gibi sistemik semptomlar ya da mukoza tutulumu tariflememiştir. Fizik muayenede yüz ve el sırtlarında, belirgin fotodistribüsyon gösteren eritemli, yer yer skuamlı plaklar saptanmış, mukoza tutulumu izlenmemiştir. Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri genel olarak normal sınırlar içinde olduğu görülmüştür. Mevcut klinik tablo; lezyonların fotodistribüsyonu ve semptomların hidroklorotiyazid başlanmasıyla ortaya çıkması bağlamında hidroklorotiyazid ilişkili fotokontakt dermatit ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Hastanın tedavisinde hidroklorotiyazid kesilmiş, güneşten korunma önlemleri önerilmiş; ek olarak nemlendirici, topikal kortikosteroid ve semptomatik antihistaminik tedaviler başlanmıştır. Antihipertansif tedaviye doksazosin ile devam edilmiştir. Hastada tedavi düzenlemesini takiben 1 hafta içinde belirgin klinik iyileşme gözlenmiş olup hasta 7 aydır sorunsuz izlenmektedir.

Kaynaklar

1. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70(2):338–51.
2. Migliaiava CB, Lazzarini R, Stein C, Escher GN, de Gaspari CN, Dos Santos HWG, et al. Prevalence of atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Dermatitis®*. 2024.
3. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *The Lancet*. 2016;387(10023):1109–22.
4. Atopik Dermatit Tanı ve Tedavi Ulusal Rehberi 2025. Türkiye Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği; 2025.
5. Ozkaya E. Adult-onset atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;52(4):579–82.
6. Williamson S, Merritt J, De Benedetto A. Atopic dermatitis in the elderly: a review of clinical and pathophysiological hallmarks. *British Journal of Dermatology*. 2020;182(1):47–54.
7. Dhar S, Srinivas SM, Bajaj AK. Allergic contact dermatitis in atopic dermatitis. *Indian Journal of Paediatric Dermatology*. 2018;19(4):304–7.
8. Brar KK. A review of contact dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2021;126(1):32–9.
9. Robinson HN, Morison WL, Hood AF. Thiazide diuretic therapy and chronic photosensitivity. *Archives of dermatology*. 1985;121(4):522–4.
10. Blakely KM, Drucker AM, Rosen CF. Drug-induced photosensitivity—an update: culprit drugs, prevention and management. *Drug safety*. 2019;42(7):827–47.
11. Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA. Mycosis Fungoides, Sézary Syndrome, and Cutaneous B-Cell Lymphomas: 2025 Update on Diagnosis, Risk-Stratification, and Management. *American Journal of Hematology*. 2025;100(9):1603–28.
12. Massone C, Kodama K, Kerl H, Cerroni L. Histopathologic features of early (patch) lesions of mycosis fungoides: a morphologic study on 745 biopsy specimens from 427 patients. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(4):550–60.
13. Song SX, Willemze R, Swerdlow SH, Kinney MC, Said JW. Mycosis fungoides: report of the 2011 Society for Hematopathology/European Association for Haematopathology workshop. *American journal of clinical pathology*. 2013;139(4):466–90.
14. Alsayyah A. Is it mycosis fungoides? A comprehensive guide to reaching the diagnosis and avoiding common pitfalls. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2020;47:151546.
15. Laughter M, Maymone MB, Mashayekhi S, Arents BW, Karimkhani C, Langan S, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990–2017. *British Journal of Dermatology*. 2021;184(2):304–9.
16. Chu DK, Schneider L, Asinivas RN, Boguniewicz M, De Benedetto A, Ellison K, et al. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology joint task force on practice parameters GRADE–and institute of medicine–based recommendations. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2024;132(3):274–312.
17. Facheris P, Da Rosa JC, Pagan AD, Angelov M, Del Duca E, Rabinowitz G, et al. Age of onset defines two distinct profiles of atopic dermatitis in adults. *Allergy*. 2023;78(8):2202–14.
18. Bieber T, Angelo M, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schäppi G, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: where are we, and where should we go? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;139(4):S58–S64.
19. Tanei R, Hasegawa Y. Atopic dermatitis in older adults: a viewpoint from geriatric dermatology. *Geriatrics & gerontology international*. 2016;16:75–86.
20. Lee HH, Patel KR, Singam V, Rastogi S, Silverberg JI. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and phenotype of adult-onset atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(6):1526–32. e7.
21. Eichenfield L. Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Allergy*. 2004;59:86–92.

Çocuklarda Alerjik Bulgularla Prezente Olan Piy Olguları Ve Tedavi

Dr. İlyas Emre Tekdemir, Dr. Fatma Duksal

Konya Şehir Hastanesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Kliniği

Doğuştan Bağışıklık Kusurları (Dbk)

Bu hastalarda enfeksiyon otoimmünite ve malignitelere yatkınlık görülebilir ve klasik bulguların ötesi erken başlangıçlı ve şiddetli atopi ilk bulgu olabilir. Tanıda gecikme riski: Atopi belirtileri nedeniyle DBK gözden kaçabilir; Tedavi ve tanının gecikebilir

Dolayısıyla ciddi enfeksiyon riskine yol açabilir.

Atopik Fenotipli Doğuştan Bağışıklık Kusurları

DBK'nin bir alt grubudur ve çoğunlukla şiddetli ve çoklu atopik belirtilerle kendini gösterir. 50'den fazla monogenik bozukluğu içerir. Egzama, alerjik rinit, astım, eozinofilik gastrointestinal bozukluklar ve gıda alerjisi bulunur. Bunlar genellikle kanda çok yüksek IgE, eozinofil seviyesi ve doku hipereozinofilisi ile ilişkilidir.

Atopik bulgular, genellikle kombine immün yetmezliklerde bildirilir. Yapılan çalışmalarda diğer PİY türlerinde de atopik bulguların görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir.

Tedavi Seçenekleri

Hedefe yönelik biyolojik tedaviler, geleneksel antimikrobiyal profilaksi, bazı durumlarda hematopoetik kök hücre nakli ve gen terapisi tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.

Hastaların takip ve tedavisinde multidisipliner bir yaklaşıma ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak;

DBK li hastalar şiddetli olabilen ve standart tedavilere dirençli atopik bozukluklarla başvurabilir. Bu vakalarda altta yatan immün yetmezlik ihtimali akılda olmalıdır.

Vaka-1

Daha önce bilinen hastalığı olmayan 2 ay 15 günlük kız hasta öksürük ve solunum sıkıntısı nedeniyle hastanemize sevk edildi. Hastanın doğumdan beri olan ishal atakları ve sık enfeksiyon öyküsü vardı.

21 yaşındaki anneden G4P3Y3 olarak 39 hafta 3900 gr nsvy ile doğan hastamızın 4 kez bronşiolit/bronkopnömoni nedeniyle hastane yatışı öyküsü ve doğumdan beri devam eden ishal öyküsü vardı.

Soygeçmişinde kuzeninde T-B- NK+ ağır kombine immün yetmezlik nedeniyle yatış ve kök hücre nakli öyküsü vardı.

Fizik muayenede vücutta yaygın eritemli skuamöz döküntüler, yer yer papüler alanlar vardı kc kot altı 2-3 cm ele geliyordu.

Hastanın laboratuvar incelemesinde sebat eden bir lenfopenisi ve eozinofilisi mevcuttu. Hastanın Ig G değeri normale göre düşük iken Ig E seviyeleri artmış olarak izlendi. Lenfosit alt grup analizinde hastanın T ve B lenfositleri yoktu NK hücreler artmış olarak izlendi.

Yapılan genetik analiz sonucunda hastada RAG1 geninde heterozigot c.1180C>T (p.Arg394Trp) ve c.1210C>T (p.Arg404Trp) varyantları tespit edildi.

Hastaya antibakteriyel, antifungal tedaviler ve immünglobulin replasman tedavisi başlandı ve kök hücre nakli yapılan bir merkeze yönlendirildi.

Vaka -2

Daha önce bilinen 4 yaş erkek hasta servikal apse ve tüm vücutta herpetik döküntü nedeniyle çocuk enfeksiyon servisinde yatarken tekrarlayan akut bronşiolit ve pnömoni nedeniyle hastane yatışları olması nedeniyle bölümümüze konsülte edildi.

30 yaşındaki anneden G3P3Y3 olarak hafta 3000 gr nsvy ile doğan 4 kez bronşiolit/bronkopnömoni nedeniyle hastane yatışı öyküsü vardı

S oygeçmiş anne baba arasında akrabalık mevcuttu.(hala-dayı çocukları)

Aile öyküsünde kuzenin (amcasının kızı) 1 yaşında bronşit nedeniyle vefat ettiği, annenin küçük yaşta vefat eden kardeşleri olduğu, anneannenin tekrarlayan düşükleri olduğu öğrenildi. Fizik muayende; sol kulak önünde 3*4 cm sert kızamık ağrılı lezyon (apse?) ağız ve göz çevresinde herpetik döküntü, gövdede sırtta kollarda ve yüz çevresinde yaygın egzema ile uyumlu döküntüleri vardı.

Hastanın laboratuvar tetkiklerinde eozinofilisi vw total 1g e yüksekliği dikkat çekmekteydi. Lenfosit alt grup analizinde cd3 ve cd4 hücrelerinde hafif düşüklük mevcuttu. Hastanın genetik analizinde *DOCK8*(NM_203447.4): c.1529_1530del TG varyantı homozigot mutasyon saptandı.

Hiper IgE sendromu düşünülen hastaya T hücre düzeyleri düşük görülmesi üzerine 3 haftada bir intravenöz immünglobülin tedavisi, antibiyotik profilaksisi ve antiviral proflaksisi başlandı. Genetik analiz sonucunda *DOCK8* eksikliği tanısı alan hasta kemik iliği nakli yapılmak üzere nakil merkezine yönlendirildi.

Alerjik Rinitte Oral Tedavi Modaliteleri: Klinik Kanıtlar Eşliğinde

Dr. İrem Turgay Yağmur

Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

- Alerjik rinit (AR) tedavisi çevresel ve tetikleyici faktörlerin kontrolü ve farmakolojik tedavi yöntemleri ile sağlanır.
- **Oral H1 antihistaminikler :** Alerjik rinit tedavisinde birinci basamak ilaçlardır.
Birinci kuşak antihistaminikler lipofilik olup kan-beyin bariyerini geçer; sedasyon, uyku hali, bilişsel bozulma ve antikolinergik yan etkiler nedeniyle önerilmez.
İkinci kuşak antihistaminikler lipofobiktir, sedasyon ve ilaç etkileşimleri azdır. Hafif intermitan ve hafif persistan AR’de ilk tercih ilaçlardır. Burun akıntısı, hapşırtma ve kaşıntı üzerine etkilidir; nazal konjesyon üzerine etkisi sınırlıdır. Orta-ağır AR’de intranazal kortikosteroidlere (INKS) özellikle göz semptomları varsa eklenebilir. İkinci kuşak antihistaminikler, INKS’ye göre nazal semptomlarda daha zayıf etkilidir.
- **Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA):** Montelukast, zafirlukast ve pranlukast bu gruptandır. Montelukastın AR’de semptom kontrolü ve yaşam kalitesi açısından plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir. Ancak tek başına monoterapi olarak önerilmez. Oral antihistaminiklerle karşılaştırıldığında, LTRA’nın göreceli etkinliği konusunda karışık sonuçlar mevcuttur; ancak son çalışmalar oral antihistaminiklerin daha üstün olduğunu bildirmektedir. LTRA’nın semptom kontrolü ve yaşam kalitesi açısından INKS’lere göre belirgin şekilde daha zayıf olduğu yönünde tutarlı kanıtlar bulunmaktadır. LTRA’nın antihistaminiklerle karşılaştırıldığı çalışmalarda gece semptomlarını kontrol etmede LTRA’nın daha etkili, gündüz semptomlarında ise antihistaminiklerin daha üstün olduğu gösterilmiştir. 2020 yılında depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları, intihar eğilimi gibi yan etkileri nedeni ile FDA tarafından güvenlik uyarısı eklenmiştir.
- **Oral dekonjestanlar :** Fenilefrin, pseudoefedrin, efedrin ve fenilpropanolamin içeren bu ilaçlar alfa adrenerjik etki ile nazal konjesyonu azaltır ancak ciddi yan etkileri nedeni ile rutin AR tedavisinde önerilmez
- **Sistemik kortikosteroidler:** INKS’ye göre üstünlükleri yoktur. Sistemik yan etkileri nedeni ile AR tedavisinde kullanımı önerilmez
- **Kombinasyon Tedavileri:**
 - A) İki ilacın birlikte kullanılması :
 - Oral H1 antihistaminiklere LTRA eklenmesi: Nazal semptom skorlarının düzelmesinde belirgin üstünlük sağlamakta ve INKS’ye neredeyse eşdeğer tedavi etkinliği elde edilmektedir. INKS’yi tolere edemeyen veya epistaksisi olan hastalarda kullanılabilir. Çocukları kapsayan analizlerde monoterapiden üstün olduğu gösterilmiştir.
 - Oral H1 antihistaminik ve INKS birlikte kullanımı: INKS ile tedavi başarısı sağlandıysa oral antihistaminik eklenmesi önerilmez.
 - B) Fiks kombinasyon tedavileri : Fiks kombinasyon ilaçları uluslararası AR rehberlerinde yer almamaktadır. Nöropsikiyatrik yan etkiler nedeniyle dikkatli olunmalıdır.

Primer İmmün Yetmezlik İçin Köy Taraması örneği: CD 20 Eksikliği

Dr. İsmail Reisli

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk İmmünolojisi ve Alerjik Hastalıklar Bilim Dalı, Konya

CD20 eksikliği, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarının ön planda olduğu, otozomal çekinik geçen bir primer immün yetmezlik (PİY) hastalığıdır. Literatürde tanımlanmış tek CD 20 eksikliği olgusu halen kliniğimizde subkutan immünoglobulin tedavisi ile izlenmektedir. Hastamızın ebeveyn leri taşıyıcı ve akraba olmaları nedeniyle ikamet ettiği Karaman ili, Merkez ilçesi Çukurbağ köyünde bir köy taraması yapılması planlandı. Gerekli hazırlıklar ve araştırma izinleri tamamlandıktan sonra köyde yaşayan bireylere PİY hastalıkları için uyarıcı işaretlere yönelik 18 sorudan oluşan bir anket doldurularak toplam 145 bireyden kan örnekleri alındı.

Köy taramasına katılan bireylerin %46,9'u kadın, %53,1'i erkekti. Katılımcıların %30,3'ü çocuk, %69,7'si ise yetişkindi. Çocuk grubunun yaş ortalaması $9,6 \pm 3,8$ yıl, yetişkin grubunun ise $47,6 \pm 17,7$ yıldır. Hasta bireyin akrabaları taramaya katılanların %39,3'ünü, akraba olmayanlar ise %60,7'sini oluşturmuştur. Taramaya katılan çocukların PİY ile ilişkili puanları yetişkinlerden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,05$). Alınan kan örnekleri akan hücre ölçer ile analiz edildi. Köy taramasında hasta birey tespit edilmezken, %9,65 oranında (14 kişi) taşıyıcı birey saptandı ve bu bireylerin tamamı hasta bireyle akrabalık bağı taşımaktadır. Akan hücre ölçer cihazıyla CD19 ve CD20 yüzey belirteçlerinin oran ve MFI (mean fluorescence intensity) değerleri analiz edildiğinde, 14 taşıyıcı bireyin CD19 ve CD20 oranlarının sağlıklı bireylerle benzer olmasına karşın, CD20 MFI değerlerinin sağlıklı bireylerin değerlerinin %50'si seviyesinde olduğu belirlendi. MFI değerlerindeki bu düşüklüğün taşıyıcılığı belirlemede anlamlı bir gösterge olduğu istatistiksel olarak saptandı.

Bu bulgular, CD20 molekül eksikliği taşıyıcılığının tespitinde CD20 oranlarının değil, CD20 MFI değerlerinin kullanılmasının tanısal süreçte kolay, uygulanabilir ve ucuz bir yaklaşım olacağı kanaatine varılmıştır. Tarama sonrası taşıyıcı bireylerin genetik testleri yapılarak ailelere genetik danışman verilmesi mümkün olacaktır.

Genel Anestezik İlaç Alerjilerine Yaklaşım

Dr. Işıl Eser Şimşek

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk immünolojisi ve Alerji Hastalıkları

Genel anesteziye vital fonksiyonlarda bir değişiklik olmadan nörolojik fonksiyonların geçici değişiklikleri söz konusudur ve değişiklikler bilinç kaybı, amnezi, analjezi, refleks aktivitede azalma ve kas gevşemesi gibi komponentleri içerir. Genel anestezi altında yapılan cerrahi prosedürler sırasında işlemin başından sonuna kadar ilaç, antiseptik madde, lateks gibi risk taşıyan çok sayıda ilaç/ajan kullanımı söz konusudur ve bunların pek çoğu alerjik reaksiyon riski taşımaktadır.

Hastanın bilinci kapalı olduğundan ve üzeri örtülü olduğundan kaşıntı, kızarma, ürtiker gibi kutanöz bulgular atlanabilir ve hastaların yaklaşık yarısında taşikardi ile birlikte veya izole olarak hipotansiyon perioperatif anafilaksinin ilk bulgusu olabilir. Benzer şekilde havayolu rezistansında artma, entübasyonda zorluk, ekstübasyon sonrası hırıltılı solunum özellikle altta astımı olan hastalarda sıklıkla ilk bulgu olarak görülebilmekle birlikte, %1 oranında ilk prezentasyonun kardiyak arrest şeklinde olabildiği bildirilmiştir. Anestezi sırasında cilt reaksiyonunun olmaması anafilaksiyi dışlamaz. Bu perioperatif anafilaksi kliniğindeki bu farklılıkların yanında, anesteziye veya majör kanama gibi cerrahi prosedüre bağlı olaylarda anafilaksi bulguları ile karışabilir. Bu nedenle hasta değerlendirilirken geçiren ameliyat, verilen ilaçlar, anestezi sırasında görülen olayların detaylarını içeren raporlar, bakılmışsa reaksiyon sırasındaki tetkikler (triptaz gibi) öğrenilmeli, mümkünse perioperatif süreçte bulunan anesteziist ile işbirliği yapılmalıdır.

Perioperatif anafilaksi herhangi bir evrede gelişebilmekle birlikte en sık anestezi indüksiyonu sırasında meydana gelirler. Antibiyotik, nöromusküler blokaj ajanları (NMBA), hipnotiklerle anafilaksi ilk 30 dakika içinde gelişirken, lateks, vital boyalar ve dezenfektanlarla olan reaksiyonların daha çok 30 dakikadan sonra geliştiği düşünülmekle birlikte

Perioperatif anafilaksiden dünya genelinde en sık sorumlu olan ajan NMBA'dır ve hem IgE hem NonIgE mekanizma ile reaksiyona neden olabilirler. IgE aracılı reaksiyonlarda NMBA arasında çapraz reaksiyon oranı yüksektir ve alternatif ilaç seçiminde mutlaka deri testi yapıp negatif olan ajanın tercih edilmesi önerilir. Antibiyotikler bazı ülkelerde (Fransa örneğin) ilk sırada yer alan sorumlu ilaçlardır ve en sık beta laktam antibiyotikler saptanır.

Önceki yıllarda perioperatif anafilaksi nedenleri arasında 3. veya 4. sırada yer alan lateks son yıllarda farkındalık artması ve lateks içermeyen ürünlerin kullanılması ile çok azalmıştır.

Bunun yanında son yıllarda klorheksidin gibi dezenfektanlara karşı IgE aracılı reaksiyonlarda artış olup genellikle kullanılan ilaç listesinde belirtilmediğinden özellikle üriner kateter, santral kateter gibi ürünler kullanılmışsa ve diğer ajanlarla deri testi negatif saptanmışsa akla gelmelidir. Sorumlu ilaçların ülke bazında sıklıkları Tablo 1 de gösterilmiştir. İndüksiyonda kullanılan hipnotik ajanlardan barbitüratlar IgE ye bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olabilmekle birlikte artık çok fazla kullanılmamaktadır. Propofol, ketamin ve benzodiazepinler gibi indüksiyon ajanları ile IgE aracılı anafilaksi çok nadirdir. Opioidler doğrudan histamin salınımına neden olarak enjeksiyon sonrası kızarıklık ve ürtikere neden olabilirler fakat ciddi reaksiyonlara nadiren yol açarlar. Opioidler yanlış pozitif deri testi sonuçlarına neden olabileceğinden dikkatli değerlendirmek gerekir.

Perioperatif anafilaksi için en önemli risk faktörü önceki ameliyat sürecinde anafilaksi yada açıklanamayan olayların olmasıdır. Bu öyküye sahip hastalarda kullanılan tüm ilaçlarla deri testi

ve/veya spesifik IgE testi yapılmalıdır. Anestezik ilaçlar için güvenilir ve deri testlerinde irrite etmeyen test dozları belirlenmiştir Test sonuçlarına göre sorumlu ajanın saptandığı durumlarda o ajandan kaçınıp alternatif ilaç seçimi yapılmalıdır. Testlerle sorumlu ajanın saptanamadığı durumlarda reaksiyon sırasında bakılan triptaz düzeyi normalse, anafilaksi dışı nedenler daha ön planda düşünülüyorsa veya reaksiyon grade 1,2 düzeyinde ise negatif çıkan tüm ajanlar tekrar kullanılabilir. Triptaz düzeyi yüksek ve/veya reaksiyon grade 3,4 evresinde ise deri testi negatif olan ve ilaç yükleme testi yapılabilecek ilaçlar (NSAİİ, antibiyotikler, opioidler gibi) yükleme testinde reaksiyon olmadığı görüldükten sonra önerilebilir fakat yükleme testi yapılamayacak ajanlardan kaçınılmalıdır (farmakolojik etkilerinden ve etik sorunlardan dolayı ilaç yükleme testi genel olarak yapılmamakla birlikte, bu konuda çok tecrübeli merkezlerce ve hasta risk/fayda dengesi kurularak dikkatli bir şekilde yapılması bazı kılavuzlarda önerilir). Lateks ve klorheksidin gibi ajanlara karşı spesifik IgE hem yüksek sensitivite hem de spesifiteye sahip olup tanıda kullanılabilir. Kullanılan ilaçların bilinmediği durumlarda bir panel kullanılarak test yapılması (propofol, NMBA, fentanil, klorheksidin, lateks ve etilen oksit dahil edilmesi) önerilir.

Ev İçi ve Ev Dışı Hava Kalitesini Artırmak İçin Neler Yapılmalıdır?

Dr. Mahir Serbes

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Hava kirliliği, hem ev içi hem de ev dışı ortamlarda halk sağlığını tehdit eden başlıca çevresel risk faktörlerinden biridir. Partikül maddeler (PM2.5/PM10), ozon, nitrojen ve sülfür oksitler, uçucu organik bileşikler (VOCs), karbon monoksit gibi kirleticiler ile aeroalerjenlerin (polen, küf) yoğunluğu; oksidatif stres, epitel bariyer bozulması, inflamasyon artışı ve immün yanıtın modifikasyonu gibi mekanizmalar üzerinden akut ve kronik sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Çocuklar, yaşlılar, gebeler ve kronik hastalığı olan bireyler kirliliğin etkilerine karşı daha hassastır.

Ev dışı hava kalitesinin iyileştirilmesi; fosil yakıt kullanımının azaltılması, temiz ve yenilenebilir enerjiye geçiş, elektrikli ulaşımın desteklenmesi, toplu taşımanın güçlendirilmesi, sanayi kaynaklı emisyonların filtreleme ve arıtma sistemleriyle azaltılması gibi toplumsal ve politik düzeyde müdahaleleri gerektirir. Kent planlamasında yeşil alanların artırılması, okullar ve hastanelerin yoğun trafik ve sanayi bölgelerinden uzak konumlandırılması önem taşır. Yerel hava kalitesi indekslerinin (AQI) izlenmesi ve toplum farkındalığının artırılması da maruziyetin azaltılmasına katkı sağlar.

Ev içi hava kalitesinin iyileştirilmesi ise daha güçlü ve sürdürülebilir etkilere sahiptir; çünkü bireyler zamanlarının büyük kısmını kapalı ortamlarda geçirir ve birçok kirletici yalnızca iç mekâna özgüdür. İç ortam kirliliğinin azaltılması için sigara dumanı ve katı yakıt kullanımının engellenmesi, VOC içeren temizlik ve kişisel bakım ürünlerinin sınırlandırılması, düşük emisyonlu mobilya tercihleri, iyi yalıtım ve uygun havalandırma sistemleri (HVAC) ile HEPA + aktif karbon filtreli hava temizleme cihazlarının kullanımı önerilmektedir. Nem kontrolü (%40–50), küf ve akar düzeyinin azaltılması, düzenli temizlik, evcil hayvan hijyeni ve alerjen kontrol önlemleri iç ortam kalitesinin korunmasında etkilidir.

Toplumun tüm kesimlerinde farkındalığın artırılması, çevre dostu tüketim alışkanlıklarının desteklenmesi, enerji tasarrufu, geri dönüşüm ve sürdürülebilir yaşam uygulamaları hem bireysel hem küresel ölçekte hava kalitesi ve sağlığı olumlu yönde etkilemektedir. Alerji ve immünoloji alanındaki uzmanlar için aeroalerjen ölçümlerinin güncellenmesi, çevreci tedavi yaklaşımlarının benimsenmesi ve hasta eğitime önem verilmesi iklim değişikliği ile mücadelede kritik rol taşımaktadır.

Hayatın ilk yıllarında evcil hayvan maruziyeti-Dosttur!

Dr. Mahir Serbes

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Hayatın ilk yıllarında evcil hayvan maruziyeti, çocuk sağlığı ve gelişimi açısından önemli bir tartışma alanı oluşturmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle kedi ve köpek gibi evcil hayvanlarla erken temasın bağışıklık sisteminin olgunlaşmasına katkı sağlayarak alerji, atopik dermatit ve astım gelişim riskini azaltabileceğini göstermektedir. Bu koruyucu etkinin, ev ortamındaki mikrobiyal çeşitliliğin artışıyla bağışıklık yanıtlarının daha dengeli bir şekilde programlanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Erken dönemde gelişen bu immün tolerans, çocukluk çağı atopik hastalıklarının önlenmesinde potansiyel bir avantaj sunmaktadır.

Biyolojik yararların yanı sıra evcil hayvanların çocukların psikososyal gelişimine olan olumlu etkileri de dikkat çekicidir. Evcil hayvanlarla büyüyen çocuklarda empati, sorumluluk duygusu, sosyal beceriler ve duygusal düzenleme yetilerinin güçlendiği bildirilmiştir. Özellikle köpek sahipliği, fiziksel aktivite düzeyini artırarak obezite riskinin azalmasına dolaylı katkı sağlayabilmektedir. Ayrıca evcil hayvanların çocuklarda güvenlik, arkadaşlık ve duygusal destek sağlama işlevi üstlendiği; stres ve kaygı düzeylerini azalttığı çok sayıda çalışma ile ortaya konmuştur.

Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, uygun hijyen koşulları ve doğru hayvan–aile uyumunun sağlandığı durumlarda evcil hayvan maruziyetinin erken çocukluk döneminde **“dost” niteliğinde** önemli biyolojik ve psikososyal kazanımlar sağladığı görülmektedir. Dolayısıyla evcil hayvanlarla erken temas, risklerin yönetilebildiği koşullarda çocuk sağlığını destekleyen bütüncül bir yaklaşımın parçası olarak değerlendirilebilir.

Astım Tanısında Öykü ve Klinik Bulgular

Tanım ve Epidemiyoloji

Dr. Mehmet Erdem Çakmak

İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği

Astım, kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalıktır. Zaman içerisinde sıklığı ve şiddeti değişen solunumsal semptomlar ve değişken ekspiratuar hava akımı ile karakterizedir.

Astım sık görülen ve farklı ülkelerde nüfusun %1-20'sini etkileyen kronik bir hastalıktır. Dünyada tahmini olarak 300 milyon kişiyi etkiler. Ülkemizde bu konuda erişkinlerde yapılmış en geniş çalışma olan, çok merkezli, PARFAIT (Prevalence and Risk Factors of Allergies in Turkey) çalışmasında; astım sıklığı ülke genelinde erkeklerde %7.1 kadınlarda ise %9.0 olarak saptanmıştır. Çocuklarda Hem ISAAC Faz I hem de ISAAC Faz III çalışmalarında, hırıltılı solunum sıklığı altı-yedi yaş grubunda %11.8, 13-14 yaş grubunda %13.8 olduğu bulunmuştur. Ülkemizde çocuklarda yaşam boyu hırıltı sıklığının %10.2-31.4, son bir yıldaki hırıltı sıklığının %3.1-15.8 ve doktor tanıli astım sıklığının ise %0.7-21.2 arasında değiştiği görülmüştür.

Klinik Bulgular

En sık saptanan klinik bulgular: nefes darlığı, öksürük, hırıltılı solunum ve göğüste sıkışma hissidir. Bazen az miktarda koyu kıvamlı balgam olabilir. Semptomların gün içinde veya mevsimsel değişkenlik göstermesi, sis, duman, çeşitli kokular, alerjenler, egzersiz, soğuk hava ve viral enfeksiyon gibi nedenlerle tetiklenmesi, geceleri sabaha karşı yakınmalarda artış olması, uygun astım tedavilerine yanıt vermesi astım tanısını destekler.

Anamnezde Sorulması Gereken Sorular

Hırıltılı solunum veya tekrarlayan hırıltılı solunum atakları.

Geceleri uykudan uyandıran inatçı öksürük.

Egzersiz sonrası hırıltılı solunum veya öksürük.

Gribal enfeksiyon/Soğuk algınlığı 'göğsüne iniyor' mu veya iyileşmesi 3 haftadan fazla sürüyor mu?

Semptomları uygun astım tedavisi ile düzeliyor mu?

Özgeçmiş ve aile öyküsü .

Çocukluk çağında egzema, besin alerjisi veya rinit/astım hikayesi olması.

Ailede astım ve/veya atopik hastalıkların varlığı.

Eşlik eden komorbiditelerin, mesleki ve çevresel maruziyetler, alerjen maruziyetleri, hobiler.

Fenotip/Endotip

Astımın klinik özelliklerinin doğru tanımlanması, tanıda, ayırıcı tanıda, hastalık kontrolünün değerlendirilmesinde ve tedavinin düzenlenmesinde önemlidir. Astımlı hastaların büyük çoğunluğu, standart inhaler tedaviye iyi yanıt verir. Ancak bazı astımlı hastalar, standart tedavilere iyi yanıt vermeyebilirler. Özellikle standart tedaviye yanıt vermeyen astımlı olgularda fenotipik ya da endotipik yaklaşım sergilenmesi, hastaya özel tedavilerin gündeme gelmesine neden olur.

Basitçe, fenotip, astımın gözlemlenebilen klinik özelliklerini, endotip ise bu özelliklere neden olan özel biyolojik mekanizmaları tanımlar. Fenotipleme /endotipleme ne işimize yarar?

Özellikle ağır astımda, kişiye özgü tedavi yaklaşımları nedeniyle, biyobelirteçlere göre fenotipleme önem kazanmıştır.

Tetikleyici, semptom ya da biyobelirteçlere göre astım fenotipleri aşağıda sınıflandırılmıştır:

Tetikleyici ilişkili Fenotipler

- Meslek astımı
- Sigara, hava kirliliği ile tetiklenen astım
- Egzersiz ile tetiklenen astım
- Aspirine duyarlı astım
- Obezite astımı
- Premenstrüel astım

Semptomlara göre Fenotipler

- Öksürükle seyreden astım
- Persistan hava akımı kısıtlaması ile seyreden astım
- Sık atakla seyreden astım
- Geç başlangıçlı astım
- Erken başlangıçlı astım

Biyobelirteçlere göre Fenotipler

- Tip 2 astım
 - Eozinofilik astım
 - Allerjik astım
- Tip 2 olmayan astım
 - Nötrofilik astım
 - Granülositten fakir astım

Fizik Muayene

Hasta semptomatik değilse, solunum sistemi muayenesi normal bulunabilir. Fizik muayenenin normal olması, astım tanısını dışlatmaz. En sık rastlanan muayene bulgusu, hava yolu obstrüksiyonunu gösteren hışıltı ve ronküslerdir. Solunum sesleri normal bulunan bazı astımlı hastalarda, oskültasyon sırasında zorlu ekspirasyon yaptırılırsa ronküs işitilebilir. Fizik muayene sırasında hemen her derin inspirasyondan sonra öksürük gelişmesi, hava yolu duyarlılığının indirekt göstergesidir ve astımı düşündürür. Ağır astım atağı sırasında sessiz akciğer, hipoksemiye bağlı siyanoz, taşikardi, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, interkostal çekilmeler bulunabilir.

Tanı

Astım tedavisinin başarılı olması için astım tanısının doğru konması çok önemlidir. Tanıda anamnez çok önemlidir. Doğru tanı için tipik astım semptomlarının (hışıltılı solunum, nefes darlığı, öksürük, göğüste sıkışma hissi gibi) ve reversibilitenin gösterilmesi gereklidir. Aksi

kanıtlanıncaya kadar her hırıltılı solunum astım olarak değerlendirilmeli, üst solunum yollarından kaynaklanabilecek çeşitli seslerin de wheezing (hırıltılı solunum) olarak tarif edilebileceği akılda tutulmalıdır.

Genç hastalarda, astımı taklit eden kalp ve diğer kronik akciğer hastalıkları daha az görüldüğü için, yaşlı popülasyona göre tanı daha kolay konulur. İleri yaşlarda, astım semptomları, KOAH ve kalp hastalıkları ile karıştırılarak yanlış tanı konulmasına neden olabilir. Bazen de semptomlar yanlış değerlendirildiği için yanlış astım tanısı konulabilmektedir. Yanlış astım tanımlarını azaltabilmek için, tedavi öncesi objektif testler ile astım tanısının desteklenmesinde fayda vardır. Tanısal testlerin pozitif olması tanıyı destekler, ancak negatif olması tanıyı dışlamaz.

Çocuklarda Astım Tanısı

Astımlı çocukların %80'inde hastalık 5 yaşından önce başlar. Bu dönem, hem akciğer, hem de immün sistem gelişimi için çok önemli “kritik” bir zaman dilimidir. Bu yaştaki çocuklar tanı alamaması durumunda antibiyotik, soğuk algınlığı ve öksürük şurupları gibi çok gereksiz ilaçlar kullanabilirler. Erken tanı ile hastalık kontrolü sağlanabilmektedir. Tanı koymak için “altın standart” bir test yoktur. Sağlıklı, altta yatan başka bir akciğer hastalığı olmayan bir çocukta ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene tanı için genelde yeterlidir. Çocuklar doğduktan hemen sonra çevrelerinde yaygın olarak bulunan solunum yolu virüsleriyle tanışmaya başlarlar.

Özellikle ilk yaşlar “virüslerle tanışma” dönemi olduğu için, küçük çocuklar kreş gibi kalabalık ortamlarda bulunuyorlarsa, yılda 6-8 defa ÜSİYE geçirebilirler. Solunum yolu virüslerini alan çocuk eğer astımsa, ÜSİYE sırasında atak geçirmeye başlayabilir. Bu nedenle astımlı çocuklar “tekrarlayan bronşiolit” (hırıltılı çocuk) tanısıyla uzun süre izlenebilmektedir. Bu nedenle, küçük çocuklarda astımla uyumlu semptomlar viral enfeksiyonlar sırasında ortaya çıksa bile, on günden uzun sürüyor ve yılda 3'ten fazla tekrarlıyor ise o çocukta astım düşünmek gerekir.

İlk üç yaşta, viral ÜSİYE sırasında tekrarlayan öksürük ve hırıltı yakınması olan her çocuğun gerçekte astım olmayıp, bir kısmının büyüdükçe düzeldiği bilinmektedir. Bunun için ilk üç yaşta astım benzeri yakınmaları olup, beş yaşından sonra hangi hastada bu durumun devam edeceğini öngörmeye yarayan bir indeks geliştirilmiştir (Asthma Predictive Index). Bu index ilk 3 yaş için geçerlidir.

5 yaş ve altı çocuklarda tanı kriterler (GINA 2025)

5 yaş altı astım tanısı koymak için, aşağıdaki 3 kriter de karşılanmalı (1 veya 2 kriter (+) şüpheli astım)

1. Tekrarlayan akut hırıltı atakları veya ataklar arasında, diğer astım semptomlarına eşlik eden en az bir akut hırıltı atağı.
2. Solunumsal semptomları açıklayacak başka bir neden/hastalık bulunmaması
3. Solunumsal semptomların astım tedavisine zamanında klinik yanıtı (Aşağıdaki seçeneklerden herhangi biri):

-Sağlık kuruluşunda, akut hırıltı atakları sırasında SABA'ya dakikalar içinde hızlı yanıt veya daha şiddetli vakalarda SABA + oral kortikosteroid (OKS) tedaviye 3-4 saat içinde hızlı yanıt

-SABA'ya evde hızlı yanıt, dakikalar içinde semptomlarda iyileşme

-İKS ile 2-3 aylık bir tedavi sonrası, akut hırıltı ataklarının ve/veya solunumsal semptomların sıklığında veya şiddetinde azalma.

Çoklu İlaç Alerjisine Tanısal Yaklaşım, Sarı Serum Örneğinde: Olgu Eşliğinde **Sarı Serun Nedir?**

Dr. Mehmet Erdem Çakmak

İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği

Son günlerde, sağlık kuruluşlarında hastaların kendi talepleri üzerine/hekimlerin önerisiyle; serum içinde çoklu ilaç karışımları, vitamin kokteylleri/vitamin eklenmiş serumlar, sıklıkla uygulanmaktadır. Özellikle halk arasında ‘‘SARI SERUM’’ veya ‘‘ATOM’’ şeklinde bilinen sıvılar genellikle b vitamini, c vitamini, ağrı kesici ve antibiyotiklerden oluşan ilaç karışımlarına verilen isimdir.

Ülkemizde yanlış ve gereksiz ilaç kullanımları önemli bir sorun teşkil etmektedir. Soğuk algınlığı, grip ya da baş ağrısı ve kas ağrıların serum/sarı serum takılınca hızlı bir şekilde iyileşeceğini düşünen hasta sayısı oldukça fazladır. Karışım şeklinde ilaçların, vitamin kokteyllerinin veya serumların mucizevi bir etkisi yoktur. Bu uygulama psikolojik olarak (plasebo etki) kişiye iyileştirdiği hissini vermekte. Maalesef sanıldığı kadar masum olmayıp yan etki ihtimali plasebo etkiden çok daha fazladır. Özellikle serum ya da enjeksiyon şeklinde uygulamalarda alerjik reaksiyon/anaflaksi riski daha fazla olmaktadır. Sarı serum ülkemizde, özellikle acil servislerde sık uygulanan bir tedavi yöntemi olup son yıllarda evlerde de kullanım sıklığı artmıştır.

Tanısal Testler

Tanıda öncelikle iyi bir anamnez alınmalıdır. Reaksiyon erken tip mi? geç tip mi? mutlaka belirlenmelidir. Serum içindeki ilaçların eksiksiz listesi/epikriz tanısal testler için mutlaka temin edilmelidir.

Erken Tipte İlaç Reaksiyonlarında Tanısal Testler

-Deri testleri: prick, intradermal

-İlaç provokasyon testleri

-İn vitro testler: spesifik IgE ölçümü, sisteinil lökotrien (sLT) salınım testi, celluler alerjen stimülasyon test (CAST), bazofil aktivasyon testleri

Geç Tipte Reaksiyonlarda Tanısal Testler

-Deri testleri: yama, intradermal test geç okuma

-İlaç provokasyon testleri

-İn vitro testler: lenfosit transformasyon testi (LTT), akım sitometrik T hücre aktivasyon analizi.

Akılcı İlaç Kullanımı

Doğru ilacın

Doğru miktarda

Doğru uygulama yoluyla

Doğru zamanlamayla

Yeterli bilgilendirme yapılarak

Maliyet uygunluğu da dikkate alınarak kullanılması

Uygun Olmayan İlaç Kullanım Şekilleri

Gereksiz yere çoklu ilaç kullanımı

İlaçların gereksiz ve aşırı kullanımı

Klinik rehberlere uyumsuz tedavi seçimi

Piyasaya yeni çıkan ilaçların uygunsuz tercihi

İlaç kullanımında özensiz davranılması (uygulama yolu, süre, doz..)

Uygunsuz kişisel tedavilere başvurulması

Gereksiz yere antibiyotik tüketimi

Enjeksiyon gerekmediği halde enjeksiyon ile tedavi

Gereksiz ve uygunsuz vitamin kullanımı

Bilinçsiz yapılan gıda takviyesi ve bitkisel ürünlerin kullanımı

İlaç-ilaç etkileşimleri ve besin-ilaç etkileşimlerinin ihmal edilmesi

Normal C1 İnhibitör Herediter Anjiyoödem Yönetimi

Dr. Melek Cihanbeylerden

Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Kalıtsal anjiyoödem (HAE), yüz, ekstremiteler, gastrointestinal sistem ve larinks gibi vücudun farklı bölgelerinde öngörülemez şişlik ataklarıyla seyreden, nadir ancak potansiyel olarak yaşamı tehdit eden otozomal dominant bir hastalıktır. HAE, C1 esterase inhibitörü (C1-INH) düzeyinin veya fonksiyonunun düşük olduğu HAE-C1INH ile C1-INH düzey ve fonksiyonunun normal olduğu HAE-nl-C1INH olmak üzere iki ana gruba ayrılır (1). Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre HAE-nl-C1INH'nin prevalansı 100.000 kişide yaklaşık 0,37'dir (2).

HAE-nl-C1INH'nin tanısı çoğu zaman güçtür; çünkü özgül bir laboratuvar belirteci bulunmamakta, semptomlar heterojen seyretmekte ve diğer anjiyoödem tipleriyle kolaylıkla karışabilmektedir. Bu nedenle hastalarda tanı gecikmesi ortalama 6–11 yıl arasında değişmektedir (3). Klinik olarak, HAE-nl-C1INH hastalarında şişliklerin yüz ve larinks bölgesini daha sık etkilediği bilinmektedir (4).

Bu alt tipte çeşitli genetik varyantlar tanımlanmıştır. En sık bildirilen mutasyon FXII genine aittir (5); bunun yanında PLG, ANGPT1, KNG1, MYOF, HS3ST6, DAB2IP ve CPN1 genlerinde de patojenik varyantlar gösterilmiştir. Bazı vakalarda ise genetik bir neden saptanamamaktadır (6).

Bu sunumda ele alınan 27 yaşındaki kadın hasta, çocukluk döneminden itibaren yüz, dudak, kulak ve ekstremiteler bölgelerinde tekrarlayan anjiyoödem atakları tarif etmektedir. Bazı atakların ilaç kullanımı sonrasında ortaya çıkması, geniş bir ayırıcı tanıyı gerektirmiştir. Sistem sorgusu ve fizik muayene bulguları doğrultusunda yapılan laboratuvar değerlendirmesinde C4 ve C1 inhibitör düzeyleri normal bulunmuş, C1 inhibitör fonksiyonu da referans değerler içinde tespit edilmiştir. Bu nedenle normal C1 inhibitörlü HAÖ şüphesiyle genetik inceleme yapılmış ve sonuç olarak F12 mutasyonu saptanmıştır.

Normal C1 inhibitörlü HAE'de atakların östrojen maruziyeti, enfeksiyon, stres ve travma gibi faktörlerle tetiklenebildiği bilinmektedir. Tanıda yaşanan gecikmeler gereksiz tedavi uygulamalarına, tekrarlayan acil servis başvurularına ve hastalarda belirgin anksiyete gelişimine yol açabilmektedir. Bu nedenle klinisyenler arasında HAE-nl-C1INH farkındalığının artırılması, erken tanı ve uygun tedaviye yönlendirme açısından büyük önem taşır.

Kaynaklar

1. Busse P.J., Christiansen S.C., Riedl M.A., et al. US HAEA medical advisory board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(1):132–150. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.046.
2. Riedl M.A., Danese M., Danese S., Ulloa J., Maetzel A., Audhya P.K. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: US survey of prevalence and provider practice patterns. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(8):2450–2456 e2456. doi: 10.1016/j.jaip.2023.01.023.
3. Zuraw B.L., Bork K., Bouillet L., et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: an updated international consensus paper on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2025;68(1):24. doi: 10.1007/s12016-025-09027-4.
4. Bouillet L., Boccon-Gibod I., Gompel A., Floccard B., Martin L., Blanchard-Delaunay C., et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical characteristics and treatment response with plasma-derived human C1 inhibitor concentrate (Berinert®) in a French cohort. *Eur J Dermatol.* 2017;27:155–159. doi: 10.1684/ejd.2016.2948.
5. Zuraw B.L. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: four types and counting. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:884–885. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.015.
6. Bork K., Machnig T., Wulff K., Witzke G., Prusty S., Hardt J. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15:289. doi: 10.1186/s13023-020-01570-x.

Betalaktam Dışı Antibiyotiklerle İlaç Alerjilerine Yaklaşım Olgu Eşliğinde:

(Kinolon allerjisi)

Dr. Metin KEREN

Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH İmmünoloji ve Alerji Kliniği,
İstanbul

Giriş

Kinolonlar yaygın kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Hem erken tip (ürtiker, anjiyoödem, anafilaksi) hem geç tip ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları ile ilişkilidir. Yakın zamanda kinolon allerjisi ile ilgili yeni bir kılavuz yayınlanmıştır(1). Fiks ilaç erupsiyonu (FDE), aynı bölgede tekrarlayan, geride hiperpigmentasyon bırakan geç tip kutanöz reaksiyondur. Bu sunumda, siprofloksasin ile tetiklenen bir FDE olgusu üzerinden kinolon allerjisine yaklaşım tartışılmaktadır.

Olgu

30 yaş, kadın. İdrar yolu enfeksiyonu nedeniyle monurol + siprofloksasin 500 mg başlanıyor. İlaç aldıktan ~30 dk sonra el ve ayak sırtında sınırlı, iyi demarke eritemli plaklar yer yer veziküler lezyonlar ortaya çıkıyor. Daha önce iki kez aynı bölgelerde benzer lezyonlar olmuş. E-Nabız incelemesinde önceki epizotlarda da siprofloksasin kullanımı saptanıyor. Tanı: Klinik ve öykü birlikteliği ile fiks ilaç erupsiyonu. Tedavi ve Seyir: Siprofloksasinin kesilmesi, Orta-yüksek potent topikal kortikosteroid Oral antihistaminik Lezyonlar gerilerken geride postinflatuar hiperpigmentasyon alanları kalıyor.

Fiks İlaç erupsiyonu

FDE, tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Deri-mukozada yerleşik hafıza CD8+ T hücreleri ilaca her maruziyette aynı bölgede lezyona yol açar. İyileşme döneminde dermal makrofajlar tarafından melanin fagositozu → kalıcı hiperpigmentasyon. Kinolonlarda hem erken tip hem geç tip kutanöz reaksiyonlar, nadiren SCAR bildirilmiştir.

Kinolon allerjisi

Tanım ve epidemiyoloji

Sıklığı giderek artmaktadır. İspanyada 2005 de % 0.54 den 2010 da %6.85 e yükselmiştir(2). Kinolonlar İlaç ilişkili anafilaksilerin %4.5 inden sorumlu bulunmuştur. Antibiyotikler arasında en sık 2. sınıf ve en sık erken tip rxn görülmektedir. Kinolonlara bağlı anafilaksi sıklığı Almanya'da Moksifloksasin(%54),levofloksasin(%15), siprofloksasin (13%), levofloksasin ofloksasin (%10) sorumlu bulunmuştur(3). Kinolon allerjisi doğrulanmış hastaların %26.2 si geç tip reaksiyon olduğu gösterilmiş. ABD de acil servis başvurularından sorumlu kinolon allerjisi sıklığı 44/100.000 olarak bulunmuştur. Tedavi günü olarak bildirilmiştir ve kinolonların bildirilen antibiyotik ilişkili anafilaksilerin yaklaşık %4-5'inden sorumlu olduğu gösterilmiştir.

Klinik bulgular

En sık görülen klinik prezantasyon, anjiyoödemli veya anjiyoödemsiz ürtiker (%26,4-%85) ve anafilaksidir (%19,3-%53,8). Moksifloksasin için en sık görülen belirti anafilaksidir (%70). Kinolon kaynaklı anafilaksi şiddetli olabilir ve çoğunlukla siprofloksasin, levofloksasin ve gemifloksasin ile ilişkili olan miyokard enfarktüsüne (Kounis sendromu) yol açabilir. Gemifloksasine bağlı bifazik anafilaksi bildirilmiştir.

Ek olarak, bir olgu sunumunda, çoklu ilaç aşırı duyarlılığı olan bir hastada DPT sırasında tek doz moksifloksasine bağlı çift DHR açıklanmakta olup, DPT sırasında anafilaksi ve anafilaksiden kurtulduktan 24 saat sonra gelişen makülopapüler erüpsiyon (MPE) söz konusudur.

Risk Faktörleri

Geç tip reaksiyonlar en sık ciprofloksasin ile daha sonra sırasıyla levofloksasin ve moksifloksasin ile bildirilmiş. SCAR da olabilir. İran çalışmasında ciprofloksacin- indüklenen

geç ürtikerde HLA- B*40 and HLA- DRB1*14 and in AGEp de HLA- B*08 ilişkisi birkaç hastada gösterilmiş. Çin çalışmasında levofloksasin ilişkili SCAR da f HLA- B*13:01, HLA- B*13:02 ve serotype B13 yüksek olduğu bulunmuş(4).

Patogenez

1-Erken tip antijenik yanıt: Duyarlanmış hastalarda spIg E varlığı ile adaptif immun yanıtın uyarılması ile oluşur.

2-Erken tip antijenik olmayan yanıt: Mas-related G protein-coupled receptor-X2 (MRGPRX2) aktivitesi ile olabilir. İlk kullanımda reaksiyon gelişmesi bu mekanizmasıyla olabilir. Cilt testi duyarlılığı bu mekanizma nedeniyle düşük ve belirsiz olabilir. Bir kinolonla anaflaksi gelişen hastalarda diğer opiatlar, vankomisin ve kurarizan nöromusküler bloke edici ajanlar (NBA'ler) gibi diğer MRGPRX2 agonistlerini içeren birden fazla ilaç reaksiyonuna sahip olmadıkları belirtilmiştir.

3-Geç tip antijen yanıtı: T hücreleri aracılığıyla ile antijen haptenezasyonu ile meydana gelir.

4-Geç tip farmakolojik etkileşim (PI konsepti): İlacın nonkovalen zayıf bağlarla T hücre reseptörü yada MHC 1 reseptörlerine bağlanmasıyla meydana gelebilir.

Tanısal testler

Prick ve intradermal testler: Erken tip reaksiyonlar için uygulanabilir ancak kinolonlar için duyarlılık ve özgüllük düşüktür; ayrıca MRGPRX2 aracılı non-spesifik mast hücre aktivasyonu nedeniyle yalancı pozitiflik riski vardır. Doğrulanmış deri testi konsantrasyonlarının olmaması ve bilinmeyen duyarlılık nedeniyle deri testlerinin kullanımının değeri henüz kanıtlanmamıştır.

İn vitro testler: Kinolon spesifik Ig E yaygın kullanılmamakta ve tanısal değeri bilinmemektedir. Burada bazaofil aktivasyon testi (BAT) duyarlılığı düşüktür (bazofiller ciltteki mast hücrelerinin aksine neredeyse hiç MRGPRX2 eksprese etmez). Ayrıca farklı ilaçlarla farklı reseptörler aktive olabildiği için BAT yapılırsa hem CD63 hem de CD203c bakılmalıdır.

Kinolon sınıfındaki farklı ilaçlar arasındaki çapraz reaksiyona ilişkin mevcut kanıtlar, küçük örneklem büyüklükleri ve bildirilen tüm çalışmalarda iyi karakterize edilmiş hastaların veya doğrulanmış tanısı olan hastaların olmaması nedeniyle tartışmalıdır. Mevcut verilere göre, farklı kinolon grupları arasında bir çapraz reaksiyon modeli belirlemek zordur.

Levofloksasin, diğer kinolon nesilleriyle çapraz reaksiyon göstermemesi nedeniyle birinci, ikinci veya dördüncü nesil kinolonlara karşı reaksiyon durumlarında daha güvenli bir alternatif olarak önerilmiştir.

Diğer ilaçlarla çapraz reaksiyonlar yönünden değerlendirildiğinde doğrulanmış betalaktam allerjisi olanlarda kinolon allerjisi riskinin 23 kat arttığı gösterilmiş(5).

Kinolonlara erken tip rxn gösteren hastaların Quaterner amonyum sp Ig E %53 pozitif bulunmuş. Ama bunun klinikle bir ilişkisi bildirilmemiştir.

İlaç Provokasyon testleri

Geç tip hafif (gecikmiş ürtiker, MPE) kinolon reaksiyonları olan hastalarda deri testi ve/veya LTT negatif ise tanısal ilaç provokasyon testi yapılabilir.

Bir kinolonla allerji öyküsü olan öyküde olan ilaçla invivo veya invitro test pozitif olan hastalarda ve SCAR gelişen hastalarda alternatif kinolon için yapılabilir.

Sorumlu kinolon ile ilaç provokasyon testi, SJS, TEN, interstisyel nefrit, hepatit, hemolitik anemi gibi ciddi ve yaşamı tehdit eden reaksiyon öyküsü olan hastalarda önerilmez.

Optimal protokol tartışma konusudur (literatür genellikle 5 basamağa kadar artan dozlarda uygulama önerileri mevcut).

Uzun süreli ilaç provokasyon testi rejimleri, daha fazla yan etki ve sağlık ve maliyetler üzerinde daha büyük bir etkiyle ilişkilendirilmelerine rağmen, daha kısa süreli olanlara göre daha yüksek negatif öngörü değerlerine sahiptir.

Kaynaklar

1. Gelincik A, Brockow K, Çelik GE, Demir S, Doña Diaz I, Ebo DG, et al. Diagnosis of Quinolone Hypersensitivity: An EAACI Position Paper. *Allergy*. 2025;80(11):2988–3011.
2. Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, García-Campos J, García-Núñez I, Gómez F, et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(5):363–71.
3. Sachs B, Riegel S, Seebeck J, Beier R, Schichler D, Barger A, et al. Fluoroquinolone-associated anaphylaxis in spontaneous adverse drug reaction reports in Germany: differences in reporting rates between individual fluoroquinolones and occurrence after first-ever use. *Drug Saf*. 2006;29(11):1087–100.
4. Jiang M, Yang J, Yang L, Wang L, Wang T, Han S, et al. An association study of HLA with levofloxacin-induced severe cutaneous adverse drug reactions in Han Chinese. *iScience*. 2023;26(8):107391.
5. Blanca-López N, Ariza A, Doña I, Mayorga C, Montañez MI, Garcia-Campos J, et al. Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones: analysis of the factors involved. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(5):560–7.

Yama testinde pozitifliği sık görülen alerjenler, örnek vakalar eşliğinde
(metaller, kozmetik, konservatifler, mesleki alerjenler)

Dr. Murat Özer

Ordu Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniği

Özet

Alerjik kontakt dermatit (AKD), hem çocuk hem erişkin popülasyonlarda sık görülen, yaşam kalitesini olumsuz şekilde etkileyen bir inflamatuvar deri hastalığıdır. Tanıda yama testi, alerjenlerin standardize konsantrasyonlarda sırt bölgesine uygulanması esasına dayanır ve AKD için günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir. Test sonuçlarının klinik öykü ve fizik muayene ile birlikte değerlendirilmesi, doğru tanı ve etkin tedavi yaklaşımının temelini oluşturur.

Uluslararası çalışmalarda nikel, methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone (MI/MCI), koku karışımları ve kauçuk hızlandırıcılarının en sık pozitif saptanan alerjenler olduğu bildirilmiştir. Özellikle MI/MCI duyarlılığında son yıllarda dikkat çeken bir artış bulunmaktadır; bunun kişisel bakım ürünleri, temizlik ürünleri ve çeşitli endüstriyel materyallerde yaygın kullanım ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Benzer şekilde, propolis, koku bileşenleri ve kauçuk hızlandırıcıları pek çok ülkede hem çocuklarda hem erişkinlerde daha sık pozitiflik gösteren alerjenler arasında yer almaktadır.

AKD tedavisi; sorumlu alerjenden uzak durma, bariyer fonksiyonunun güçlendirilmesi, uygun topikal tedavilerin seçimi ve hasta eğitimi üzerine kuruludur. Ürün içeriklerinin doğru okunması, güvenli ürünlerin belirlenmesi ve maruziyet şeklinin netleştirilmesi tedavi başarısını artıran temel unsurlardır. Mesleki maruziyetin ön planda olduğu durumlarda koruyucu ekipman kullanımı ve çalışma ortamına yönelik düzenlemeler önemlidir.

Sonuç olarak, AKD'nin etkin yönetimi için güncel alerjen duyarlılıklarının takip edilmesi, yama testinin doğru uygulanması ve sonuçların klinik korelasyonla birlikte yorumlanması büyük önem taşımaktadır. Nikel, MI/MCI ve kauçuk hızlandırıcıları gibi giderek daha sık karşılaşılan alerjenlere yönelik farkındalığın artması, erken tanı ve doğru tedavi yaklaşımlarını destekleyecektir.

**Türkiye Bitki Örtüsü Ve Alerjenik Polenli Bitkilerin Coğrafik Dağılımı
Ve Etkileyen Faktörler**
Dr. Mustafa Kemal ALTUNOĞLU
Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü

Özet

Giriş: Türkiye, jeolojik geçmişi, iklimsel çeşitliliği ve topoğrafik yapısı sayesinde Avrupa-Sibirya, Akdeniz ve İran-Turan fitocoğrafik bölgelerinin kesişim noktasında yer alır. Bu durum, ülkeyi hem bitki türleri hem de alerjenik polen üretimi açısından oldukça zengin kılmaktadır.

Amaç: Bu çalışmada, Türkiye florasında alerjenik polen üreten bitkilerin coğrafik dağılımı ve bu dağılımı etkileyen çevresel faktörler değerlendirilmiştir. Alerjenik polen kaynakları; ağaçlar (*Betula alba*, *Cupressus sempervirens*, *Platanus orientalis*), otlar (*Lolium perenne*, *Poa pratensis*) ve yabani otlar (*Ambrosia artemisiifolia*, *Artemisia vulgaris*, *Chenopodium album*) olmak üzere üç ana grupta incelenmiştir.

Bulgular: Avrupa-Sibirya bölgesinde geniş yapraklı orman türlerinin; Akdeniz bölgesinde kuraklığa dayanıklı maki, garig ve zeytin topluluklarının; İran-Turan bölgesinde ise step ve yabani ot türlerinin baskın olduğunu göstermektedir. Polen yoğunluğu, sıcaklık, yağış, nem, rüzgâr yönü, rakım ve insan etkisi gibi çevresel faktörlerle doğrudan ilişkilidir. Özellikle kentleşme ve küresel ısınma, polen sezonlarını uzatarak atmosfere polen yükünü

artırmaktadır. **Sonuç:** Türkiye’de alerjenik polenlerin mekânsal ve zamansal dağılımının izlenmesi; bölgesel polen haritalarının oluşturulması ve halk sağlığı politikalarının geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Türkiye Bitki Örtüsü, Polen, Polen Alerjisi, Coğrafik Dağılım İklim Değişikliği

VEGETATION OF TÜRKİYE AND GEOGRAPHICAL DISTRIBUTION OF PLANTS WITH ALLERGENIC POLLEN AND AFFECTING FACTORS

Abstract

Introduction: Turkey, thanks to its geological history, climatic diversity, and topographic structure, is located at the intersection of the Euro-Siberian, Mediterranean, and Irano-Turanian phytogeographic regions. This makes the country quite rich in both plant species and allergenic pollen production.

Purpose: This study evaluated the geographic distribution of allergenic pollen-producing plants in the Turkish flora and the environmental factors affecting this distribution. Allergenic pollen sources were examined in three main groups: trees (*Betula alba*, *Cupressus sempervirens*, *Platanus orientalis*), grasses (*Lolium perenne*, *Poa pratensis*), and wild herbs (*Ambrosia artemisiifolia*, *Artemisia vulgaris*, *Chenopodium album*).

Findings: Broadleaf forest species predominate in the Euro-Siberian region; drought-tolerant maquis, garrigue, and olive communities predominate in the Mediterranean region; and steppe and wild herb species predominate in the Irano-Turanian region. Pollen density; It is directly related to environmental factors such as temperature, precipitation, humidity, wind direction,

altitude, and human influence. Urbanization and global warming, in particular, extend pollen seasons and increase atmospheric pollen loads.

Conclusion: Monitoring the spatial and temporal distribution of allergenic pollens in Turkey is critical for creating regional pollen maps and developing public health policies.

Keywords: Turkey's Vegetation, Pollen, Pollen Allergy, Geographic Distribution, Climate Change

GİRİŞ

Bitkilerin yeryüzündeki dağılımını ve bitki topluluklarının ekolojik koşullarla ilişkisini inceleyen bilim dalına fitocoğrafya denilir (Günel, 2020). Türkiye'nin fitocoğrafik konumunun belirlenmesinde iklim, rakım, toprak özellikleri, jeolojik yapı ve insan etkisi gibi faktörler başlıca belirleyici unsurlardır. Türkiye jeolojik geçmişi, iklimsel çeşitliliği ve topoğrafik yapısının bir sonucu olarak geniş bir bitki çeşitliliğine sahiptir. Aynı zamanda Avrupa-Sibirya, Akdeniz ve İran-Turan adı verilen üç fitocoğrafik bölgenin özelliklerini de taşımaktadır (Davis, 1965; Duran, 2013; Ekim & Güner, 2000). Bu özellik, Türkiye florasında hem endemik hem de kozmopolit türlerin bir arada bulunmasına yol açmıştır.

Avrupa-Sibirya (euxin) fitocoğrafik bölge Türkiye'nin kuzeyinde Karadeniz kıyı kuşağı boyunca uzan bir bölgeyi oluşturmaktadır. Bu bölgede nemli ve ılıman bir iklim koşulları hâkim olduğundan, *Fagus orientalis* (doğu kayını), *Picea orientalis* (doğu ladini), *Castanea sativa* (kestane) gibi odunsu formasyonda bulunan türler yer almaktadır (Tembelo ve ark., 2020).

Akdeniz bölgesi (Mediterranean) yazları sıcak ve kurak, kışları ılıman ve yağışlı olan Türkiye'nin güneyi, batısı ve kıyı şeritlerini içine alan bir bölgedir. Bu bölgede maki, garig ve kızılçam ormanları ile *Olea europaea* (zeytin), *Quercus coccifera* (kermes meşesi), *Pinus brutia* (kızılçam) yer almaktadır. Bu bölgedeki bitkiler genellikle kuraklığa dayanıklı (ksenomorf) kalın kutikula, küçük yaprak ve derin kök sistemleri içermektedir (Mızrak, 1983).

İran-Turan bölgesi İç, Doğu ve Güneydoğu Anadolu'nun geniş alanlarını kaplayan bir bölgedir. Karasal iklimin hüküm sürdüğü bu bölgede yazlar sıcak, kışlar ise soğuk ve kuraktır. Bu nedenle bitki örtüsü step (bozkır) formasyonları halindedir (Mızrak, 2017). Bu bölgede *Artemisia herba-alba* (pelin otu), *Astragalus spp.* (gevn), *Centaurea spp.* (peygamber çiçeği) türlerinin yanısıra genellikle soğuğa ve kuraklığa dayanıklı, kısa boylu, otsu ya da yarı odunsu türler yer almaktadır. Türkiye'deki endemik bitkilerin büyük bölümü bu bölgede bulunmaktadır (Ekim et al., 2000).

Türkiye'de bu üç bölge arasında kesin sınırlar bulunmadığından bölgelerin geçiş kuşakları çok geniştir. İç Anadolu'nun kuzeyinde İran-Turan ve Avrupa-Sibirya, Akdeniz'in kuzeydoğusunda ise Akdeniz ve İran-Turan bölgeleri arasında geçiş özellikleri gözlenmektedir (Zohary, 1973).

Fitocoğrafik özellikleri etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörler arasında arasında iklimsel değişkenlik bitki formasyonlarının dağılımını ve çeşitliliğini belirlerken, jeolojik yapı ve toprak tipi (kireçtaşı ve bazalt zeminler) özgün bitki türlerinin ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Rakım ve enlem her 1000 m. yükseltide bitki kuşaklarını değiştirerek nemli ormanlardan alpin çayırılara geçiş sağlamaktadır. Bunun yanı sıra ormansızlaşma, tarım ve otlatma doğal fitocoğrafik sınırları bozan insan faaliyetleri arasında yer almaktadır. Son yıllarda

ortaya çıkan iklim değişikliği ise bitki kuşaklarını kuzeye ve daha yüksek rakımlara doğru kaydırmaktadır.

Türkiye'nin fitocoğrafik bölge bakımından dünya üzerindeki konumu nedeniyle çok zengin bir floraya sahiptir. Türkiye florasında yaklaşık 12.000 doğal bitki türü bulunduğu, bunların yaklaşık 3.700'ünün (%31) endemik olduğu belirlenmiştir (Atik et al., 2010). Bu durum yalnızca ekolojik çeşitlilik açısından değil aynı zamanda alerjenik polen üreten bitkilerin yayılımı bakımından da büyük önem taşımaktadır.

Polenler, bitkilerin erkek üreme hücrelerini taşıyan mikroskobik yapılardır. Rüzgâr aracılığıyla taşınan polenler, atmosferde belirli bir yoğunluğa ulaştığında duyarlı bireylerde solunum yolu ve göz hastalıklarına neden olabilmektedir. Bu polenler, özellikle alerjik rinit, bronşiyal astım ve alerjik konjonktivit gibi hastalıkların başlıca çevresel tetikleyicileri arasında yer alır (D'Amato et al., 2007; D'Amato et al., 2014). Polenlerin havada yüksek konsantrasyonlarda bulunması, bağışıklık sisteminde IgE aracılı hipersensitivite tepkilerini uyarak burun akıntısı, hapşıрма, nefes darlığı ve göz kaşıntısı gibi klinik semptomların ortaya çıkmasına yol açar (González et al., 2001; Mir et al., 2013). Rüzgârla taşınan polenlerin miktarı; bitki türü, iklim koşulları, rüzgâr yönü ve nem oranı gibi çevresel faktörlerden önemli ölçüde etkilenmektedir (Cariñanos & Emberlin, 2000).. Türkiye'nin iklimsel, topoğrafik ve coğrafik çeşitliliği alerjenik polenlerin bitkiler tarafından üretilmesinde belirgin bölgesel farklılıklara neden olmaktadır. Bu nedenle polen dağılımı, ülkenin fitocoğrafik özellikleriyle doğrudan ilişkilidir (Quamar & Kar, 2020).

Bu bildiride Türkiye florasında bulunan alerjenik özellikli polen üreten bitkilerin coğrafik dağılımı ve bu dağılımı etkileyen faktörler üzerinde durulması amaçlandı.

Türkiye Florasında Alerjenik Polen Üreten Bitki Grupları

Türkiye'de alerjenik polen üreten bitkiler genel olarak ağaçlar (*Betula alba*, *Platanus orientalis*, *Cupressus sempervirens* vb.), otlar (*Lolium perenne*, *Poa pratensis* vb.) ve yabancı otlar (*Ambrosia artemisiifolia*, *Artemisia vulgaris*, *Chenopodium album* vb.) olmak üzere üç ana grupta incelenmektedir (Erkan, 2021). Alerjenik polen üretimi, çoğunlukla rüzgârla tozlaşan (anemofil) türlerde görülür (Bıçakçı, & Tosunoğlu, 2016). Türkiye florasında bu türlerin çokluğu, özellikle bahar ve yaz aylarında polen yoğunluğunun artmasına neden olur (Güvensen & Öztürk, 2020).

Coğrafik Dağılım Özellikleri

Türkiye'nin fitocoğrafik bölgeleri alerjenik polenlerin zaman ve yoğunluk bakımından farklı dağılımlarına neden olur (Karaca et al., 2020; Altunoğlu et al., 2022). Karadeniz (Avrupa-Sibirya) bölgesi nemli iklim koşulları ile geniş yapraklı ormanların gelişimini desteklemektedir. Bu bölgede alerjenik polenlen kaynakları arasında *Fagus orientalis* (kayın), *Alnus glutinosa* (kızılâğaç) ve *Corylus avellana* (fındık) türleri yer almaktadır. Polen mevsimi genellikle Mart–Haziran arasında yoğunudur. Ege ve Akdeniz bölgeleri (Akdeniz Fitocoğrafyası) kış dönemi yağışlı, yaz dönemi kurak iklim nedeniyle Cupressaceae (servi), Oleaceae (zeytin) ve Pinaceae (çam) familyalarına ait türler yoğun görülmektedir. Özellikle *Olea europaea* (zeytin) polenleri oldukça alerjeniktir ve Mayıs–Haziran aylarında atmosferde yoğunlaşmaktadır (D'Amato et al.,

2007). İç, Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da (İran-Turan Bölgesi) karasal iklim ve step bitki örtüsü hâkimdir. Polenlerin büyük kısmı ot ve yabancı ot türlerinden oluşmaktadır (*Artemisia*, *Plantago*, *Chenopodium*). Polen sezonu Nisan-Eylül arasına yayılmıştır (Güvensen et al., 2020).

Alerjenik Polen Dağılımını Etkileyen Faktörler

Bitkilerin polinasyon dönemlerinde polen oluşumu sıcaklık, yağış, nem ve rüzgâr gibi iklimsel Faktörlere bağlı olarak değişir (Bıçakçı & Tosunoğlu, 2016). Sıcak ve kuru hava koşulları, polen salınımını artırırken (Cariñanos & Emberlin, 2000; Ziska & Beggs, 2012), nemli hava polenlerin atmosferde kalma süresi azaltmaktadır. Rüzgâr yönü ve hızı ise polenlerin taşınma mesafesini belirlemektedir (Güvensen, et al., 2024). Özellikle Orta Anadolu'da rüzgâr kaynaklı taşınım ile geniş alanlara yayılmaktadır (Bıçakçı & Tosunoğlu, 2015). Rakım arttıkça bitkilerin polen üretimi azalır. Düşük rakımlı bölgelerde (örneğin ovalar) polen konsantrasyonu genellikle daha yüksektir (Bıçakçı & Tosunoğlu, 2016). Kentleşme, tarım faaliyetleri ve endüstriyel kullanım, doğal bitki örtüsünü değiştirir. Bazı yabancı ot türleri, özellikle *Ambrosia artemisiifolia* (arsız zaylan), insan etkinlikleriyle birlikte şehir ve yol kenarı habitatlarında daha yaygın hale gelmiştir. Bu türün polenleri, güçlü alerjenik özellikleri nedeniyle solunum yolu hastalıklarının başlıca nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Smith et al., 2013). *Ambrosia artemisiifolia*'nın şehirleşme, yol yapımı, tarımsal faaliyetler ve toprak taşınımı gibi insan kaynaklı süreçlerle yayılım alanını genişlettiği, bu nedenle kentsel ortamlarda polen yükünün artmasına katkı sağladığı bildirilmektedir (Essl et al., 2015). Küresel ısınma nedeniyle polen mevsimleri daha erken başlamakta ve daha uzun sürmektedir (Ziska et al., 2019). Bu durum, Türkiye'nin özellikle Akdeniz ve İç Anadolu bölgelerinde alerjik hastalık sıklığının artmasına neden olmaktadır.

Sonuç

Türkiye florasında alerjenik polenli bitkilerin coğrafik dağılımı, ülkenin fitocoğrafik yapısı, iklimsel çeşitliliği ve topoğrafik özellikleri ile yakından ilişkilidir. Özellikle Akdeniz ve İç Anadolu bölgeleri, yüksek polen yoğunluğuna sahip riskli bölgeler olarak öne çıkmaktadır. İklim değişikliği, kentleşme ve bitki örtüsü tahribatı, alerjenik polenlerin hem mevsimsel süresini hem de atmosferik yoğunluğunu artırmaktadır. Bu nedenle Türkiye'de bölgesel polen haritaları ve erken uyarı sistemleri oluşturulması, alerjik hastalıkların izlenmesi ve halk sağlığı planlaması açısından büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

- Altunoğlu, M. K., Şahin, Ü., Karataş, M., Yılmaz, S., Akpınar, S., Akdoğan, G. E., & Bıçakçı, A. (2022). Trabzon İli Atmosferindeki Alerjenik Polenlerin Volumetrik Yöntemle Belirlenmesi. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 12(3), 1364-1374.
- Atik, A. D., Öztekin, M., & Erkoç, F. (2010). Biyoçeşitlilik ve Türkiye'deki Endemik Bitkilere Örnekler. *Gazi University Journal of Gazi Educational Faculty (GUJGEF)*, 30(1).
- Bıçakçı, A., & Tosunoğlu, A. (2015). Alerjenik *Ambrosia* (zaylan) polenlerinin Türkiye'deki dağılımları. *Asthma Allergy Immunology*, 13(1), 33-46.

- Bicakci, A., & Tosunoğlu, A. (2016). The influence of environmental and atmospheric variables on allergenic pollen. *Asthma Allergy Immunol* 2016;14:107-116
- Cariñanos, P., Galan, C., Alcázar, P., & Dominguez, E. (2004). Airborne pollen records response to climatic conditions in arid areas of the Iberian Peninsula. *Environmental and experimental botany*, 52(1), 11-22.
- D'Amato, G., Cecchi, L., Bonini, S., Nunes, C., Annesi-Maesano, I., Behrendt, H., Liccardi, G., Popov, T., & Van Cauwenberge, P. (2007). Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy*, 62(9), 976-990.
- D'Amato, G., Bergmann, K. C., Cecchi, L., Annesi-Maesano, I., Sanduzzi, A., Liccardi, G., ... & D'Amato, M. (2014). Climate change and air pollution: effects on pollen allergy and other allergic respiratory diseases. *Allergo Journal*, 23(1), 32-38.
- Davis, P. H. (Ed.). (1965-1988). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands* (Vols. 1-10). Edinburgh: Edinburgh University Press.
- Essl, F., Biró, K., Brandes, D., Broennimann, O., Bullock, J. M., Chapman, D. S., ... & Follak, S. (2015). Biological flora of the British Isles: *Ambrosia artemisiifolia*. *Journal of Ecology*, 103(4), 1069-1098.
- Ekim, T., Koyuncu, M., Vural, M., Duman, H., Aytaç, Z., & Adıgüzel, N. (2000). Türkiye bitkileri kırmızı kitabı. *Türkiye Tabiatını Koruma Derneği, Ankara*
- Duran, C. (2013). Türkiye'nin bitki çeşitliliğinde dağlık alanların rolü. *Biyoloji Bilimleri Araştırma Dergisi*, 6(1), 72-77.
- González, E., Villalba, M., & Rodriguez, R. (2001). Immunological and molecular characterization of the major allergens from lilac and privet pollens overproduced in *Pichia pastoris*. *Clinical & Experimental Allergy*, 31(2), 313-321.
- Günel, N. (2020). Türkiye'de Bitki Coğrafyası Araştırmaları. *Türkiye Araştırmaları Literatür Dergisi*, 18(35), 47-75.
- Güvensen, N. C., Uğuz, U., Güvensen, A., & Kaya, A. (2024). Tire (İzmir) İlçesinin Atmosferik Polenleri. *Karaelmas Fen ve Mühendislik Dergisi*, 14(3), 115-128.
- Mızrak, G. (2017). *Türkiye iklim bölgeleri ve haritası*. ISBN: 978-605-83121-8-0.
- Mir, M. A., & Albaradie, R. S. (2013). Hypersensitive Allergic Reactions Caused by Pollen abundantly found in Air during the spring and Autumn Seasons: A case study. *Adv. Biores*, 4(3), 131-140.
- Quamar, M. F., & Kar, R. (2020). Modern pollen dispersal studies in India: a detailed synthesis and review. *Palynology*, 44(2), 217-236.
- Tembelo, B., Arslan, Z. F., & Aksoy, N. (2020). Avrupa-Sibirya (Euro-Siberian) Flora Alanının Batı Karadeniz Alt Bölgesi (Euxine)'nde Bulunan Tıbbi Yabancı Ot Türleri. *Duzce University Journal of Science and Technology*, 8(3), 2193-2207.
- Zohary, M. (1973). *Geobotanical foundations of the Middle East*. 739-pp.

Hipogammaglobulinemik Çocukta Tanısal Yaklaşım

Dr. Nesrin Gülez

SBÜ İzmir Tıp Fak.Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğt. Araştırma Hastanesi

Günümüzde, hastalık teşhisi için genetik testlerin giderek artan kullanımı nedeniyle, tanınan monogenik Doğuştan İmmünite Bozukluklarının (DİB) sayısı yaklaşık >500 dür.(1)

Bağışıklık düzensizliğine dayalı hastalıkları tedavi etmek için immünosupresif ilaçların kullanımının artması, hematopoietik kök hücre nakli geçiren birey sayısındaki artış ve otoimmünite de dahil olmak üzere diğer kronik tıbbi durumlar nedeniyle sekonder immün yetmezliklerin yaygınlığı da artmaktadır. (2)

İmmün yetmezlik bozukluklarının klinik semptomları geniş kapsamlı olsa da, enfeksiyon riskini azaltmak ve hastalıkla ilişkili morbiditeyi önlemek için erken tanı ve kişiye özel tedavi stratejileri şarttır. (3)

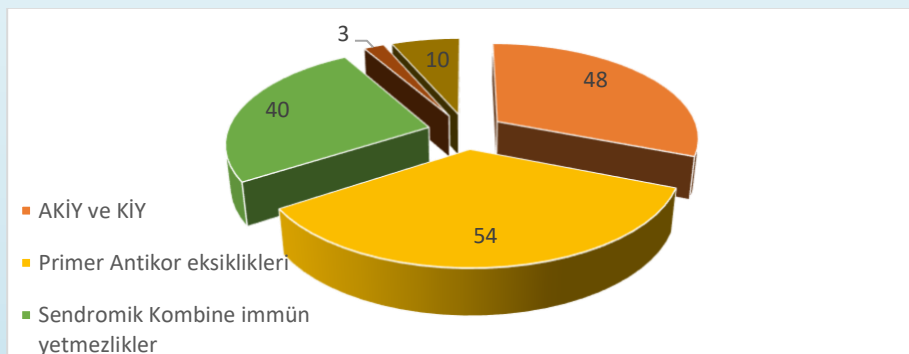
Hipogammaglobulinemi, düşük serum immüoglobulin veya antikor seviyeleridir

- İmmüoglobulinler, humoral bağışıklık sisteminin temel bileşenleridir ve antijenleri tanıyarak biyolojik bir yanıtı tetikleyip bulaşıcı kaynağı ortadan kaldırabilirler.
- En sık görülen doğuştan gelen immün sistem bozukluğudur (DİB) ve **bağışıklık sistemi baskılanmış hastaların çoğunu** kapsar

Hipogammaglobulinemi birincil veya ikincil kökenli olabilir.

- Birincil immün yetmezlikler, bağışıklık sisteminin gelişimi sırasında ortaya çıkan genetik bozukluklar ve/veya kromozomal anomalilerden kaynaklanır.
- İkincil nedenler genellikle kortikosteroid veya immünosupresan ilaçlar gibi dış veya edinilmiş bir faktör, beslenme bozuklukları, enfeksiyonlar, kemoterapi, malignite, nefrotik sendrom, diğer metabolik hastalıklar ve tehlikeli çevresel koşullar tarafından tetiklenir. (4)

2024 IUIS verilerine göre hipogammaglobulinemi görülen doğuştan immün sistem bozuklukları (DİB) şekil 1 de gösterilmiştir.(5)



Şekil 1: Hipogammaglobulinemi görülen DİB mutasyon sayıları (Toplam 155 mutasyon)

Yenidoğanda hipogammaglobulinemi

Yenidoğanlarda hipogammaglobulineminin etiyolojisi;

- Anneden immünoglobulin transfer veya fetal üretim eksikliği
- İmmünoglobulin yapımının baskılanması/destrüksiyonu
- Hastalıklara bağlı kayıplar olarak özetlenebilir.(6)

Tüm hipogamaglobulinemiler değerlendirildiğinde Jansen ve arkadaşlarının 2018 de yaptıkları bir çalışmada, orta düzeyde hipogamaglobulineminin daha ciddi durumlara sebep olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu çalışmada elde ettikleri sonuçları şöyle özetleyebiliriz. Hipogamaglobulinemi, tüm DİB tanılarının neredeyse yarısını oluşturan en yaygın durumdur. Primer Antikor eksikleri (PAD), agamaglobulinemiler, sınıf değiştirme rekombinasyon defektleri ve hipogamaglobulinemiler olarak ayrılabilir. Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (YDİY), en sık görülen hipogamaglobulinemi türüdür (1:10.000-50.000). YDYİ tanısı için ESID tanı kriterlerine göre; >4 yaş, düşük IgM ile veya düşük IgM olmaksızın belirgin şekilde azalmış serum IgG ve IgA, aşılara zayıf antikor yanıtı ve altta yatan bir nedenin dışlanması gerekir. Ancak çok daha fazla sayıda hasta, hipogamaglobulineminin daha az iyi tanımlanmış ve anlaşılmış formlarıyla yaşamaktadır ki bunlar IgG, IgG alt sınıf(lar)ı, IgM, IgA ve/veya spesifik antikorların tek başına veya kombinasyon(lar) halinde eksikliği şeklinde özetlenebilir.

HİPOGAMMAGLOBULİNEMİK ÇOCUKTA TANISAL YAKLAŞIM

Genel olarak, tıbbi öykü ve fizik muayene, bağışıklık kusurlarının olasılığını belirlemeye yardımcı olabilecek faydalı bilgiler sağlayabilir. Bu da, etkilenen spesifik bağışıklık hücrelerine ve bunların işlevlerine veya ürünlerine dayanarak immün yetmezlik bozukluklarını tanımlayan odaklı laboratuvar testlerinin seçilmesini mümkün kılar.

Laboratuvar değerlendirmesi, kantitatif ve fonksiyonel klasik testlerin (örneğin, lökosit sayıları, serum immünoglobulin seviyeleri, aşılara yanıt olarak spesifik antikor titreleri ve lenfosit alt gruplarının sayımı) yanı sıra genetik testleri (örneğin, Sanger dizilemesi veya yeni nesil dizilemeye dayalı tarafsız değerlendirme yoluyla bireysel gen değerlendirmesi) içerir.

Ancak çoğu durumda, tanı koymak için genetik veya diğer bulguları doğrulamak amacıyla ek gelişmiş araştırma teknikleri de gereklidir.

Tanısall yaklaşımındaki adımları aşağıdaki maddelerle sıralayabiliriz.

1. Semptom başlangıç yaşı neydi?

Bebeklik dönemindeki başlangıç genellikle birincil bir nedene işaret eder. Plasenta yoluyla aktarılan maternal antikor azaldıkça (4-6 aylıkken), B lenfositlerinin (B hücreleri) immünoglobulin üretememesi **hipogamaglobulinemiye** neden olabilir. Agamaglobulinemisi olan bebekler bu dönemde ortaya çıkar. Ağır kombine immün yetmezliği (AKİY) olanlarda, T hücresi fonksiyonlarında da eksiklik olduğu için enfeksiyonla daha erken yaşta ortaya çıkabilir. Çoğu durumda B hücreleri T hücresi yardımı olmadan işlev görmez ve AKİY veya kombine immün yetmezliği (KİY) hastalarında immünoglobulin seviyeleri de maternal antikor azaldıkça düşük olur.

Daha sıklıkla immünoglobulin ve antikor üretme yeteneğinin gelişimindeki gecikme (geçici-transient hipogamaglobulinemi), maternal antikor azaldıkça tespit edilebilir. Ancak geçici hipogamaglobulinemi, yaşla birlikte iyileşir.

Hipogamaglobulineminin başlangıcındaki **İLERİ YAŞ**, özellikle yaşamın ikinci veya üçüncü on yılında ortaya çıkan yaygın değişken bağışıklık yetmezliği (YDİY) olmak üzere

birincil bağışıklık yetmezliğiyle ilişkili olabilir. Çocukluk çağında bu yaş 4 yaşın üstüdür. HİGM, YDİY, IgG subgrup eksiklikleri, Spesifik antikor eksikliklerindde tanı için ilk adımda akılda tutulması gereken ileri yaş başlangıçlı hipogamaglobulinemilerdir.

2. Sık enfeksiyonlar veya bağışıklık yetersizliğinin başka belirtileri var mı?

- Enfeksiyon sıklığı, ateş varlığı, enfeksiyon ciddiyeti, hastane yatışı
- Basit enfeksiyonların komplike olması
- Olağandışı enfeksiyonlar,
- Olağandışı enfeksiyonların olağandışı komplikasyonları,
- Otoimmün hastalıklar
- Maligniteler
- Özellikle çocuklarda büyüme geriliğinin eşlik etmesi varsa, ki bunların hepsi DİB nun bir belirtisi olup primer hipogamaglobulinemiye işaret eder.

3. Sekonder immün yetmezlik sebepleri de çok iyi sorgulanmalıdır.

(a) İlaçlar

- (i) Steroidler,
- (ii) Rituksimab (anti-B hücre monoklonal)
- (iii)Bağışıklık baskılayıcı veya kemoterapi ilaçları
- (iv)Karbamazepin, valproik asit ve diğer antiepileptikler gibi

(b) Böbrek ve gastrointestinal sistemden kayıplar

- (i) IgG'nin hızlı kaybı veya aşırı katabolizması.
- (ii) Protein kaybettiren enteropatiler veya bağırsak lenfanjiektazilerinden kaynaklanan gastrointestinal kayıp
- (iii)Böbrek kayıpları, nefrotik sendrom
- (iv)Ciddi yanıklar

4. Soygeçmiş: Ailede immün yetmezlik düşündürecek birey varlığı ve akraba evliliği sorgulanmalıdır.(7,8)

HİPOGAMAGLOBULİNEMİYE TANISAL YAKLAŞIMDA FİZİK MUAYENE BULGULARI(8)

- **Kilo-boy gelişimi:** Tekrarlayan ve kronik enfeksiyonu olan ya da endokrin ve gastrointestinal sistemin etkilendiği hastalar kilo alımı azalır ve gelişim etkilenir
- **Lenfoid dokular/organlar:** Lenf bezlerinin palpasyonu muayenede esastır. Servikal, aksiller, inguinal bölgelerde palpe edilebilir lenf nodları, büyüklüğü (>1 cm), hassasiyeti, fiks olup olmaması, generalize veya lokalize olması değerlendirilir.
- **Hepatosplenomegali ve sindirim sistemi:** Fizik muayenede palpabl dalak ve karaciğer ele gelir. Karında dolgunluk ve hassasiyet vardır.
- **Deri saç değişiklikleri:** Cilt, immünite homeostazında önemli bir rol oynayan geniş bir vücut dokusudur. Çoğu kronik hastalık ve DİB cilt bulgularıyla ortaya çıkabilir. Sağlam cilt bariyeri işlevi, vücut sıcaklığını ve hidrasyonunu korumak ve enfeksiyonları önlemek için gereklidir.

- **Solunum sistemi bulguları:** Solunum sistemi hastalıkta ve sağlıkta immün sistemin önemli bir komponentidir. Solunum sistemi tüm lenfoid ve miyeloid hücreler dahil olmak üzere birçok bağışıklık hücresi içerir. Akciğerde yerleşik epitel, endotel ve stromal hücreler, adaptif ve doğuştan gelen bağışıklığın gelişimi için gereklidir. IgA'nın salgısal komponenti akciğerde üretilebilmektedir. Bu nedenle tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, pnömoniler, bronşiolitis obliterans, bronşektaziler, interstisyel akciğer hastalıklarının fizik muayene bulguları beraberinde bir hipogamaglobulinemiyi işaret edebilir.
- **Sendromik işaretler:**
Özellikle yaşamın ilk 6 yılı, çocukların yaklaşık %10'unun enfeksiyon veya immün sistem bozukluğu olmadan başlangıçta sendromik özellikler gösterdiği ve tetkik edildiği dönemdir. Enfeksiyon, otoimmünite veya inflamatuvar hastalıkla birlikte görülen sendromik hastalarda immün sistemin de düşünülmesi gerekmektedir.
- **Nörolojik bulgular:** Mikrosefali, mental retardasyon, dismorfik yüz görünümü, ataksi, gelişimsel gerilik, bilişsel kusurlar en sık görülen nörolojik bulgulardır.
- **Kas iskelet sistemi:** Artrit ağırlıklı eklem belirtileri başlıca antikor eksikliklerinde (agamaglobulinemi, YDIY, hiper-İgM sendromları ve İgA eksikliği) görülür. Monoartrit veya oligoartrit olağan modeldir ancak poliartrit görülebilir ve bazen romatoid artriti düşündüren nodüllerle birlikte ortaya çıkabilir.

İMMÜNOLOJİK TESTLER(8)

İlk adım , Temel immünolojik tarama testleri

- Tam kan sayımı
- Serum immunoglobulinleri
- (IgG, IgA, IgM, IgE)
- Total kompleman hemolitik aktivite
- Gecikmiş tip aşırı duyarlılık deri testleri

Tedaviyi yönlendirecek testler: Enfeksiyon tipine, mikrororganizma tipi ve duyarlılığına, diğer klinik bulgulara (otoimmünite, tekrarlayan inflamasyon vs) göre tanı koydurucu olmalıdır.

Tam kan sayımı

- Nötrofil mutlak değeri :
 - Nötropeni: $<1500 / \text{mm}^3$;Nötrofili: $>8500 / \text{mm}^3$
- Lenfosit mutlak değeri
 - Lenfopeni: 1 yaş altı: $<3000 / \text{mm}^3$, 1 yaş üstü: $<1500 / \text{mm}^3$
 - Lenfositoz (1 yaşta $> 9000 / \text{mm}^3$, 10 yaş civarı $> 6000 / \text{mm}^3$ üstü)
- Trombosit:
 - Trombositopeni : $<150\,000 / \text{mm}^3$
 - Trombositoz: $>350\,000 / \text{mm}^3$
- Eosinofil: Eosinofili $>450 / \text{mm}^3$

İmmünglobulinler

Plazma B hücreleri tarafından üretilir, humoral immün sistemin değerlendirilmesini sağlar.

Primer antikor eksiklikleri için temel testtir. IgG, M, A serumda bakılır.

- Türbidimetri: Bulanıklık ölçümü esasına dayanır. Partikülün bulunduğu süspansiyondan geçen ışığın ölçümüdür.
- Nefelometri yöntemi: Çözeltide süspansiyon halinde bulunan bir partikül tarafından saçılan ışığın ölçümünü yapar. Daha duyarlıdır.

IgE serumda bakılır. FEIA (Fluoroenzymeimmunoassay) yöntemi ile çalışılır. >100 IU/ml üstü anlamlı kabul edilir.

Birimler laboratuvara göre değişir.(g/l ya da mg/dl)Değerler yaşa ve toplumlara göre değişir. İmmünolojik değerlendirmede yaşa göre ortalama değerin kaç standart sapma değerinin altında veya üstünde olduğu belirtilir. Avrupa İmmün Yetmezlik Derneği (ESID) tarafından belirlenen hipogamaglobulinemi tanı kriterleri, yaş grubu ortalamasının en az iki standart sapma altında IgG konsantrasyonunda önemli bir düşüş gerektirir.

İg G subgrupları;

- İg düzeyleri normal ancak yetersiz antikor yanıtı olanlar
- İg düzeyleri normal olup sık ÜSYE ve sinüzit geçirenlerde
- İgA eksikliğinde (birlikte IgG2 ve IgG4 eksikliği olabilir)
- Ataksi-Telenjektazi hastalığında
- Mukokutanöz kandidiyazis de bakılmalıdır.

Kompleman Sisteminin Laboratuvar Değerlendirmesi

Klasik yolak (CH50) , Alternatif yolak (AP50), Kompleman komponentlerinin tek tek ölçümü ile olur.

Deri hipersensitivite testi

Kabaca hücresel immünitinin göstergesidir. Bazı örnekleri kontak dermatit, BCG aşısı veya tüberküloz etkeni ile karşılaşma sonrası gelişen PPD testi, olarak sıralanabilir.

HİPOGAMAGLOBULİNEMİ TANISINDA SONRAKİ ADIMLAR

1. İzohemaglutinin titresi (9-12 aydan sonra)
2. Özgül protein ve polisakkarit antikor yapımı (Difteri ve tetanoz toksoit ve polivalan konjuge olmayan pnömokok aşılara antikor yanıtı)
3. Akan hücre ölçer ile periferik kanda B hücre ve alt grupları
4. Neoantijenle aşılama karşı antikor yanıtı (örneğin, kuduz, Salmonella typhi); in vitro immünoglobulin üretimi (antikor salgılayan hücre üretimi, spesifik immünoglobulin üretimi için ELISPOT);
5. Saf humoral immün yetmezliklerin kombine immün yetmezliklerden ayırt edilmesi için; lenfosit sayımı, T hücresi alt gruplarının sayımı, maternal T hücre engraftmanı yönünden değerlendirme, T hücre proliferatif yanıtları
6. Genetik analizler (9)

1- İzohemagglütininer

- ABO kan grubu maddelerine karşı doğal olarak oluşan IgM antikorlarıdır. İzohemagglütininerin yokluğu yaşamın ilk iki yılında normaldir ve AB kan grubu olan hastalarda her zaman yoktur.
- Ancak bu antikor yanıtı fizyolojik gelişim nedeni ile çocuğun 9-12. ayından sonra yapılır. 1/8'in üzeri titre pozitifdir.
- AB kangrubunda ASO titresi bakılabilir.(10,11)

2-Tetanoz, difteri, pnömokok ve diğer aşılarda bağışıklamadan sonra spesifik antikor üretimi

Protein antijenlerine verilen yanıtlar genellikle IgG1 alt sınıfına girerken, polisakkarit antijenlerine verilen bağışıklık yanıtı IgG2 alt sınıfında yer alır. Koruyucu anti-tetanoz toksoit antikor titreleri genel olarak >0,1 IU/mL .Konjuge polisakkarit aşılarda, bir IgG2 alt sınıfı eksikliğinin veya seçici bir polisakkarit antikor eksikliğinin fonksiyonel değerlendirmesinde yardımcı olmayabilir. Konjuge olmayan pnömokok polisakkaritlerine yönelik aşı, seçici antikor eksikliği olan hastaların değerlendirilmesi için kullanılır. Bu antikorlar hem IgG1 hem de IgG3 alt sınıflarına girer. Literatüre göre normal yanıtlar, aşılama sonrası pnömokok serotip titrelerinin 1,3 mg/mL'den yüksek olması, 2-5 yaş arası titrelerin %50'sinde titre değerlerinde en az 2 kat artış ve 5 yaşından 65 yaşına kadar olanlarda %70 yanıt oranının aşılama öncesi titrelerle karşılaştırılması olarak tanımlanmıştır.(10,11)

3-Akan hücre ölçer ile periferik kanda lenfosit alt grupları, B hücre ve alt grupları

Akan hücre ölçer (flow sitometri, akım sitometri) akan bir sıvının içerisindeki bu hücre ve partiküllerin özelliklerinin incelenmesidir. Aynı hücre üzerinde çeşitli parametrelerin eş zamanlı değerlendirilmesine fırsat veren bu yöntemi ile hücrenin yüzey antijenleri tespit edilerek immunfenotiplendirme yapılmasının yanı sıra hücre içi proteinlerin, fosfoproteinlerin, sitokinlerin, hücre aktivasyonu ve apoptoz ile ilişkili olarak hücrede meydana gelen değişikliklerin ölçülmesi de mümkündür.

- ✓ Bu yöntem ile lenfosit alt grupları (CD3+T hücre, CD19+ B hücre ve NK)değerlendirilir.
- ✓ B hücre alt grupları (naif, izotip dönüşümü yapmamış, izotip dönüşümü **yapmış**, CD21 düşük , plazma hücresi olarak değerlendirilir.)
- ✓ Gereğinde T hücre alt grupları değerlendirilebilir.(12,13)

4-Genetik analizler

Genetik test zamanlaması esnek olabilse de hekimin tercihin ve hastanın sağlık merkezindeki erişimine bağlıdır.

a. Tek varyant/tek gen Sanger dizilemesi

Genellikle bir hastada belirli bir moleküler kusurun mevcut olduğuna dair yüksek düzeyde bir güven olduğunda, özellikle de tanımlanmış bir genetik hastalık veya patojenik varyantın aile öyküsü olduğunda yapılır. NGS bulgularının doğrulanması için de kullanılır.

b. NGS panelleri, WES, WGS

Yeni nesil dizileme (NGS) panelleri, tüm ekzom dizilemesi (WES) ve tüm genom dizilemesi (WGS) tanı için yaygın olarak kullanılmaktadır. Yüksek verimli NGS yöntemleri, birden fazla genin eş zamanlı olarak incelenmesini sağlayarak moleküler tanıya hızlı, uygun maliyetli ve genotip tabanlı bir yaklaşım sağlar. NGS panelleri ve WES ve WGS testleri çoğunlukla aynı teknolojiye dayanırken, panellerde ele alınan genetik bilgiler (yani, 500'e kadar DIB ile ilişkili genin kodlama dizileri), WES (yani 22.000 genin kodlama dizileri) ve WGS (yani, tüm genomun kodlama ve kodlamayan bilgileri, yani WES'ten 100 kat daha fazla genetik veri) büyük ölçüde farklılık gösterir. Beklenen ve beklenmeyen genetik tanı koyma şansı da artar. WGS ile test edilen daha büyük genetik bilgiler, analiz karmaşıklığında ve maliyette artışa neden olur. NGS, tanı verimi daha şiddetli fenotiplere sahip hastalarda, birden fazla etkilenen bireyin olduğu ailelerde, akrabalık koşullarında veya indeks ve ebeveynler test edildiğinde daha yüksektir. NGS panellerinin ve WES analizinin gen kodlayan ekzonlarla (ve yakınlardaki intron/ekleme alanlarıyla) sınırlı olduğunu ve bu nedenle kodlamayan bölgelerdeki çoğu varyantı gözden kaçıracığını belirtmek önemlidir.

c. aCGH (array Comperative Genomic Hybridization) Mikro dizilim temelli karşılaştırmalı genomik hibridizasyon

Bu yöntemde incelenen kişinin DNA'sı ile kontrol DNA örneği karşılaştırılmakta, iki DNA arasındaki farklılıklar tanımlanmaktadır. Bu yol ile DNA'da var olabilecek kopya kayıp ve kazançları (dengesizlikler) tanımlanabilmektedir. Mikroskopta görülemeyen için "submikroskobik değişiklikler" olarak adlandırılan bu küçük değişiklikler büyüme ve gelişmeyi etkileyebildiği gibi aynı zamanda genlerin ifadenmelerini etkileyip erişkin yaşamda çeşitli hastalıkların gelişmesine neden olabilmektedir. Bu kapsamda endikasyonu koyulmuş ve diğer yöntemlerin hastadaki bulguları açıklayamadığı olgularda aCGH yönteminin kullanılması sorumlu gen veya gen bölgelerinin tanımlanması sağlayan önemli bir araç haline gelmiş ve bölümümüzde rutin genetik test olarak hizmete sunulmuştur.

d. Fluorescence in situHybridisation (FISH)

Fluorescence in situHybridisation, temel olarak insan hücrelerinde genetik materyalin haritasını oluşturan ve sitogenetikçilerin bir kromozom üzerinde spesifik DNA sekanslarını bulmalarını sağlayan bir prosedürdür. İşlem, belirli genetik mutasyonların ve kromozomal anormalliklerin anlaşılmasında yararlı bilgiler verebilir.

Sonuç olarak, hedeflenen NGS panelleri, DİB'li yeni hastaların değerlendirilmesinde uygun maliyetli bir birinci basamak genetik yaklaşım olarak kullanılabilir ancak tanısal olmayan bir NGS DIB paneli, DIB için genetik tanı olasılığını dışlamaz ve nadir görülen bir durum değildir(9)

Tanıda yapay zeka

Tanı araçlarındaki gelişmelere rağmen, DİB'ler hala büyük bir zorluk teşkil etmekte ve bu durumların tespitinde sıklıkla uzun gecikmeler yaşanmaktadır. Çeşitli ve sıklıkla örtüşen klinik semptomları nedeniyle birçok hastalığın teşhisi zordur ve bu da yeni ve kişiselleştirilmiş bir yaklaşımın gerekliliğini vurgulamaktadır. Elektronik sağlık kayıtları (EHR'ler) sağlık veri kümeleri, veri çıkarma için belirgin zorluklar ve fırsatlar sunmaktadır.

Sağlık hizmetlerinde yapay zekânın temel bir özelliği , belirli klinik özellikler gösteren hastaların elektronik fenotiplemesinin (EP) makine tarafından okunabilir verileri ve tanımlamayı kolaylaştırdığı otomatik hastalık teşhisidir. İmmün sistem bozukluklarının tanısında kullanımının yararlı olacağı da aşıkardır.(14)

Tablo 1: Yapay zeka araçları ve immün yetmezliklerin tanı ve tedavisindeki uygulamaları

Yapay Zeka Aracı/Tekniği	Bağışıklık Yetmezliğinde Uygulama
Tahmin Algoritmaları	Erken tespit, risk sınıflandırması
Elektronik Fenotipleme (EP)	Otomatik hastalık teşhisi
Otomatik Akış Sitometrisi Analizi (DeepFlow™ yazılımı)	Bağışıklık hücresi anormalliklerinin tespiti
Makine Öğrenmesine Dayalı Araç	Yüksek riskli bireylerin belirlenmesi, tanısız gecikmeyi azaltmak
Derin Öğrenme (DL)/Yapay Sinir Ağlar (YSA)	Yüksek boyutlu verilerin analizi
Doğal Dil İşleme (NLP) Yapılandırılmamış metinden bilgi çıkarma	
SPIRIT Analizörü	Birincil immün yetmezlik takibi
Fenotip Yakalama Aracı	CVID tanısı
Regresyon Modeli	CVID hastalarının tanımlanması
Lojistik Regresyon (LR)/Elastik Ağlar (EN'ler)/Rastgele Ormanlar (RF'ler)	PIDD olasılığının tahmini
Büyük Dil Modelleri (LLM'ler)	Tanı ve yönetimde yardımcı olmak

Tablo2: Yapay zeka araçlarının DİB tanı ve tedavisindeki kullanım özellikleri

Yapay Zeka Aracı/Tekniği	Temel Özellikler	Sınırlamalar/Önyargılar
Tahmin Algoritmaları	PID'ler için risk puanları oluşturmak üzere büyük EHR veya talep verilerini analiz edin	Kodlama uygulamalarına bağlı olabilir; atipik fenotiplere karşı duyarlılıktan yoksundur; kohortlar arasında doğrulamaya ihtiyaç duyar
Elektronik Fenotipleme (EP)	Büyük veri kümelerindeki hastalıkları tanımlamak için hesaplanabilir fenotipleri kullanır	Kurumlar arası taşınabilirlik değişkenlik gösterir; veri kalitesi ve eksiksizliği ile sınırlıdır
Otomatik Akış Sitometrisi (DerinAkış™)	Yüksek boyutlu kümeleme, nesnel geçitleme, standartlaştırılmış raporlar	Sağlam enstrüman verileri gerektirir; uzman morfolojik değerlendirmenin yerini tamamen alamaz
Makine Öğrenmesine Dayalı Araçlar	Gizli ilişkileri öğrenir; karmaşık klinik değişkenleri işler Karmaşık doğrusal olmayan	Veri heterojenliğine duyarlıdır; genelleştirilebilirlik sınırlı olabilir
Derin Öğrenme (DL)/Yapay Sinir Ağları (YSA)	İlişkileri modeller (örneğin, akış verileri, görüntüler)	Genellikle "kara kutu"; klinisyenler için yorumlama zorlukları
Doğal Dil İşleme (NLP)	Serbest metni ML için yapılandırılmış verilere dönüştürür	Dokümantasyonun kalitesine/standardizasyonuna bağlı olarak; nüanslar gözden kaçabilir
SPIRIT Analizörü	Hastaları risk kategorilerine göre sınıflandırmak için ICD ve eczane kodlarını kullanır	Faturalama verilerine aynı derecede güvenilmesi, yetersiz kodlanmış sunumların kaçırılmasına neden olabilir
Fenotip Yakalama Aracı	HPO kodlu fenotipleri toplar; ağırlıklı risk puanları oluşturur	Uzman ağırlıklandırması öznel önyargıya yol açabilir; yeni fenotiplerle sürekli güncelleme gerekir
Regresyon Modelleri	Riski tahmin etmek için birden fazla fenotipi + laboratuvar verilerini entegre edin	Yerel hasta profillerine aynı uyum sağlayabilir; performans sağlık sistemine göre değişir
Lojistik Regresyon (LR)/Elastik Ağlar (EN'ler)/Rastgele Ormanlar (RF'ler)	Şeffaf, yorumlanabilir; değişken önem derecesini sıralayabilir	İyi düzenlenmiş, dengeli verilere ihtiyaç duyar; doğrusal olmayan etkileşimleri kaçırabilir
Büyük Dil Modelleri (LLM'ler)	Ayrıntı tanıları oluşturun, karmaşık öyküleri özetleyin	Yaygın hastalıklardan ziyade nadir hastalıkları önermeye eğilimlidir; tekrarlanamayan çıktılar; uzman gözetimi gerektirir

Sonuç olarak iyi bir anamnez, dikkatli bir fizik muayene sonucu elde edilmiş veriler ışığında düzgün ve dikkatli değerlendirilen ilk basamak testleri ve sonrasında hastanın kliniğine göre uygun ve iyi planlanmış, akredite ve/veya dış ve iç değerlendirmelerle kontrolü yapılan

laboratuvarlarda özenle çalışılmış tanıya götürecek testler ile birlikte tüm sonuçların özenle değerlendirilmesi bizi doğru tanıya ulaştıracaktır.

Kaynaklar

1. Klangkalya N, Fleisher TA, Rosenzweig SD. Diagnostic tests for primary immunodeficiency disorders: Classic and genetic testing. *Allergy Asthma Proc.* 2024 Sep 1;45(5):355-363.
2. Huq ME, Bhatnagar NK, Hostoffer RW. Hypogammaglobulinemia. 2023 Jun 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
3. Roganović J, Bellesi G. Inborn Errors of Immunity: New Insights. *Acta Med Acad.* 2024 Dec;53(3):293-302.
4. Fieschi C, Malphettes M, Galicier L, Oksenhendler E. [Adult-onset primary hypogammaglobulinemia]. *Presse Med.* 2006 May;35(5 Pt 2):887-94.
5. Human inborn errors of immunity: 2024 Update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee
6. Darmawan D, Raychaudhuri S, Lakshminrusimha S, Dimitriades VR. Hypogammaglobulinemia in neonates: illustrative cases and review of the literature. *J Perinatol.* 2024 Jul;44(7):929-934.
7. Fried A.J., Bonilla F.A. Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22:396-414.
8. Karaman S, Gülez N. Primer İmmün Yetmezliklere Genel Yaklaşım ve Tanı Yöntemleri. Özkan B (Editör). İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Pediatri. Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, 2022: 539-542.
9. Klangkalya N, Fleisher TA, Rosenzweig SD. Diagnostic tests for primary immunodeficiency disorders: Classic and genetic testing. *Allergy Asthma Proc.* 2024 Sep 1;45(5):355-363.
10. Lawrence MG, Borish L. Specific antibody deficiency: pearls and pitfalls for diagnosis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022 Nov;129(5):572-578.
11. Harville T. "Testing" for antibody deficiencies: Is it "practical" for the clinician? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019 Nov;123(5):420-421.
12. Tahiat A, Belbouab R, Yagoubi A, Hakem S, Fernini F, Keddari M, et al. Flow cytometry-based diagnostic approach for inborn errors of immunity: experience from Algeria. *Front Immunol.* 2024 Jul 12;15:1402038.
13. Ma CS, Freeman AF, Fleisher TA. Inborn Errors of Immunity: A Role for Functional Testing and Flow Cytometry in Aiding Clinical Diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023 Jun;11(6):1579-1591.
14. Sciacotta R, Barone P, Murdaca G, Fazio M, Stagno F, Gangemi S, Genovese S, Allegra A. Decoding Immunodeficiencies with Artificial Intelligence: A New Era of Precision Medicine. *Biomedicine.* 2025 Jul 28;13(8):1836.

Gastroenteroloji Açısından Uyarıcı Bulgular ve Yönetimi

Dr. Nurhan Kasap

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı

Doğuştan Bağışıklık Kusurları (DBK), çeşitli immün komponentlerin genetik ve işlevsel bozuklukları nedeniyle ortaya çıkan, 485'ten fazla hastalığı kapsayan heterojen bir grup hastalıktır (1,2). Gastrointestinal sistem (GİS), vücudun en büyük lenfoid organı olarak DBK hastalarında sıklıkla etkilenir ve klinik seyrin belirlenmesinde anahtar rol oynar (3,4). DBK hastalarında GİS tutulumu prevalansı %5-50 arasında değişir ve bu oran hastalık tipine göre farklılık gösterir (4,5). Yaygın değişken immün yetmezlik (YDİY) hastalarının %20-60'ında, kronik granülomatöz hastalık (KGH) hastalarının %30-60'ında, ağır kombine immünyetmezlik (AKİY) hastalarının ise yaklaşık %35'inde gastrointestinal semptomlar gözlenmektedir (4,6). Selektif IgA eksikliği en sık görülen DBK olmakla birlikte çoğu hasta asemptomatik olup, semptomatik hastalarda gastrointestinal bulgular öne çıkar (7). Bazen gastrointestinal semptomlar, DBK'nın ilk belirtisi olabilir ve tanıda kritik rol oynar (8). Bu nedenle, kronik gastrointestinal semptomları olan hastalarda DBK olasılığının dışlanması ve uygun immünolojik değerlendirmelerin yapılması önemlidir (9).

Gastrointestinal bulguların patogenezi, mukozal immün sistemin anatomisi ve fonksiyonundaki bozukluklardan kaynaklanır (3,10). Gut-Associated Lymphoid Tissue, intestinal epitel hücreleri, lamina propria lenfositleri, Peyer plakları ve mezenterik lenf nodları kompleks bir bağışıklık ağı oluşturur (11). Sekretuar IgA, mukozal yüzeyde en bol bulunan immünooglobulin olup, patojenlerin epitel bariyerini geçmesini engeller (12). B ve T hücre eksikliği, lokal immün yanıt bozukluğuna ve kommensal bakterilere toleransın kaybına neden olur (13). İkinci mekanizma enfeksiyonlara yatkınlıktır (14). DBK'da fırsatçı bakteriler (Giardia, Campylobacter, Salmonella), viral patojenler (CMV, norovirüs, enterovirüs) ve parazitler (Cryptosporidium) sık enfeksiyon etkenleridir (8,15). Küçük bağırsak bakteriyel aşırı çoğalması (SIBO) da sık görülmektedir (16). Kronik ve rekürren enfeksiyonlar, DBK'nın gastrointestinal bulgularının temel nedenlerindendir (17).

Üçüncü mekanizma ise immün disregülasyon ve kronik inflamasyondur (18). Özellikle Th1 aracılı inflamatuvar süreçler, otoimmünite, mikrobiota bozukluğu ve epitel bariyerde yetersiz tolerans ile karakterizedir (9). YDİY enteropatisinde IL-23 ve IL-17 artışı yoktur, Crohn hastalığından ayırt edici özelliktedir (4).

Gastrointestinal bulgular enfeksiyöz, inflamatuvar, malign ve otoimmün olmak üzere dört ana kategoride sınıflandırılır. Enfeksiyöz komplikasyonlar, DBK hastalarında en sık görülen bulgular olup, Giardia ve Cryptosporidium gibi protozoa enfeksiyonları kronik ve tedaviye dirençli seyredebilir (8). Bakteriyel ajanlar (Campylobacter, Salmonella, Helicobacter pylori), viral enfeksiyonlar (norovirüs, CMV, rotavirüs) ve Candida gibi fungal enfeksiyonlar tipiktir (9). YDİY, XLA, AKİY, selektif IgA eksikliği ve Hyper-IgM sendromlarında sık enfeksiyonlar gözlenir; en sık etken Giardia'dır ve kronik, tedaviye dirençli diyareye yol açar (7,8). İnflamatuvar komplikasyonlar arasında YDİY-enteropati (villöz atrofi, plazma hücresi yokluğu), inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBH) benzeri (Crohn/Ülseratif Kolit benzeri), granülomatöz kolit ve eozinofilik gastrointestinal hastalıklar sayılır (14,15). YDİY'de villöz atrofi ve plazma hücresi yokluğu ile ayırt edilirken, KGH'de pigmente makrofajlar karakteristik histolojik bulgudur (5,16). Nodüler lenfoid hiperplazi, lenfoma riskinde artış ile ilişkilidir ve malignite riski özellikle YDİY'de belirgin şekilde yüksektir; lenfoma riski 30 kat, gastrik kanser riski ise 10-47 kat artmıştır (6). Otoimmün komplikasyonlar, otoimmün hepatit, primer sklerozan kolanjit, atrofik gastrit, çölyak, IPEX ve Wiskott-Aldrich gibi hastalıklarda sıktır (8). Selektif IgA eksikliğinde çölyak

hastalığı riski 10-20 kat artmış olup, Hyper-IgM sendromunda primer sklerozan kolanjit Cryptosporidium enfeksiyonu ile ilişkili gelişebilir (8,12).

YDİY erişkinlerde en sık görülen semptomatik DBK'dır ve düşük immünoglobulin düzeyleri ile karakterizedir (7). GİS tutulum oranı %20-60'tır (4,7). Kronik diyare, enteropati ve kronik gastrit en sık bulgular olup, nodüler lenfoid hiperplazi ve lenfoma riski yüksektir. Kronik diyare ve villöz atrofi en baskın semptomdur. YDİY'de plazma hücresi yokluğu ve histopatolojik bulgular ayırıcı tanıda kritiktir. Kronik enfeksiyon, bazen malabsorbsiyon ve vitamin eksikliklerine yol açar (7). YDİY'de lenfoma riski 30 kat, gastrik kanser riski 10-47 kat artmıştır (6). Tedavide IVIG veya SCIG replasman ve patojen odaklı tedavi, gerektiğinde biyolojik ajanlar (vedolizumab, ustekinumab) önerilmektedir (18). Mukozal IgA replasmanı mümkün olmadığından gastrointestinal semptomlar sürebilir. Nodüler lenfoid hiperplazi, IBH-benzeri tablolar ve enteropati, YDİY'nin ayırt edici özellikleri arasındadır (7).

KGH hastalarında gastrointestinal tutulum %30-60 arasındadır, IBH-benzeri komplikasyonlar özellikle yaşla artar. En sık bulgu abdominal ağrı ve diyaredir. KGH'de pigmente makrofajlar yüksek spesifite ile tanısıl önemdedir. Tedavide profilaksi amacıyla TMP-SMX, itrakonazol ve interferon-gamma kullanılır. IBH tedavisinde steroidler ve mesalazin uygun olup, anti-TNF kullanımı kontrendikedir.. Küratif tedavi olarak hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) önerilir, özellikle genç yaşlarda başarı oranları yüksektir (5).

AKİY, yaşamın erken döneminde ciddi immün yetmezliğe bağlı fatal seyreder. Kronik diyare vakaların %35'inde görülür; malabsorbsiyon ve büyüme geriliği tipiktir. Yenidoğan taramasında TREC testi ile erken tanı kritiktir. Tedavi olarak erken dönemde HKHN ve destekleyici bakımlar (antimikrobiyal profilaksi, izolasyon, parenteral beslenme) gereklidir (10). Viral enfeksiyonlar baskındır, canlı aşılar kontrendikedir.

Selektif IgA eksikliği, en sık rastlanan DBK'dır; çoğu asemptomatik olsa da semptomatik hastalarda malabsorbsiyon ve kronik diyare gözlenir. Çölyak hastalığı riski bu hastalarda 10-20 kat artmıştır. Giardiasis en önemli komplikasyondur. Tedavide enfeksiyon odağı ve glutensiz diyet temel yaklaşımı oluşturur. IVIG etkili değildir (12).

X-linked agammaglobulinemia (XLA) hastalarında %35 civarında gastrointestinal komplikasyon gelişir.. Kronik diyare ve malabsorbsiyon en sık bulgular olup, enfeksiyöz etkenler arasında Giardia ve Cryptosporidium başta gelir. Tedavide IVIG/SCIG ve agresif antimikrobiyal yaklaşım esastır (7).

Hyper-IgM sendromunda immünoglobulin sınıf değiştirme defekti olup, kronik diyare, malabsorbsiyon ve ciddi Cryptosporidium enfeksiyonları görülür. Sklerozan kolanjit ve hepatobiliyer malignite riski yüksektir. Tedavide düzenli IVIG veya SCIG, TMP-SMX ve nitazoksanid profilaksisi uygulanır, HKHN ise küratif tedavi seçeneğidir (8).

Wiskott-Aldrich Sendromu ve diğer DBK tiplerinde gastrointestinal tutulum, inflamatuvar komplikasyonlar ve malignite riski yüksektir. Tedavide HKHN, immünosupresyon ve destek tedavisi kullanılır. Ataksi-Telanjektazi'de ise gastrointestinal malignite ve lenfoma riski artar (18). Tanı yaklaşımında, kronik veya rekürren diyare, tekrarlayan GİS enfeksiyonları ve büyüme geriliği varlığında DBK düşünülmelidir. Laboratuvar taraması için tam kan sayımı, total immünoglobulinler ve lenfosit alt grupları; ileri düzeyde ise lenfosit proliferasyon, fagosit fonksiyon testleri ve genetik analizler gereklidir. Endoskopik ve histopatolojik bulgular tanıda kritik rol oynar; YDİY ve KGH histolojik bulguları ayırıcıdır (5,7,9).

Tedavi stratejileri multidisipliner olup, temel yaklaşım immünolojik tedavi, enfeksiyon kontrolü, inflamasyon yönetimi ve beslenme desteğini içerir (18). IVIG/SCIG replasmanı zorunludur ancak gastrointestinal belirti devam edebilir (7). KGH'da interferon-gamma ve profilaktik antimikrobiyal yaklaşım, YDİY ve KGH'da seçilmiş biyolojik ajanlar kullanılabilir (5,18). Anti-TNF ilaçlar

KGH'da kontrendikedir. AKİY ve ağır DBK vakalarında erken HKHN önerilmektedir (10). Gerekliğinde destekleyici beslenme ve komplikasyon yönetimi önemlidir (9,18).

Sonuç olarak, DBK'da gastrointestinal tutulum hastalık tipine göre değişkenlik gösterir; YDIY, KGH ve AKİY'de en sık rastlanır. Klinik semptomlar enfeksiyöz, inflamatuvar, malign ve otoimmün biçimde sınıflanabilir. Tedavi multidisipliner ve semptom odaklı olup, immün replasman ile enfeksiyon ve inflamasyon kontrolü eş zamanlı yürütülmelidir.

Kaynaklar:

1. Agarwal S, Mayer L, Gastrointestinal and Hepatic Manifestations in Inborn Errors of Immunity, Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2013
2. Milota T, et al, Gastrointestinal and Hepatic Manifestations in Inborn Errors of Immunity, Journal of Clinical Medicine, 2023
3. Blutt SE, Conner ME, Gut-Associated Lymphoid Tissue and Mucosal Immunity, Frontiers in Immunology, 2013
4. Rajagopal S, et al, Gastrointestinal Manifestations of Primary Immunodeficiency Disorders, Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2023
5. Marciano BE, et al, Gastrointestinal Involvement in Chronic Granulomatous Disease, Journal of Clinical Immunology, 2022
6. Leone P, et al, Gastrointestinal Cancer Risk in Primary Immunodeficiencies, International Journal of Molecular Sciences, 2018
7. Agarwal S, et al, Common Variable Immunodeficiency and Gastrointestinal Disease, PMC, 2019
8. Chen K, et al, Infectious Complications in Common Variable Immunodeficiency, BMC Gastroenterology, 2023
9. Barmettler S, et al, Gastrointestinal Manifestations in Primary Immunodeficiency Disorders, Immunology and Allergy Clinics of North America, 2025
10. Allenspach EJ, et al, Gastrointestinal Manifestations of Severe Combined Immunodeficiency, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2018
11. Habib M, et al, Gastrointestinal Infections in Severe Combined Immunodeficiency, Journal of Pediatric Infectious Diseases, 2018
12. Yel L, Selective IgA Deficiency and Related Gastrointestinal Disorders, Journal of Clinical Immunology, 2010
13. Marangoni F, et al, Primary Immunodeficiencies with Gastrointestinal Involvement, Blood, 2007
14. Alroqi FJ, et al, Eosinophilic Gastrointestinal Disorders in Primary Immunodeficiency, Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2018
15. Azizi G, et al, Eosinophilic Gastrointestinal Disorders in Inborn Errors of Immunity, Journal of Clinical Immunology, 2020
16. Scharenberg M, et al, Gastrointestinal Manifestations of Chronic Granulomatous Disease, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2017
17. Scharenberg M, et al, Diagnostic Approach to Gastrointestinal Manifestations in Primary Immunodeficiency, Journal of Clinical Immunology, 2017
18. Özgür TT, et al, Treatment Strategies for Gastrointestinal Manifestations in Primary Immunodeficiency Disorders, Immunologic Research, 2024

Erken Çocukluk Döneminde Oral İmmünoterapi

Dr. Nurşen Cigerci Günaydın

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji

Oral toleransın erken yaşlarda gelişemediği çocuklarda besin alerjisi gelişir. Çocuklarda kazara alımlara bağlı anafilaksi riski okul öncesi çocuklarda da önemlidir. Besin alerjisini anlamak ve önleme stratejileri geliştirmek için yapılan çalışmalar düşündürmektedir ki; çocuklarda yaşamın ilk yılı, alerjik sonuçları azaltmak için immün sistemi şekillendirmede, benzersiz bir zaman dilimidir. Günümüzde besin eliminasyonu ile tolerans gelişinceye kadar bekle ve hastayı izle yaklaşımından; alerjik besinlerin önleme amaçlı diyetle erken eklenmesi, ilerleyici merdiven yaklaşımı ve besin immünoterapi gibi diyet geliştirme terapilerine besin alerjisi paradigmalarında değişim söz konusudur. Oral immünoterapi (OİT), besin alerjisi için en iyi araştırılmış tedavi yöntemidir. Protokoller arasında başlangıç dozu, doz artış süresi, hedef miktar, OİT süresi gibi konularda farklılıklar olmakla birlikte birçok başarılı protokol bildirilmektedir. OİT, kaçınma önlemleri etkisiz, tolerans gelişme olasılığı daha düşük olan hastalar veya yaşam kalitesi üzerine istenmeyen etkileri olan hastalarda önerilmektedir. Kılavuzlara göre OİT; yer fıstığı için çocuklarda ve adolesanlarda, inek sütü ve yumurta için çocuklarda (sıklıkla >4 yaş) ve adolesanlarda olarak önerilmektedir. Okul öncesi çocuklarda erken-OİT ile ilgili yapılan çalışmalar günümüzde artmaktadır. Martorell ve ark. çalışmasında 2-3 yaş arası inek sütü alerjisi (İSA) olan çocuklarda OİT (n=30) tedavisi ile eliminasyon diyeti (E.D) (n=30) alan hastaları karşılaştırılmış; OİT alan grupta tedavi sonunda inek sütü (İS) sIgE ve Deri Prik Testinde (DPT) endürasyon çapı düşerken, %90 tolerans geliştiği (E.D grubunda ise %23 tolerans gelişmiş, sIgE ve DPT 'de anlamlı düşme yok) saptanmıştır. Bu çalışmada OİT grubunda reaksiyon sıklığı %80 olmakla birlikte; İSA olan 2 yaşındaki çocukların tedavisinde OİT'in, E.D'ye alternatif olarak etkili görüldüğü, OİT'in yan etki profili kabul edilebilir görünse de, daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir. Bir yaş altı bebeklerde OİT'in etkinliğini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada (n=73 infant) ise OİT grubunda ortalama 5,5 ay tedavi sonrası hedefe (150 ml süt) hastaların %97'sinde ulaşıldığı; %10 sıklıkta hastanede doz artışında reaksiyon geliştiği, %43 hastada evde reaksiyon geliştiği; reaksiyonların %93'ünün sınıf 1-3 reaksiyon olduğu ve 1 hastada aerosol adrenalin kullanımı gerektiği bildirilmiştir. Bu çalışmada OİT tedavisi sonunda İS ve süt alt grup sIgE düzeyleri düşerken, süt alt grup IgG4 düzeyinin anlamlı olarak arttığı; bu durumun biyolojik toleransı desteklediğini düşündürdüğü belirtilmektedir. Lee ve ark. çalışmasında ise 7-12 aylık İSA'lı bebeklerde (n=31) OİT sırasında doz artışlarıyla düzenli inek sütü (İS) maruziyeti, İS duyarsızlaşmasına eşlik eden İSA'ya özgü IgG4 yanıtı ile ilişkilendirilmiştir. Yer fıstığı ilgili yapılan erken OİT çalışmalarında da yer fıstığı alerjisi olan okul öncesi çocukların OİT tedavisi uygulanabilir ve uzun vadeli sonuçları iyileştirebilir olduğu bildirilmektedir. Yer fıstığı OİT'in güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için 12-48 ay arası çocuklarda (ort. 39 ay) yapılan prospektif randomize plasebo kontrollü çalışmada, ortalama yer fıstığı-spesifik IgE düzeyi 53,1 kUA/L olan yaklaşık 2,5 yıl ile süre OİT tedavisi alan hastalar (n=96); desensitizasyon (134. haftada 5 gr yer fıstığı ile besin yükleme testi ile değerlendirilmiş) ve tolerans için (desensitizasyon sonrası 26 hafta eliminasyon-160. hafta, sonrasında 5 gr fıstık ile besin yükleme testi) değerlendirilmiştir. Plasebo grubu (n=50) ise 160 hf sonunda 5 gr yer fıstığı-besin yükleme testi ile değerlendirilmiştir. OİT alan grupta desensitizasyon %71 (plasebo grubunda %2), 5 gr yer fıstığı ile besin yükleme testi ile tolerans %29 (plasebo grubunda %4), 1755-3755 mg yer fıstığı proteini ile tolerans ise %57 (plasebo grubunda %4) olarak saptanmıştır. OİT grubunda hasta yaşı ile remisyon arasında ters ilişki saptanmıştır. Plasebo grubunda 30.haftadan itibaren sIgE düzeyi artarken; OİT grubunda sIgE düzeyinde düşme, sIgG4 düzeyinde artış saptanmıştır. Bu çalışmada yer fıstığı OİT'de remisyon için daha genç yaş ve daha düşük başlangıç yer fıstığı sIgE düzeyinin öngörücü olduğu; potansiyel olarak

değerli bir terapötik fırsat penceresi yaratmak amacıyla, yaşa bağlı fayda ve risklere odaklanarak, küçük çocuklarda erken OİT için daha fazla araştırma yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Du Toit ve ark.da 23 merkezi dahil ettikleri ortalama 2 yaş ve median sIgE düzeyi: 6,8 kUA/l olan hastalarda yer fıstığı OİT ile desensitizasyonu değerlendirdikleri çalışmalarında daha büyük çocuklarda görülene benzer bir güvenlik profiliyle, plaseboya üstünlük gösteren ön kanıtlar sağlanmıştır. Bu veriler ile küçük çocuklara verilen standardize yer fıstığı OİT'in deneyimli hekimler tarafından güvenli bir şekilde yönetilebileceğini gösterdiği vurgulanmıştır. Özetle yapılan klinik çalışmalar, daha genç yaşlarda tedavi ve daha düşük yer fıstığı-sIgE düzeyleri ile kalıcı etkinliğin arttığını kümülatif olarak desteklemektedir. Sonuç olarak daha erken müdahale ile daha başarılı OİT sonuçlarının elde edilebileceğini, OİT'in süt çocuğu ve oyun çocuğu döneminde, daha büyük çocuklara kıyasla daha güvenli olabileceğini gösteren kanıtlar artmaktadır. Erken OİT, ufuk açıcı bir yaklaşım olarak yeni gelişmelerin takip edilmesi gereken önemli bir tedavi stratejisidir.

Kaynaklar:

1. Lee J.H et al. Increased cow's milk protein-specific IgG4 levels after oral desensitization in 7- to 12-month-old infants. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:523-528.
2. Jones SM, Kim EH, Nadeau KC, et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy in children aged 1-3 years with peanut allergy (the Immune Tolerance Network IMPACT trial): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2022;399(10322):359-371.
3. Vickery BP, Berglund JP, Burk CM, et al. Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(1):173-181.
4. Santos A.F, et al. EAACI guidelines on the management of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2025;80:14-36.
5. Smeeckens J.M et al. Induction of tolerance to food allergens—Younger is better. *Pediatr Allergy Immunol*. 2025;36:e70193.
6. Calvo J.B, et al. As soon as possible in IgE-cow's milk allergy immunotherapy. *European Journal of Pediatrics* 2021;180:291-4.
7. Halken S, Muraro A, de Silva D, et al. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(5):843-858.
8. Martorell A, De la Hoz B, Ibanez MD, Bone J, Terrados MS, Michavila A, et al. Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1297-304.
9. Du Toit G, Brown KR, Vereda A, et al. Oral Immunotherapy for Peanut Allergy in Children 1 to Less Than 4 Years of Age. *NEJM Evid*. 2023;2(11):EVIDoa2300145.

MRGPRX2 Aracılı İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarında Tanı ve Klinik Yönetim Dr. Osman Ozan Yeğit

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

Giriş

İlaça bağlı erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonları, uzun yıllar boyunca neredeyse sadece IgE-FcεRI aracılı mekanizmalar üzerinden açıklanmıştır. Buna rağmen ilk dozda hızlı gelişen, IgE testlerinin negatif olduğu ancak mast hücre aktivasyonu ile seyreden aşırı duyarlılık reaksiyonları, alternatif mekanizmaların varlığını düşündürmüştür. Bu mekanizmaların en önemli temsilcilerinden biri Mas-Related G Protein Coupled Receptor X2 (MRGPRX2) aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır (1–3).

MRGPRX2 özellikle deri bağ dokusu mast hücrelerinde yüksek düzeyde ifade edilir ve hem endojen nöropeptitlerle hem de bazı ilaçlara ani ve IgE’den bağımsız degranülasyon oluşturur (4–6). Bu metin, MRGPRX2’nin yapısal özelliklerini, ligandlarını, genetik varyantlarını, klinik özelliklerini ve güncel tanısal yaklaşımlarını özetlemektedir.

MRGPRX2’nin Yapısal ve Fonksiyonel Özellikleri

MRGPRX2, Dong ve arkadaşları tarafından 2001’de tanımlanan MRGPR ailesinin bir üyesidir (1). Yedi transmembran heliksli bir GPCR olup özellikle TM3–TM4–TM5–TM6 arasında ligand bağlanma cebine sahiptir (8). Bu cebin üst kısmı hidrofobik/aromatik, derin kısmı ise negatif yüklüdür (8). Bu cebe bağlanması için ligandların taşınması gereken üç yapısal özellik; Katyonik pozitif yapı, aromatik/hidrofobik bölge ve bu ikisini bağlayan amfifilik omurga varlığıdır (8,9).

MRGPRX2 ligand bağlama bölgesinin bu özellikleri, reseptörün sabit yapısına rağmen hem endojen nöropeptitler hem de eksojen ilaçlar (gerekli özellikleri taşımak koşuluyla) tarafından aktive edilebilmesini açıklar.

Ligandlar ve Klinik Önemi

-Eksojen Ligandlar (İlaçlar)

MRGPRX2; rocuronium ve cisatracurium gibi nöromusküler blokörler (3,12), vankomisin (3,15), fluorokinolonlar (11,17), morfin/kodein (3), icatibant, compound 48/80, bacitracin A ve bazı kemoterapötiklerin bağlanmasıyla güçlü şekilde aktive olur (9,12).

-Olası Eksojen Ligandlar

Ligand tarama çalışmaları (11,12,13) trisiklik antidepresanlar, bazı lokal anestezikler (dibukain/tetrakain), makrolidler ve polimiksin türevlerinin de reseptörü aktive edebileceğini göstermektedir (11–13).

-Endojen Ligandlar

Nöropeptitler (Substance P, hemokinin-1, NKA/NKB, VIP) (4,5), antimikrobiyal peptitler (LL-37, β -defensin) (9), granül proteinleri (MBP/EPO) ve bazı DAMP'lar MRGPRX2'nin doğal agonistleridir.

MRGPRX2'nin Genetik Varyantları

MRGPRX2 varyantları bazı ilaç reaksiyonlarında duyarlılığı artırabilir. Örneğin N16H ve N62S mutasyonları ciprofloksasin reaksiyonu geçirenlerde daha yüksek oranda (15), S313R mutasyonu vankomisin reaksiyonu olanlarda daha yüksek oranda saptanmıştır (15). Bu varyantların *in-vitro* sistemlerde daha yüksek kalsiyum salınımı, artmış IP1 üretimi ve hızlanmış reseptör internalizasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15). Ancak bu varyantların asemptomatik popülasyonda da daha az sıklıkta olsa da bulunması, MRGPRX2 reseptör mutasyonlarının aşırı duyarlılık gelişimi için önemli olsa da tek başına yeterli olmadığını düşündürmektedir.

Klinik Özellikler

İlk dozda gelişen ani, hızlı başlayan, spesifik IgE'nin saptanmadığı reaksiyonlar MRGPRX2 aracılı olabilir. Bazı araştırmalar konvansiyonel yöntemlerle yapılan BAT'ın negatif kalmasının da MRGPRX2 aracılı reaksiyonları düşündürmesi gerektiğini belirtmektedir. IgE aracılı reaksiyonlara benzer şekilde MRGPRX2 aracılı reaksiyonlarda da cilt testi pozitif olabilir. Sorumlu ilaçlar, MRGPRX2 ligandının ortak özelliklerini göstermelidir (pozitif yüklü olmak gibi) (3,9,15).

Tanısal Yaklaşım

Cilt testinin pozitifliği IgE aracılı ve MRGPRX2 aracılı reaksiyonları ayırmak için yardımcı olmaz. BAT'ın pozitif olması IgE aracılı reaksiyonları düşündürse de MRGPRX2 aracılı reaksiyonların kesinlikle konvansiyonel BAT'ı pozitifleştirmede söylenemez. MRGPRX2 ekspresyonundan yararlanılan BAT yöntemleri tanıda faydalı olabilir (16). Mast aktivasyon testleri (MAT) gelecek vadede tanısal yaklaşımlardandır (17).

Tedavi ve Gelecek Perspektifi

MRGPRX2 antagonistleri tedavide gelecek vadetmektedir (12,18).

Sonuç

MRGPRX2, ilaç aşırı duyarlılığında giderek daha fazla önem kazanan bir hedef haline gelmiştir. IgE dışı mast hücresi aktivasyonu kavramının genişlemesi, tanısal yaklaşımların yeniden şekillenmesini ve yeni tedavilerin gelişmesini sağlamaktadır. Özellikle MRGPRX2 antagonizması ve nöro peptit aksının baskılanması geleceğin klinik tedavi stratejilerini belirleyecektir.

Kaynaklar:

- 1- Dong X, Han S, Zylka MJ, Simon MI, Anderson DJ. A diverse family of GPCRs expressed in specific subsets of nociceptive sensory neurons. Cell. 2001 Sep 7;106(5):619-32.

- 2- Tatemoto K, Nozaki Y, Tsuda R, Konno S, Tomura K, Furuno M, Ogasawara H, Edamura K, Takagi H, Iwamura H, Noguchi M, Naito T. Immunoglobulin E-independent activation of mast cell is mediated by Mrg receptors. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 Nov 3;349(4):1322-8.
- 3- McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Undem BJ, Kulka M, Dong X. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature.* 2015 Mar 12;519(7542):237-41.
- 4- Kumar M, Duraisamy K, Chow BK. Unlocking the Non-IgE-Mediated Pseudo-Allergic Reaction Puzzle with Mas-Related G-Protein Coupled Receptor Member X2 (MRGPRX2). *Cells.* 2021 Apr 27;10(5):1033.
- 5- Wedi B, Gehring M, Kapp A. The pseudoallergen receptor MRGPRX2 on peripheral blood basophils and eosinophils: Expression and function. *Allergy.* 2020 Sep;75(9):2229-2242.
- 6- Sabato V, Elst J, Van Houdt M, Bridts C, Mertens C, Ebo DG. Surface expression of MRGPRX2 on resting basophils: An area of controversy. *Allergy.* 2020 Sep;75(9):2421-2422.
- 7- Toscano A, Elst J, Van Gasse AL, Beyens M, van der Poorten ML, Bridts CH, Mertens C, Van Houdt M, Hagendorens MM, Van Remoortel S, Timmermans JP, Ebo DG, Sabato V. Mas-related G protein-coupled receptor MRGPRX2 in human basophils: Expression and functional studies. *Front Immunol.* 2023 Jan 16;13:1026304.
- 8- Maier P, Macht M, Beck S, Kolkhir P, Babina M, Kremer AE, Zahn D, Wolf K. MRGPRX2 ligandome: Molecular simulations reveal three categories of ligand-receptor interactions. *J Struct Biol.* 2025 Jun;217(2):108193.
- 9- Ghosh S et al. *Biochem Pharmacol.* 2025;225:115853
- 10- Quan PL, Sabaté-Brescó M, Guo Y, Martín M, Gastaminza G. The Multifaceted Mas-Related G Protein-Coupled Receptor Member X2 in Allergic Diseases and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 23;22(9):4421.
- 11- Quan PL, Sabaté-Brescó M, Guo Y, Martín M, Gastaminza G. The Multifaceted Mas-Related G Protein-Coupled Receptor Member X2 in Allergic Diseases and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 23;22(9):4421.
- 12- Worrall WPM, Reber LL. Current and future therapeutics targeting mast cells in disease. *Pharmacol Ther.* 2025 Sep;273:108892.
- 13- Gelincik A, Brockow K, Çelik GE, Demir S, Doña Diaz I, Ebo DG, Mayorga C, Labella M, Sabato V, Jaén MJT. Diagnosis of Quinolone Hypersensitivity: An EAACI Position Paper. *Allergy.* 2025 Nov;80(11):2988-3011.
- 14- Kolkhir P, Ali H, Babina M, Ebo D, Sabato V, Elst J, Frischbutter S, Pyatilova P, Maurer M. MRGPRX2 in drug allergy: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol.* 2023 Feb;151(2):410-412.
- 15- Quan PL, Ollé L, Sabaté-Brescó M, Guruceaga E, Laguna JJ, Doña I, Muñoz-Cano R, Perez-Gracia JL, Martín M, Gastaminza G. Variants of the MRGPRX2 Gene Found in Patients With Hypersensitivity to Quinolones and Vancomycin Show Amplified and Drug-Specific Activation Responses In Vitro. *Clin Exp Allergy.* 2025 Sep;55(9):873-876.
- 16- Yegit OO, Gelmez MY, Demir S, Akdeniz N, Toprak ID, Karadag P, Can A, Unal D, Deniz G, Gelincik A. Diagnosis of ciprofloxacin hypersensitivity improves by incorporating MRGPRX2 in basophil activation test. *Allergy Asthma Proc.* 2025 May 1;46(3):247-256.
- 17- Elst J, Maurer M, Sabato V, Faber MA, Bridts CH, Mertens C, Van Houdt M, Van Gasse AL, van der Poorten MM, De Puyseleir LP, Hagendorens MM, Van Tendeloo VF, Lion E, Campillo-Davo D, Ebo DG. Novel Insights on MRGPRX2-Mediated

Hypersensitivity to Neuromuscular Blocking Agents And Fluoroquinolones. Front Immunol. 2021 Jul 27;12:668962.

18- Lerner L, Babina M, Zuberbier T, Stevanovic K. Beyond Allergies-Updates on The Role of Mas-Related G-Protein-Coupled Receptor X2 in Chronic Urticaria and Atopic Dermatitis. Cells. 2024 Jan 25;13(3):220.

HASTA BİNA SENDROMU

Dr. Osman ŞENER

SBÜ. Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

“Hasta bina sendromu” (HBS) terimi özel bir bina ile ilişkili olarak, burada yaşayan veya çalışan bireylerde sıklıkla görülen ve geçici olarak ortaya çıkan üst solunum yollarında irritasyon, baş ağrısı, yorgunluk, ve deri döküntüsü gibi nonspesifik yakınmaları ifade eder. Belirti ve bulgular bir araya gelerek tipik bir görünüm oluşturmakla birlikte, mekanik ventilasyon, uçucu organik bileşikler, aydınlatma ışıkları, toz, gürültü, cinsiyet, sigara içimi, atopik hastalık öyküsü ve psikososyal hoşnutsuzluk gibi oldukça farklı faktörler HBS gelişimiyle ilişkili olabilir. Tanı için başlıca kriter diğer olası nedenlerin elenmesinin yanı sıra, hasta işyerinden geçici olarak uzaklaştığında semptomların düzelmesidir. Tedavi hastaya olduğu kadar binaya da odaklanmalıdır. Spesifik etyolojik etkenler belirlenememiş olsa bile, havalandırma sisteminde iyileştirmeler yapılmalı ve çevresel kirlilik kaynaklarının azaltılmasına yönelik önlemler alınmalıdır.

Binayla ilişkili hastalıklar iki ana grup altında incelenebilir: Birinci grupta, binayla ilgili servislerden yayılan Lejyoner Hastalığı gibi hastalıklar, bina içinde çalışandan çalışana bulaşan viral enfeksiyonlar, kimyasal maddelere bağlı toksik reaksiyonlar, bina içinde üreyen mantarlara bağlı hastalıklar gibi belirlenebilir bir nedeni olan hastalıklar yer alır. İkinci grupta ise belirgin bir nedeni olmayan, ancak bir grup semptomun varlığı ile ortaya konabilen HBS vardır. Binayla ilişkili nonspesifik hastalık olarak da adlandırılan HBS, belli bir işyeri, konut ya da endüstriyel olmayan bir yapıda çalışan veya oturan kişilerde ortaya çıkan ve belirgin bir nedeni ortaya konamayan bir grup semptomu açıklamak için kullanılan bir terimdir. HBS, özel tıbbi tanımlarla semptomların nedeninin açıklanabildiği allerji, astım, enfeksiyon hastalıkları ve toksik nedenlere bağlı binayla ilişkili hastalıklarla karıştırılmamalıdır. HBS ve binayla ilişkili diğer hastalıklar arasındaki farklar Tablo-1’de özetlenmiştir.

Tablo-1: HBS ve binayla ilişkili diğer hastalıklar arasındaki farklılıklar

Tanısal özellikler	Hasta bina sendromu (HBS)	Binayla ilişkili hastalık
Başlıca semptomlar	Baş ağrısı Göz, burun ve boğaz irritasyonu Kuru öksürük Deride kaşınma ve döküntü Bulantı, kusma, ishal Baş dönmesi Konsantrasyon güçlüğü Yorgunluk, uyuşukluk	Spesifik mikroorganizmaya bağlı enfeksiyöz veya immunolojik yanıtla bağlı
Görülen hastalıklar	Allerjik rinit Allerjik reaktif hava yolu	Lejyoner hastalığı Hipersensitivite pnömonisi Bronkopulmoner aspergilloz Kriptokokkoz Hantavirüs
Rahatsızlık sürresi	Binadan ayrıldıktan 30 dakika-1 saat	Özel hastalığın doğal

içinde düzelir

seyrine göre uzun iyileşme
süresi

SEMPTOMLAR:

HBS gözler, burun ve boğazla ilişkili mukozal semptomlar, deri kuruluğu ve genel semptomlar olarak da adlandırılan baş ağrısı ve halsizlik gibi etyolojisi ortaya konamayan bir grup semptomdan oluşur. Bütün bu semptomlara genel popülasyonda da sık olarak rastlanmakla birlikte, HBS’da bu semptomların işyeri veya özel bir bina ile geçici ilişkisi dikkat çekicidir. HBS işyerlerinde olduğu kadar okullar, evler, hastaneler ve bakımevleri gibi diğer binalarda da ortaya çıkabilir. Deri semptomları dışındaki semptomlar, probleme yol açan yapıyı terk ettikten sonra birkaç saat içinde normale döner. Deri semptomlarının düzelmesi ise birkaç gün alır.

1. Genel semptomlar: Genel yorgunluk hissi sıklıkla en yaygın semptomdur. Genellikle işyerine geldikten birkaç saat içinde başlar ve binadan ayrıldıktan sonra dakikalar içinde düzelir. Tipik baş ağrısı migrene benzemeyen, nadiren zonklayıcı tarzda, genellikle künt ve baş üstünde bir basınç şeklinde tanımlanan bir ağrıdır.

2. Müköz membran semptomları: En sık burun tıkanıklığı görülür. Hapşırma ve burun akıntısının da eşlik ettiği gerçek rinit hali ise nadir görülür. Boğaz kuruluğu hissi, genellikle susama artışıyla birlikte ve en sık rastlanan ikinci mukozal semptomdur. Bu sesini profesyonel olarak kullanan yayıncılar, sanatçılar, santral operatörleri gibi meslek kişilerde özel bir problem oluşturabilir. Göz kuruluğu en az rastlanan mukozal semptom olmakla birlikte, kontakt lens kullananlarda özel sorunlarla karşılaşılabilir.

3. Cilt kuruluğu: Cilt kuruluğu anketlerle ortaya konması en güç olan semptomdur. Çünkü işle ilişkili bir semptom olarak değerlendirilebilmesi için işyerinden ayrıldıktan birkaç gün sonra düzelmesi gerekir. Deri kuruluğunun düzelmesinin diğer semptomlara göre daha uzun bir zaman gerektirmesi, atlanmasına yol açabilir. Ayrıca nadiren monitör kullanımı ile ilişkili olarak yüzde özel bir döküntü görülebilir.

HBS tanısının gerçekliği konusunda bazı hekimler şüpheci davranmaktadır. Hastalığın adı kafa karıştırır; semptomlardan kişiler yakınmakla birlikte nedenler binayla ilişkilidir. Semptomları geçerli kılan pek az objektif tanısal test vardır. Bazı kişiler semptomların gerçek olmadığını ima ederek psikolojik olarak kabul eder. Uyuşukluk hissi psikolojik bir semptomdur, ancak bina içinde organik nedenleri olabilir. Psikolojik ve organik tartışması problemi yeterince aydınlatmadığı gibi bir çözüm de getirmez. Semptomlar genellikle kişi bir süre için binadan uzaklaştığında ya da bina içi hava kalitesi iyileştirildiğinde düzelir, ancak bunun için gerekli süre kişiden kişiye farklılıklar gösterir. Rahatsız kişilerin bir kısmında düzelme hemen gerçekleşirken bazı kişilerde uzun bir süre gerekebilir.

HBS tanısı için ilk adım, probleme yol açtığı düşünülen yapı içinde dolaşarak genel bir gözlem yapmaya dayanır. Aşırı kalabalık çalışan varlığı, yetersiz temizlik, alanların düzenlenmesi, su kaçakları ve bina içinde işyeri olarak planlanmamış olan alanların kullanımı gibi gözle görülebilen faktörler belirlenmelidir. Eğer sorunun gerçekliği veya problemin derecesi hakkında bir şüphe söz konusu ise, ikinci adım olarak işgücü anketleri uygulanmalıdır. Bu anketler çalışan başına düşen işle ilişkili semptomların ortalama sayısını, yani “yapı semptom indeksi”ni ortaya koymayı hedefler. Bu amaçla kullanılan farklı anketler vardır ve bunların çoğu yeterince sağlam kanıtlar ortaya koyar. Tablo-2’de bu amaçla

kullanılabilecek bir anket örneği verilmiştir. Yapı semptom indeksi kabul edilebilir değerlerin üstündeyse ileri çalışmalar gerekir. Yakınmalara neden olabilecek kirleticilerin teker teker ölçümlerinin yapılması nadiren yarar sağlar.

Tablo-2: Bir binada HBS sıklığını gösteren örnek anket formu

Geçmiş 12 ay içinde aşağıdaki sorunlardan herhangi biriyle iki haftadan uzun süreyle karşılaştınız mı?

- Gözlerde kaşıntı ve sulanma
- Burun tıkanıklığı
- Burun akıntısı
- Boğaz kuruluğu
- Uyuşukluk ve halsizlik
- Baş ağrısı
- Deride kuruluk, kaşıntı ve irritasyon

Eğer yanıtınız evet ise bu sorun işyerinde olmadığınız zamanlarda daha iyi miydi?

İşyerinde HBS semptomlarına yol açabilecek birkaç özel neden vardır. Bunların en önemlileri monitör kullanımı, kağıt kullanımı ve sigara içimidir:

Monitörler: Çeşitli çalışmalar, monitör başında geçirilen saatler ile HBS semptomları arasında zayıf fakat pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir. Kullanılan bilgisayar programlarının kalitesinin düşük olması da soruna katkıda bulunabilir. Ayrıca nadiren de olsa, monitör kullanımına bağlı olarak yüzde özel bir döküntü gelişebilir.

Kağıt: Bazı çalışmalarda, özellikle düşük teknoloji kullanan resmi devlet dairelerinde kullanılan kağıt miktarı ile HBS semptomları arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Sigara içimi: Sigara içenlerle birlikte aynı odada çalışan sigara içmeyenler, sigara içilmeyen ortamlarda çalışanlara göre daha fazla semptomatiktir. İşyerinde sigara içimi yasaklandığında semptomların azaldığı gösterilmiştir.

BİNAYA AİT FAKTÖRLER:

HBS ilk kez 1970'lerde dünya çapındaki yaygın petrol ambargosu sırasında tanımlanmıştır. Bu dönemde enerji maliyetlerini düşürmek amacıyla, modern, çok katlı, pencereleri açılmayan, merkezi ısıtma ve havalandırma sistemleri iş saatlerinde çalışan ve mesai bitince durdurulan binalar yapılmıştır.

Genel olarak, merkezi havalandırmalı binalarda hava kalitesi ölçümleri daha iyi olmakla birlikte, doğal olarak havalandırılan işyerlerinde çalışanlar merkezi havalandırmalı işyerlerinde çalışan kişilere göre daha az semptomatiktir. Buradan, merkezi havalandırma ile kontrol edilen başlıca faktörlerin hem olumlu hem de olumsuz etkileri olabildiği çıkartılabilir. Sonuçta denge sistemin devamlılığıyla ilişkilidir. Başlıca faktörler taze hava ventilasyon oranı, sıcaklık, nem, toz ve havanın mikrobik içeriğidir.

Ventilasyon oranı: Artmış ventilasyon binanın yapısı, işyerindeki makineler ve çalışanlardan kaynaklanan kirleticilerin yoğunluğunu azaltmakla birlikte, havalandırma sistemi ve onun borularından kaynaklanan kirleticilerle karşılaşma riskini artırır. Ventilasyon

oranları ile semptomlar arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi, böyle bir ilişkiyi göstermekte yetersiz kalan çalışmalar da vardır. Havalandırma sistemi olan binalarda kişi başına 10 litre/saniyeden daha az olan ventilasyon oranları semptomların artışıyla birliktedir.

Sıcaklık: Kuzey Avrupa’da yapılan çalışmalarda 23 °C’nin üstündeki sıcaklıklarda semptomların arttığı gösterilmiştir. Ancak artmış sıcaklık aşırı kalabalık ve yetersiz ventilasyonun birlikteliği, gerçek nedeni belirlemede güçlükler yaratır.

Nem: Bina içi havasının nemi, dış ortam iklimiyle oldukça ilişkilidir. İç ortam hava kalitesi standartlarına uygun olacak şekilde havanın nemlendirilmesinin HBS semptomlarını azalttığı gösterilememiştir. Merkezi havalandırma sisteminde bir nemlendirici varlığı ile semptomlar arasında bir ilişki vardır, ancak bunun aksi söz konusu değildir. Pek çok diğer faktör gibi, havanın nemi de iyi veya kötü etki yapabilir. Örneğin İskandinav ülkelerinde kış aylarında dış ortam nemi % 10’un altındadır. Havanın neminin % 25’e yükseltilmesiyle semptomların azalması arasında bir ilişki olduğuna dair kanıtlar ortaya konmuştur. Buna karşılık daha ılıman iklime sahip bölgelerde iç ortam nemi nadiren % 25’in altına düşer. Bu bölgelerde nemlendiriciler yarardan çok zarar getirir. Havalandırma sistemindeki nemlendiriciler mikroorganizmaların üremesi için uygun bir ortam hazırlar. Bu nedenle nemlendirme sıvısı içine mikrop öldürücü maddeler eklemek gerekir. İzotiyozolinonlar, gluteraldehid, kloramin, klorheksidin, benzalkonyum klorid ve nitrojen triklorid gibi bu amaçla kullanılan biyosidlerin çoğunun iritan ya da allerjik etkileri vardır.

Bakteri ve mantarlar: İç ortam havası mikrobiyal kontaminasyonunun HBS etyolojisindeki rolü, alveolit, nemlendirici ateşi ve astımda olduğu kadar belirgin değildir. Mikrobiyal kontaminasyon ve HBS arasında bir ilişki olduğunu gösteren birkaç çalışma olmakla birlikte, günümüzdeki kanıtlar bu ikisi arasında direkt bir ilişki olduğunu desteklememektedir.

Toz: Bina içindeki tozların muhtemelen nonspesifik olarak HBS’na katkısı olduğuna ilişkin kanıtlar vardır. Bu konuda yapılan ilk kapsamlı çalışma olan Kopenhag çalışmasında, makromoleküler tozlar ve semptomlar arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Doğal olarak havalandırılan hasta binalarda yetersiz temizlik, aşırı kalabalık ve alan yönetiminin yetersiz oluşu da dikkat çekicidir.

İDARİ SORUNLAR:

Tıbbi standartlara göre, HBS semptomları oldukça tartışmalıdır. Semptomlar genellikle stres altında, sevgisiz ortamlarda ve işteki pozisyonlarını değiştirme konusunda kendilerini yetersiz hisseden bireylerde daha sık görülür ve daha çok sorun yaratır. Çevre ve iş stresi ile semptomlar ilişkilidir. İşyeri çevresini kontrol etmede yetersizlik ile semptomlar arasında güçlü bir birliktelik vardır. İşçiler, mesleki sağlık personeli ve bina servis yöneticileri arasında iyi ilişkiler kurulması, hasta binaların düzeltilmesi açısından birincil öneme sahiptir.

HBS ile ilişkili başlıca faktörler Tablo-3’te gösterilmiştir.

Tablo-3: HBS prevalensini artıran faktörler

1. Kişisel faktörler:

- Kadın cinsiyet
- Hiyerarşik olarak alt sıralarda olmak

2. İş ve binaya ait özellikler

- Sedanter meslek, büro çalışanları
- Devlet sektöründe çalışanlar
- Bilgisayarların yaygın kullanımı
- Düşük tavanlar (<2.4 m)
- Geniş alanlarda açık raflar ve kağıt teması (kağıt tozları)
- Şehir merkezindeki işyerleri
- Geniş çalışma alanı(>2000 m²)
- Merkezi havalandırma sistemi olan binalar
- Sıcaklık, havalandırma ve aydınlatmanın bireysel olarak ayarlanamaması
- 15 yaşından büyük binalar
- Dağınık ve kirli görünümlü işyerleri
- Geniş alanlarda halı, kilim gibi döşemeler
- Su kaçakları
- Binanın bakım ve ikmalinde yetersizlik
- Temizlik ve temizlenebilirliğinde yetersizlik (ofis tozu)

3. Çevresel faktörler:

- İç ortam neminin düşük olması
 - Taze hava ventilasyonunun düşük olması (<10 litre/saniye/kişi)
 - İşyerinde sigara içimine izin verilmesi
 - Rutubetli alanlar ve mantar üremesi
 - Oda sıcaklığının yüksek olması (merkezi havalandırmalı yerlerde 23 °C üstü)
 - Yazıcı ve fotokopi cihazlarından kaynaklanan toz, çözücüler ve ozon
 - Düşük frekanslı floresan lambaları
 - Düşük frekansta ses kirliliği
 - Tozlu atmosfer
-

TANI:

HBS tanısı, klinik tablonun görünümüne, aynı ortamda yaşayan veya çalışan bireylerde benzer semptomların varlığına, binadan uzaklaşmakla belirti ve bulguların düzelmesine, astım ve hipersensitivite pnömonisi gibi iyi tanımlanmış hastalıkların ekarte edilmesine ve klinik tabloyu açıklayacak herhangi başka bir neden bulunamamasına dayanır. Hasta değerlendirilirken semptomlar ile bunların ev, okul ve iş çevresi ile ilişkisini ortaya koyacak şekilde ayrıntılı bir çevresel öykü alınmalıdır. Özellikle işin niteliği, bina içi ortamı, işyerindeki havalandırma, ısınma, aydınlatma, nemlilik, kirlilik kaynakları, toz varlığı gibi fiziksel faktörler hakkında yeterince bilgi sahibi olunmalıdır. Okul ya da iş arkadaşlarında benzer yakınmaların varlığı ve binadan uzaklaşma ile semptomların düzelmesi HBS tanısı için çok önemlidir. Okul veya işteki tatminsizlik, stres düzeyi, okul veya çalışma arkadaşları, öğretmenler veya idare ile ilişkiler gibi psikososyal sorunlar hakkında da bilgi alınmalıdır.

EKONOMİK SONUÇLAR

HBS'nun ekonomik sonuçları çalışma ortamından kaynaklanan üretim artışı veya azalması, işçilik maliyetleri ve çevre şartlarının devamlılığı için yapılan harcamaları kapsar. Bu faktörler farklı ülkeler ve çevrelerde oldukça değişiklikler gösterir. Doğal olarak

havalandırılan bir alandaki çalışanların hastalık nedeniyle işe gelmeme oranları, merkezi havalandırma sistemi olan işyerlerinde çalışanlardan daha azdır. Havalandırma sisteminde nemlendirici olan binalarda da hastalık nedeniyle devamsızlığın daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Günümüzdeki kanıtlar, bireylerin iç ortam hava kalitesi gereksinimlerinin anlamlı olarak değişken olduğunu ve bu nedenle büyük bir işgücü oranına uygun tek bir çevre ortamı olmadığını göstermektedir. Çevresel şartları değiştirme olanağından yoksun olan çalışanlar bunu bir tatminsizlik nedeni olarak hisseder ve bu kişilerde HBS gelişimi riski daha fazladır. Çevresel şartları iyileştirmede yetersizlik bir stres kaynağıdır ve semptomlara katkıda bulunmasının yanısıra çalışanların iş verimini de azaltır. Bir işyerinde çalışan bireyler o işyerinin en kıymetli varlığıdır. Bu kişilerin çevresel şartlarının düzeltilmesinin olumlu ekonomik sonuçları olacağı açıktır.

İmmünolog Gözüyle Hemofagositik Lenfhistiyositoz
Dr. Ömer Akçal
İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tanım:

Histiyoit: Doku makrofajları ve dendritik hücrelere verilen genel isimdir.

Histiyoitoz: Histiyoitlerin kontrolsüz çoğalması, doku ve organlarda birikmesidir.

Lenfhistiyositoz: Lenfosit ve Histiyoitlerin kontrolsüz çoğalması, doku ve organlarda birikmesidir.

Hemofagositik Lenfhistiyositoz (HLH), bağışıklık sisteminin aşırı ve kontrolsüz şekilde aktifleşmesiyle ortaya çıkan, yaşamı tehdit edebilen bir immün disregölasyon sendromudur. Özellikle sitokin fırtınası olarak adlandırılan yoğun bir inflamatuvar yanıtla seyreder.

Nedenleri:

HLH iki gruba ayrılır:

1. Primer HLH: Genetik mutasyonlara bağlıdır, genellikle infantil dönemde olmak üzere daha erken yaşlarda ortaya çıkar.
2. Sekonder (edinilmiş) HLH: Enfeksiyonlar (özellikle EBV), maligniteler (lenfomalar), otoimmün hastalıklar veya immün yetmezlikler sonucu gelişir.

Patogenez:

Sitotoksik T hücreleri ve NK hücrelerinin fonksiyon bozukluğu nedeniyle enfekte veya anormal hücreler yok edilemez. Bu durum sürekli immün aktivasyona, yüksek düzeyde sitokin salınımına (IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-10, IL-12) ve makrofajların hemofagositoz yapmasına yol açar.

Primer HLH	Defekt
FHLH-1	?
FHLH-2	Perforin
FHLH-3	Munch 13-4
FHLH-4	Syntaxin-11
FHLH-5	Munch 12-8
Cheidak Higashi	LYST
Hermansky Pudlak	AP3B1
Griselli	Rab27A
XLP-1	SAP
XLP-2	XIAP
CD27 Defekti	CD27

Klinik Bulgular:

- Uzamış ateş
- Hepatosplenomegali
- Pansitopeni (eritrosit, lökosit ve trombosit düşüklüğü)
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu
- Yüksek ferritin ve trigliserid düzeyi
- Düşük fibrinojen
- Bazen nörolojik belirtiler (irritabilite, konvülsiyon, bilinç değişikliği)

Tanı:

HLH tanısı genetik mutasyonun saptanması veya aşağıdaki kriterlerden en az 5'inin bulunması gereklidir.

1. Ateş (7 günden uzun süren, 38,7 dereceden yüksek)
2. Splenomegali
3. Sitopeni (en az iki hücre serisinde)
4. Hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojenemi
5. Hemofagositoz (kemik iliği, dalak veya lenf nodunda)
6. NK hücre aktivitesinde azalma
7. Serum ferritinin yüksekliği (>500 µg/L)
8. Yüksek çözünebilir IL-2 reseptörü (sCD25)

Tedavi:

Amaç aşırı immün aktivasyonu baskılamaktır.

İmmünsüpresif tedavi: Dekametazon, etoposid, siklosporin A gibi üçlü immünokemoterapi başlanmaktadır. 8 hafta başlangıç tedavisi ile remisyon sağlanan hastalarda kemik iliği nakline kadar geçen sürede devam tedavisine geçilmektedir.

Enfeksiyon tedavisi: Altta yatan enfeksiyonun kontrolü

Destek tedavisi: Kan transfüzyonu, enfeksiyon profilaksisi, IVIG replasmanı.

Genetik (primer) HLH: Kalıcı tedavi hematopoetik kök hücre naklidir.

Risk Faktörleri ve Kofaktörler: Neler Öğrendik?

Dr. Özge Atay

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Bilim Dalı,

GİRİŞ

Hymenoptera venom alerjisi (HVA) ve venom kaynaklı anafilaksi (VİA) en sık anafilaksi nedenlerindendir. Son yıllarda artan epidemiyolojik veriler, geniş çok merkezli kohortlar ve moleküler tanı yöntemlerinin gelişmesi, şiddetli sistemik reaksiyonlarının (SSR) altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Bu yeni bilgiler, yalnızca hastaların risk sınıflandırmasını iyileştirmekle kalmamış, aynı zamanda venom immünoterapisi (VİT) öncesi değerlendirme, tedavi protokollerinin seçimi ve uzun dönem takip stratejilerine yönelik önemli değişikliklere yol açmıştır.

VİA/VİT başarısızlığı için olası risk faktörleri ve kofaktörler ilgili güncel veriler sentezlenerek özetlenmiştir:

1. Risk Faktörleri

1.1. Klonal mast hücre hastalıkları (CMD)

KIT p.D816V mutasyonu ve sistemik mastositoz, en güçlü bağımsız ağır reaksiyon belirleyicileridir.

1.2. Yükselmiş bazal serum triptaz düzeyi

BST $\geq 8-11$ ng/mL, ağır SSR riskinin arttığını göstermektedir.

Son yıllarda orta düzeyde artmış bazal serum triptaz düzeylerinin (BST), normal BST düzeyine rağmen KIT p.D816V mutasyonunun varlığının ve herediter alfa-triptazeminin (H α T) ağır reaksiyon riskini belirlemede kritik olduğu ortaya konmuştur

1.3. Herediter alfa-triptazemi (H α T)

TPSAB1'deki α -triptaz kodlayan dizilerin germ hattı kopya sayısının artmasıyla oluşur ve genetik yatkınlığın en sık nedenidir. Orta derecede yükselmiş BST düzeyleriyle birlikte görülür.

1.4. Venom türü

Bal arısı venomuyla hem VİT sırasında hem doğal sokmada daha ağır reaksiyonlar bildirilmiştir. Bazı yazarlar ise , vespula venom alerjisi olan hastalarda daha şiddetli sistemik sokma reaksiyonları gözlemlemiştir

1.5. İleri yaş

≥ 40 yaş SSR için bağımsız bir risk faktörüdür.

1.6. Önceki şiddetli SSR öyküsü

Geçmişte Grade III–IV reaksiyon geçirenlerde nüks riski 2–3 kat artmaktadır.

1.7. Cilt semptomlarının olmaması

Ürtiker/anjiyoödem yokluğu, mast hücre klonalitesi ile ilişkili bulunmuş olup ağır seyri işaret eder.

2.Kofaktörler

2.1. Fiziksel egzersiz

2.2. NSAİİ/aspirin kullanımı

2.3. Alkol kullanımı

2.4. Epinefrin uygulamasında gecikme

3.VİT Sırasında Risk Faktörleri

3.1. Bal arısı VİT

3.2. Eskalasyon fazında özellikle rush/ultra-rush protokoller

3.3. Yüksek BST

3.4. KIT p.D816V pozitifliği

4.Şiddetli SSR'ler için Geçmişte Şüphelenilen Risk Faktörleri

4.1. Antihipertansif ilaç

Beta blokör (BB) ve/veya anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ile antihipertansif tedavinin SSR için bir risk faktörü olup olmadığı konusunda devam eden bir tartışma vardı. Güncel çalışmalar, beta blokerlerin ve ACEİ'lerin ciddi SSR'ler için risk faktörü olmadığını bililmektedir.

4.2. Kardiyovasküler bozukluklar

Eş zamanlı kardiyovasküler hastalık, uzun zamandır her türlü anafilaktik reaksiyonda kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Günümüzde kardiyovasküler komorbiditeleri bir risk faktörü olarak tanımlanamamıştır.

4.3. Akciğer hastalıkları

HVA'de, şiddetli SSR'ler için risk faktörlerini değerlendiren birçok çalışma, akciğer rahatsızlıklarını dikkate almamıştır; bir çalışma ise şiddetli SSR'ler ile herhangi bir ilişki bulamamıştır.

4.4. Baş ve boyun bölgesindeki sokmalar

Baş ve boyun bölgesine yapılan sokmaların uzun süre ölümcül reaksiyonlar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Güncel yayınlarda ciddi SSR'ler için artmış bir risk oluşturmadığı bildirilmektedir.

4.5. Yüksek spesifik IgE düzeyi ve deri testi reaksiyonları

Net veriler deri testi reaktivitesinin ve spesifik IgE seviyelerinin gelecekteki bir sokmanın sonucunu tahmin edemeyeceği şeklindedir. Laboratuvar testleri arasında, yalnızca bazofil aktivasyon testi ile ölçülen yüksek bazofil duyarlılığının, bal arısı sokma reaksiyonunun şiddetini etkileyen bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.

SONUÇ

Şiddetli SSR için en güçlü belirleyiciler CMD, yükselmiş BST, ileri yaş ve bal arısı alerjisidir. Kofaktörlerin yönetimi ve epinefrinin zamanında uygulanması, mortaliteyi azaltmada kritiktir. Genetik analizler, özellikle KIT p.D816V ve HαT genotiplemesi, yüksek riskli bireylerin belirlenmesinde giderek daha önemli hale gelmektedir.

Kaynaklar

1. Francuzik W, Ruëff F, Bauer A, et al. Phenotype and risk factors of venom-induced anaphylaxis: A case-control study of the European Anaphylaxis Registry. J Allergy Clin Immunol. 2021;147(2):653-662.e9.
2. Giovannini M, Catamerò F, Masini M, et al. Efficacy and safety of subcutaneous venom immunotherapy in children: A 24-year experience in a pediatric tertiary care center. Pediatr Allergy Immunol. 2025;36(9):e70195.
3. Korošec P, Sturm GJ, Lyons JJ, et al. High burden of clonal mast cell disorders and hereditary α -tryptasemia in patients who need Hymenoptera venom immunotherapy. Allergy. 2024;79(9):2458-2469.
4. Luzar AD, Otorepec J, Košnik M, et al. Patients with detectable KIT p.D816V in peripheral blood are at high risk for adverse systemic events during venom immunotherapy and treatment failure. Clin Transl Allergy. 2025;15(1):e70019.
5. Parke L, Kjaer HF, Halcken S, Bindslev-Jensen C, Mortz CG. Factors associated with venom immunotherapy side-effects, re-sting reactions, and adherence in real-life. Clin Exp Allergy. 2024;54(5):359-361.
6. Ruëff F, Bauer A, Becker S, et al. Diagnosis and treatment of Hymenoptera venom allergy: S2k Guideline of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) in collaboration with the Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie e.V. (ABD), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNOKC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), German Respiratory Society (DGP), and the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI). Allergol Select. 2023;7:154-190.
7. Sturm GJ, Schadelbauer E, Marta G, et al. Risk Factors for Severe Sting Reactions and Side Effects During Venom Immunotherapy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2025;13(1):17-23.

**Alerjik Hastalıkların Yönetiminde Yapay Zeka Destekli Elektronik Sağlık Kaydı Analizi:
Pratik Uygulamalar ve Hasta İzlem Örnekleri
Dr. Özge Can Bostan
Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi
Erişkin İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları**

Astım ve alerjik hastalıkların yönetiminde en önemli sorunlardan biri, hastaların klinik ziyaretleri arasında yaşanan semptom değişikliklerinin, tedaviye uyum düzeyinin ve çevresel tetikleyici maruziyetinin elektronik sağlık kayıtlarında (ESK) yeterince yakalanamamasıdır. Bu durum, özellikle alevlenmelerin ne zaman ve hangi koşullarda geliştiğini anlamayı güçleştirmekte, birçok hastanın acil servise “ani bir atak” ile başvurmasına yol açmaktadır. Yapay zeka (YZ) destekli ESK analizi, farklı kaynaklardan elde edilen verileri bir araya getirerek bu bilgi boşluğunu doldurmayı amaçlayan güçlü bir yaklaşım sunmaktadır. Giyilebilir solunum sensörleri, akustik solunum izleme cihazları, dijital inhalerler, mobil sağlık uygulamaları, nefes VOC profillerine dayalı eNose sistemleri ve kişisel hava kalitesi ölçerler gibi teknolojilerden elde edilen sürekli verilerin ESK’ye entegre edilmesi, hastalığın günlük yaşam içindeki gerçek seyrinin daha doğru şekilde izlenmesine olanak tanımaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, makine öğrenimi algoritmalarının kısa süreli teleizlem verilerinden astım alevlenmesi riskini yüksek doğrulukla tahmin edebildiğini göstermektedir. Dijital inhaler verileri, hastaların ilaç kullanım düzenlerini ve inhalasyon kalitesini objektif olarak kaydederek, acil başvuru ve hastaneye yatış riskini belirlemede önemli bir katkı sağlamaktadır. Solunum seslerindeki ince değişiklikleri semptom ortaya çıkmadan önce algılayabilen akustik sensörler ve çevresel koşulları gerçek zamanlı takip eden hava kalitesi sensörleri ise tetikleyicilerin daha erken tanımlanmasına yardımcı olmaktadır. Pediatrik hastalarda eNose teknolojisi ile nefes analizinin astımı diğer solunumsal hastalıklardan ayırmada umut verici sonuçlar sunması, bu dijital verilerin klinik karar süreçlerine entegrasyonunun önemini artırmaktadır.

YZ destekli ESK analizi, yalnızca veri toplamakla kalmayıp, bu verileri anlamlandırarak klinisyene erken uyarı sağlayan bir karar destek aracı hâline gelmektedir. Böylece reaktif tedavi modelinden çıkılıp, hastalığın kötüleşmesini öngören ve kişiye özel müdahaleye imkân veren proaktif bir yaklaşım benimsenebilmektedir. Ancak bu teknolojilerin rutin klinik uygulamalara tam olarak entegre edilebilmesi için daha geniş örneklemli, çok merkezli doğrulama çalışmalarına ve uzun dönemli etkinlik verilerine ihtiyaç devam etmektedir.

**Nazal Polipli Kronik Rinosinüzitte Biyolojik Ajanların Gerçek Yaşam Etkinliği ve
Güvenliği
Dr. Özge Can Bostan**

Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi

Nazal polipli kronik rinosinüzit (CRSwNP), genel popülasyonun %1–2,6’sını etkileyen, yaşam kalitesini belirgin şekilde düşüren ve sıklıkla eşlik eden astım, alerjik rinit ve N-ERD gibi tip 2 inflamatuvar komorbiditeler ile seyreden bir hastalıktır. Topikal ve sistemik kortikosteroidler ile endoskopik sinüs cerrahisi geleneksel tedavi seçeneklerini oluştursa da, yüksek nüks oranları ve yan etkiler nedeniyle hastaların önemli bir kısmında yetersiz kontrol sağlanmaktadır. Bu nedenle son yıllarda Tip 2 inflamasyon yolaklarını hedefleyen biyolojik ajanlar (dupilumab, omalizumab, mepolizumab, benralizumab) klinik pratikte giderek daha fazla yer bulmaktadır.

Bu sunumda, 64 gerçek yaşam çalışmasını ve 3921 hastayı içeren kapsamlı meta-analiz verileri ışığında biyolojik ajanların etkinlik ve güvenlik profilleri özetlenmiştir. Dupilumab en geniş hasta kohortuna sahip olup, nazal polip skoru, SNOT-22, koku fonksiyonu ve oral kortikosteroid ihtiyacında anlamlı ve hızlı iyileşme sağlamaktadır. Uzun dönem veriler, 24–96 haftaya kadar süren kalıcı tedavi yanıtı ve doz aralığının güvenli şekilde uzatılabildiğini göstermektedir. Omalizumab özellikle alerjik komponenti baskın hastalarda anlamlı semptom ve yaşam kalitesi iyileşmesi sunarken, mepolizumab ve benralizumab eozinofilik fenotipte belirgin fayda sağlamaktadır. Gerçek yaşam verilerinde advers olay oranları genel olarak düşüktür; tedavi kesmeyi gerektiren ciddi yan etkiler nadirdir.

Genel olarak biyolojik ajanlar, klinik çalışmalarla uyumlu ancak çoğu zaman daha güçlü etkinlik profili sunmakta; heterojen gerçek yaşam popülasyonlarında belirgin semptomatik ve fonksiyonel iyileşme sağlamaktadır. Bununla birlikte, tedavi kesimi sonrası nüks oranları ve uzun dönem (>2 yıl) güvenlilik verileri halen sınırlıdır. Bu nedenle prospektif, çok merkezli uzun dönem çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir.

Histamin İntoleransı

Dr. Özlem Sancaklı

SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH

Histamin intoleransı (HIT), vücudun diyetle veya endojen yolla alınan histamini yeterince hızlı elimine edememesiyle karakterize, immünolojik olmayan bir gıda intoleransıdır. Normalde ince bağırsakta bulunan diamino oksidaz (DAO) enzimi besin kaynaklı histamini parçalayarak sistemik dolaşıma geçişini büyük ölçüde engeller. DAO aktivitesinin genetik, farmakolojik veya ince bağırsaktaki inflamatuvar ya da yapısal bozukluklar nedenleriyle azalması plazmada histamin birikimine ve H1-H4 reseptörleri üzerinden multisistemik semptomlara yol açar.

Etiyolojide en önemli faktör DAO eksikliğidir. Genetik olarak AOC1 geninde 50'den fazla tek nükleotid polimorfizmi tanımlanmış olup bazıları DAO aktivitesini anlamlı derecede azaltmaktadır. Edinilmiş nedenler arasında alkol (endojen histamin salınımını artırır ve histamin yıkımını bozar), bazı ilaçlar (verapamil, klavulanik asit, izoniyazid gibi DAO'yu güçlü şekilde inhibe edenler) ve inflamatuvar bağırsak hastalığı yer alır.

Klinik bulgular oldukça heterojen ve non-spesifiktir; gastrointestinal ve ekstraintestinal tutulum gösterir. En sık görülen semptomlar şişkinlik (%92), postprandiyal dolgunluk (%73), diyare (%71), karın ağrısı (%68), kabızlık (%55), kaşıntı (%48), baş ağrısı/migren (%65), baş dönmesi (%66) ve çarpıntıdır (%47). Deri bulguları arasında flushing, ürtiker, dermatit ve ödem; solunum sistemi bulguları arasında burun akıntısı, tıkanıklık, hapşırma ve dispne; kardiyovasküler bulgular arasında taşikardi, hipotansiyon ve kollaps; ürogenital bulgular arasında dismenore yer alır. Semptomlar genellikle tetikleyici gıdanın alımından kısa süre sonra başlar.

Tanıda kesin bir test yoktur; semptomların non-spesifik olması ve diğer hastalıklarla örtüşmesi nedeniyle dışlayıcı yaklaşımla ilerlenir. Serum DAO düzeyi düşük bulunması destekleyici olsa da gün içi değişkenlik nedeniyle tek başına tanı koydurmaz. İnce bağırsak biyopsisinde DAO aktivite ölçümü invaziv olduğu için pratikte kullanılmaz. Deri prick testinde histamin kontrolünün geç kaybolması önerilse de ayırt edici değildir. Histamin provokasyon testi bireysel tolerans eşiğini belirlemede yardımcıdır ancak sağlıklı kişilerde de semptom yapabildiği ve gıdadaki histamin miktarının standardize edilemediği için sınırlıdır. Genetik test ve gaita histamin ölçümü de tanı açısından kesin yöntemler değildir.

Güncel yaklaşıma göre tanı, histamin intoleransını destekleyen detaylı öykü, 4-6 haftalık sıkı düşük histamin diyeti ile semptomlarda belirgin düzelme ve kontrollü provokasyonla semptomların tekrar ortaya çıkmasıyla konulmalıdır.

Tedavi temel olarak düşük histamin diyetidir. Yüksek histamin ve biyojen amin içeren gıdalar (eski peynir, fermente soya ürünleri, deniz ürünleri, avokado, çikolata, kuru yemiş, muz, alkol vb.) tamamen kesilir; taze et, yumurta, pirinç, patates, taze sebzeler serbesttir. Diyet uyumuyla semptomlar dramatik geriler ve serum DAO düzeyleri yükselebilir. DAO enzim takviyesinin (yemeklerden 10-15 dk önce) semptomlarda azalmaya neden olduğu; randomize çalışmalarda baş ağrısı, ürtiker ve gastrointestinal şikayetlerde belirgin iyileşme olduğu bulunmuştur. Antihistaminikler (H1/H2 blokerleri) kısa süreli semptomatik tedavide kullanılabilir ancak bazılarının (simetidin, prometazin) DAO'yu baskılayabileceği unutulmamalıdır. C vitamini, B6 vitamini, bakır ve çinko desteği kofaktör eksikliği olan olgularda faydalı olabilir.

Sonuç olarak histamin intoleransı, semptomları çok çeşitli ve non-spesifik olduğu için sıklıkla atlanan ancak doğru tanındığında tedavisi oldukça yüz güldürücü bir tablodur. Düşük histamin diyeti altın standart olup, DAO takviyesi giderek artan kanıtlarla desteklenmektedir. Tanı ve tedavi algoritmalarının standartlaşması için daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla M, Vidal-Carou MDC. Histamine Intolerance: The Current State of the Art. *Biomolecules*. 2020;10(8):1181.
2. Maintz L, Yu CF, Rodríguez E, Baurecht H, Bieber T, Illig T, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in the diamine oxidase gene with diamine oxidase serum activities. *Allergy*. 2011;66(7):893-902.
3. Griauzdaitė K, Maselis K, Žvirblienė A, Vaitkus A, Jančiauskas D, Banaitytė-Baleišienė I, et al. Associations between migraine, celiac disease, non-celiac gluten sensitivity and activity of diamine oxidase. *Med Hypotheses*. 2020;142:109738.
4. Schnedl WJ, Lackner S, Enko D, Schenk M, Holasek SJ, Mangge H. Evaluation of symptoms and symptom combinations in histamine intolerance. *Intest Res*. 2019;17(3):427-33.
5. Hrubisko M, Danis R, Huorka M, Wawruch M. Histamine Intolerance-The More We Know the Less We Know. A Review. *Nutrients*. 2021;13(7):2228.
6. Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Rabell-González J, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla ML, Vidal-Carou MC. Biogenic Amines in Plant-Origin Foods: Are They Frequently Underestimated in Low-Histamine Diets? *Foods*. 2018;7(12):205.
7. Schnedl WJ, Schenk M, Lackner S, Enko D, Mangge H, Forster F. Diamine oxidase supplementation improves symptoms in patients with histamine intolerance. *Food Sci Biotechnol*. 2019;28(6):1779-84.
8. Manzotti G, Breda D, Di Gioacchino M, Burastero SE. Serum diamine oxidase activity in patients with histamine intolerance. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016;29(1):105-11.
9. Yacoub MR, Ramirez GA, Berti A, Mercurio G, Breda D, Saporiti N, et al. Diamine Oxidase Supplementation in Chronic Spontaneous Urticaria: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;176(3-4):268-71.
10. Izquierdo-Casas J, Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Lorente-Gascón M, Duelo A, Soler-Singla L, et al. Diamine oxidase (DAO) supplement reduces headache in episodic migraine patients with DAO deficiency: A randomized double-blind trial. *Clin Nutr*. 2019;38(1):152-8.

PANEL: Anafilakside Ne Zaman Mast Hücre Hastalıklarından Şüphelenelim?

Hereditör alfa triptazemi: Kimde, ne zaman?

Dr. Özlem YILMAZ

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi

Hereditör alfa triptazemi (HAT), 2016 yılında J.J. Lyons arkadaşları tarafından tanımlanan, TPSAB1 geninde alfa kopya sayısının artışı ile bazal triptaz düzeyinde yükselmeye neden olan multi sistemik bir hastalık olarak tanımlanmıştır. TPSAB1 geni normalde 1 alfa ve 1 beta veya 2 beta aleli içerir ve 16. kromozomun kısa kolunda 13.3 bölgesinde diğer triptaz genleriyle birlikte bulunur. Alfa kopya sayısının artışı monoalleliktir ve otozomal dominant kalıtılır, penetransı inkomplettir. Alfa kopya sayısı, 2-5 arası olabilir. Her alfa kopya artışı, bazal triptaz düzeyinde 7.5-10 ng/ml artışa ve klinikte daha şiddetli bulgulara neden olur. Avrupa toplumlarında genel popülasyonda sıklığı %4-6 arasında bulunmuştur. Hastaların yaklaşık yarısında irritabl barsak sendromu benzeri bulgular (abdominal şişkinlik, bulantı, karın ağrısı, diyare, konstipasyon), %50'sinde deri bulguları (flushing, kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem, kronik fiziksel ürtiker, özellikle vibratuvar ve soğuk ürtikeri) görülür. Bazı hastalarda kognitif bozukluklar (yorgunluk, sinirlilik, depresyon), eklemelerde hiper mobilité, primer dişlerin persistansı, postural hipotansiyon-taşikardi sendromu, eozinofilik gastrointestinal sistem hastalıkları bildirilmiştir. Kutanöz ve sistemik mastositöz olgularında HAT 2-3 kat daha sık görülür. Bir yayında çocuklarda soliter mastositoma olgularında sıklığının önemli oranda yüksek olduğu ve bu durumun mast hücrelerinin küme yapma eğilimi ile ilgili olabileceği belirtilmiştir. Sistemik mastositözde, venom anafilaksisi komorbid HAT olan olgularda 2 kat daha sıktır. Ağır (Mueller Grade III ve IV) venom anafilaksisi olgularında HAT daha sıktır. Son yayınlarda, besin alerjisi semptomlarını şiddetlendiren bir neden olduğu ileri sürülmektedir. İdiyopatik anafilaksi olgular arasında HAT sıklığı genel popülasyona göre yüksektir. Bazal triptaz düzeyinin ≥ 8 ng/ml olması, başka sebeple açıklanamayan HAT semptomları, idiyopatik anafilaksi ve diğer nedeni belirlenemeyen mast hücre aktivasyonu semptomları, ağır anafilaktik reaksiyonlar, ağır venom ilişkili anafilaksi (Mueller grade III ve IV), bazal triptaz düzeyi ≥ 15 mg/dl ve bunu açıklayacak mastositöz/myeloid neoplazm yoksa, sistemik mastositöz şüphesine rağmen c-KIT D816V mutasyonu negatif ve bazal triptaz yüksekse, ağır semptomatik sistemik mastositöz veya mast hücre aktivasyon sendromu varsa, ailesel mast hücre aktivasyon sendromlarında, mastositözde kemik iliği infiltrasyon derecesine göre bazal triptaz düzeyi yüksekse HAT için genetik araştırma yapılması önerilmektedir. HAT tanısı için yüksek doğrulukla maliyet etkin bir tetkik olan digital droplet PCR kullanılması önerilmektedir. Tedavisinde H₁ ve H₂ antihistaminikler, mast hücre stabilizatörleri, anafilaksi olguları için adrenalin otoenjektör reçete edilmesi, venom anafilaksisinde venom immünoterapi ve gerektiğinde omalizumab kullanılması önerilmektedir.

Kaynaklar:

1. Lyons JJ, et al, Nature genetics 2016; 48:1564
2. Tüysüz Önata E , et al. WJCC 2025;13: 104723
3. Lyons JJ, et al. JACI 2021;147:622
4. Lyons JJ, et al. Immunol Allergy Clin North Am 2018;38:483
5. JACI 2009;124:1099
6. Madrange M, et al. Allergy 2024;79:3129
7. Shin H & Lyons JJ. Curr Allergy Asthma Rep 2024;24:199

Primer immün yetmezliklere olgular eşliğinde multidisipliner yaklaşım kursu
Dermatoloji açısından uyarıcı bulgular ve yönetimi
Dr.Recep EVCEN

RTEÜ-Rize Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Erişkin Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı Primer

immün yetmezlikler (PİY), doğuştan gelen bağışıklık sistemindeki işlev bozuklukları nedeniyle gelişen ve enfeksiyonlara, otoimmüniteye, immün disregülasyona veya malignitelere yatkınlıkla seyreden heterojen bir hastalık grubudur. PİY'lerin önemli bir kısmı yaşamın erken dönemde belirti verse de, birçok olgu geç tanı almakta ve tanıya giden en belirgin klinik ipuçlarını çoğu zaman **dermatolojik bulgular** oluşturmaktadır. Cilt, bağışıklık sistemi bozulduğunda en erken sinyal veren organlardan biridir ve bu nedenle dermatolojik bulguların doğru değerlendirilmesi hem erken tanı hem de uygun tedavi açısından kritik öneme sahiptir.

PİY'lerde dermatolojik bulgular hem **enfeksiyöz** hem de **enfeksiyon dışı** mekanizmalarla ortaya çıkabilir. Bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonların tekrarlayıcı veya atipik seyri, granüloamatöz hastalık, egzama benzeri döküntüler, telenjektaziler, alopesi, vitiligo ve çeşitli otoimmün dermatolojik tutulumlar bu hasta grubunda sıklıkla karşılaşılan klinik yapılarıdır. Bu deri bulguları, yalnızca altta yatan immün yetmezliğin ilk işareti olmakla kalmaz, aynı zamanda hastalığın fenotipi, ağırlığı, genetik altyapısı ve prognozu hakkında da önemli bilgiler sunar.

Literatürde PİY hastalarının %30–70'inde tanıdan önce veya tanı anında dermatolojik bulgular saptandığı bildirilmektedir. Moin ve arkadaşları, PİY'li çocukların yaklaşık üçte birinde cilt lezyonlarının tanıya giden ilk bulgu olduğunu, Al-Herz ve ark. ise 128 PID hastasının %48'inde dermatolojik bulgular görüldüğünü bildirmiştir. En sık bulguların enfeksiyöz lezyonlar (%30–40), egzamatöz döküntüler (%19–29) ve telenjektazi, alopesi, eritrodermi gibi daha özgün bulgular olduğu belirtilmektedir. Bu veriler, dermatolojik değerlendirmenin PİY farkındalığında ve tanı sürecinde kritik rolünü göstermektedir.

1. Enfeksiyöz Dermatolojik Bulgular

1.1 Bakteriyel Enfeksiyonlar

PİY'lerde en sık görülen kutanöz enfeksiyonlar Staphylococcus aureus, Streptococcus türleri, Serratia, Klebsiella, Nocardia gibi bakterilerle oluşur. Enfeksiyonlar genellikle tekrarlayıcı, geniş yayımlı, tedaviye dirençli ve atipik karakterdedir. Fagositik işlev bozukluklarında (ör. Kronik Granüloamatöz Hastalık (KGH), Lökosit Adezyon Yetmezliği (LAD) deri bulguları ön plandadır. KGH'da püstül, apse, impetigo, paronişi ve selülit sık görülür; bazı olgularda granülom oluşumu ve periorifisyal dermatit benzeri döküntüler görülebilir. LAD'de ise gecikmiş göbek kordonu düşmesi, “püysüz enfeksiyonlar” ve kötü yara iyileşmesi ayırt edici bulgulardır.

1.2 Fungal Enfeksiyonlar

Kronik mukokutanöz kandidiyazis (CMC), erken dönemde başlayan ve tedaviye dirençli kandidiyazis ile karakterizedir. Bu durum özellikle STAT3 mutasyonu, CARD9 eksikliği, APECED (Otoimmün Poliendokrinopati, Kandidiyazis ve Ektodermal Distrofi Sendromu), DOCK8 eksikliği ve MSMD (Mendelyen Mikobakteri Duyarlılık Hastalığı) gibi hastalıklarda görülür. CARD9 eksikliği olan hastalarda derin dermatofitozlar ve invaziv fungal enfeksiyonlar görülebilir. Bu hastalar çoğu zaman uzun süre antifungal tedavilere rağmen iyileşmeyen plaklarla başvururlar. APECED hastalarında ise mukokutanöz kandidiyazis, vitiligo, alopesi, keratokonjonktivit gibi cilt ve ektodermal bulgular tabloyu destekler.

1.3 Viral Enfeksiyonlar

Viral kutanöz enfeksiyonlar PİY’de daha nadir görülmekle birlikte tanınal değeri oldukça yüksektir. Özellikle Molluscum contagiosum, tedaviye dirençli siğiller (Human Papillomavirus (HPV) ve tekrarlayan Herpes Simplex Virus (HSV) ve Varicella Zoster Virus (VZV) enfeksiyonları; Kombine immün yetmezlikler, DOCK8 eksikliği, NK hücre eksikliği, WHIM sendromu ve epidermodisplazi verrusiformis gibi tabloları düşündürür. DOCK8 eksikliğinde yaygın molluscum lezyonları, HPV ilişkili yaygın siğiller ve ağır viral enfeksiyonlar belirgindir.

2. Enfeksiyon Dışı Dermatolojik Bulgular

2.1 Egzamatöz Lezyonlar

Egzamatöz döküntüler PİY’de enfeksiyonlardan sonra en sık görülen ikinci kutanöz bulgudur. Özellikle:

- STAT3 eksikliği (AD-HIES)
- DOCK8 eksikliği (AR-HIES)
- Wiskott-Aldrich sendromu (WAS)
- CARD11 eksikliği
- IPEX sendromu (İmmün Disregülasyon, Poliendokrinopati, Enteropati, X’e Bağlı Sendrom) gibi sendromik immün yetmezliklerde atopik dermatit benzeri döküntüler sıktır. Bu dermatit tipik atopik dermatitten farklı olarak:
- Erken yaşta başlar,
- Yaygın seyreder,
- Enfeksiyonlarla kolay komplike olur,
- Klasik tedavilere dirençlidir.

STAT3 eksikliğinde egzama çoğunlukla yüzde ve saçlı deride başlar; tekrarlayan “soğuk apseler” tablonun ayırt edici özelliğidir. DOCK8 eksikliğinde ağır atopik dermatit, gıda alerjileri ve viral enfeksiyon birlikteliği dikkat çekicidir.

2.2 Alopesi, Vitiligo ve Otoimmün Dermatozlar

Otoimmünite ile ilişkili immün disregülasyon tablolarında, özellikle APECED, IPEX, YDIY Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik), NBS (Nijmegen Kırılganlık Sendromu), Bloom sendromu gibi hastalıklarda alopesi areata, vitiligo, psoriasis benzeri plaklar, pemfigoid benzeri büller görülebilir. Bu bulgular PİY içinde immün disregülasyon fenotipini yansıtır.

2.3 Telenjiektazi ve Foto duyarlılık

Ataksi-Telenjiektazi (AT) ve DNA tamir bozuklukları (NBS, Bloom sendromu) dermatolojik açıdan önemli ipuçları verir. AT’de konjonktival telenjiektaziler tanı açısından karakteristik olup, erken yaşta pigmentasyon bozuklukları, cilt kuruluğu ve granülomlar eşlik edebilir. Bloom sendromunda UV duyarlılığı, kelebek benzeri eritem ve café-au-lait lekeleri tipiktir.

3. Klinik Önemi ve Tanınal Yaklaşım

Deri bulguları PİY tanısında sadece ipucu değil, çoğu zaman en erken bulgudur. Erken tanınan dermatolojik belirtiler sayesinde:

- Uygun immünolojik testler zamanında yapılabilir,
- Genetik tanı konulabilir,
- Enfeksiyonlar ve malignite riski azaltılabilir,
- Hastanın yaşam kalitesi ve prognozu belirgin şekilde iyileştirilebilir.

Pediyatri, dermatoloji, enfeksiyon hastalıkları ve iç hastalıkları uzmanlarının PİY'nin cilt bulguları konusunda farkındalığının artması erken tanı oranlarını önemli ölçüde yükseltecektir.

Deride tekrarlayan, yaygın, tedaviye dirençli veya atipik lezyonlarla başvuran her hastada PİY olasılığı mutlaka değerlendirilmelidir. Özellikle akraba evliliği öyküsü, ailede benzer hastalıklar, eşlik eden solunum yolu enfeksiyonları, gelişme geriliği, otoimmün bulgular veya malignite yatkınlığı varsa ileri immünolojik inceleme yapılmalıdır.

Premedikasyon, Non-IgE Aracılı Ani İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarını Önlemede Yararlı mıdır?
Dr. Sait Karaman
Manisa Şehir Hastanesi

Ani (erken tip) ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları, ilacın uygulanmasından sonraki dakikalar-saatler içinde gelişen, çoğunlukla **non-IgE aracılı** mekanizmalarla ortaya çıkan ciddi klinik tablolardır. Bu reaksiyonlarda **MRGPRX2 reseptör aracılı mast hücresi aktivasyonu, kompleman aktivasyonu ve sitokin salınımı** temel rol oynamaktadır. İyotlu radyokontrast maddeler, bazı kemoterapötikler (özellikle taksanlar ve platin bileşikler), biyolojik ajanlar, nöromüsküler blokörler, opioidler, kinolonlar ve vankomisin en sık ilişkili reaksiyonlara yol açan ilaçlardır.

Güncel veriler, premedikasyonun bu non-IgE mekanizmalara bağlı reaksiyonları **tamamen önleyemediğini**, çoğu zaman yalnızca **reaksiyon şiddetini azaltabildiğini** göstermektedir. Özellikle **radyokontrast maddelerde** kortikosteroid-antihistaminik kombinasyonu hafif-orta düzey reaksiyon öyküsü olan hastalarda kısmi koruma sağlayabilir; ancak **şiddetli reaksiyon öyküsü** bulunan olgularda risk devam eder. **NSAİİ, opioid, nöromüsküler blokör ve kinolon** reaksiyonlarında ise premedikasyonun etkinliğine dair kanıt yoktur ve **rutin olarak önerilmemektedir**.

Kemoterapötikler (ör. taksanlar, asparaginaz) ve **bazı biyolojik ajanlar** için üretici protokollerine dayalı premedikasyon uygulamaları infüzyon semptomlarını hafifletebilir, ancak **alerjik aşırı duyarlılığı önlemez**. Güncel uluslararası kılavuzlar (EAACI, AAAAI/ACAAI, WAO, ESUR) premedikasyonu yalnızca **zorunlu yeniden maruziyet** durumlarında, **alternatif bulunmadığında ve reaksiyon öyküsü şiddetli hastalarda** düşük kanıt düzeyiyle önermektedir.

Sonuç olarak, **non-IgE aracılı ani ilaç reaksiyonlarının önlenmesinde rutin premedikasyonun yararı sınırlıdır**. Ana strateji, **sorumlu ajandan kaçınmak, güvenli alternatif belirlemek** ve gerekirse **desensitizasyon** uygulamaktır.

Anahtar Sözcükler: Premedikasyon, Non-IgE aracılı ilaç hipersensitivitesi, MRGPRX2, Radyokontrast madde, Desensitizasyon

Kaynaklar:

1. Vega F. *Eur J Radiol.* 2025;190:112194.
2. Wang C et al. *Radiology.* 2025;315(2):e240100.
3. Pagani M et al. *Allergy.* 2022;77:388–403.
4. Doña I et al. *Allergy.* 2025;80(4):1183–1186.
5. Torres MJ et al. *Allergy.* 2020.

Aktive PI3Kδ sendromu (APDS)

Dr. Sara Şebnem KILIÇ

Bursa Uludağ Üniversitesi Çocuk İmmünoloji ve Romatoloji

Nadir görülen bağışıklık sisteminin doğuştan hastalığı olup sıklığı milyonda bir olarak tahmin edilmektedir. PI3Kδ (Fosfoinozidit 3-kinaz delta) adlı enzimi kodlayan *PIK3CD* veya *PIK3R1* genlerindeki aktivasyon artırıcı mutasyonlar sonucu ortaya çıkar.

APDS, öncelikli olarak sık enfeksiyonlar, lenfoproliferasyon ve otoimmünite ile karakterize olup iki alt tipi bulunmaktadır. APDS1 ve APDS2, sırasıyla *PIK3CD* ve *PIK3R1* genlerindeki varyantlardan kaynaklanır. Hastalığın nadir görülmesi ve heterojen klinik tablo nedeniyle, birçok hastaya semptomların başlangıcından yıllar sonra tanı konur. Bir diğer zorluk ise APDS gelişimi için işlevsel önemi kesin olmayan çok sayıda *PIK3CD* ve *PIK3R1* varyantıdır. APDS otozomal dominant kalıtılır ancak de novo mutasyon da olabilir.

APDS'nin klinik bulguları arasında en sık: Tekrarlayan enfeksiyonlar özellikle sinopulmoner enfeksiyonlar (sinüzit, otit, pnömoni), bronşektazi görülür. Hastalarda viral enfeksiyonlara yatkınlık (EBV, CMV, HPV, herpes virüsleri) ve lenfoproliferasyon dikkati çeken hususlardır. Fizik muayenelerinde lenfadenopati, splenomegali ve tonsiller ve adenoid dokuda büyüme sık görülür.

Otoimmün hastalıklar hastalığın kliniğinin bir parçası olarak kendini gösterir. En fazla otoimmün sitopeniler (İTP, otoimmün hemolitik anemiler) , inflamatuvar bağırsak hastalığı benzeri semptomlara rastlanır.

Hastalığın tanısında klinik bulguların yanında, immünolojik testler (Ig düzeyleri, lenfosit alt grupları)ve genetik inceleme (*PIK3CD* veya *PIK3R1* mutasyonu) kullanılmaktadır. Ayrıca bazı tanımlanmamış mutasyonlu hastalarda fonksiyonel testlerle PI3K/AKT/mTOR yolak aktivitesinde artış gösterilerek tanıdan emin olunabilir. B ve T hücreleri sinyal yollarında aşırı aktivasyon zamanla bağışıklık hücrelerinin yorgun düşmesine, işlev bozukluğuna ve kronik inflamasyona yol açar. Hastalarda CD4 T hücrelerinde azalma bunun yanında CD8 hücrelerinde artış gözlenirken, regülatör T hücrelerinde (TREG) ve yeni dolaşıma çıkan genç T hücrelerinde (RTE) azalma görülür. B hücrelerinde ise otoantikor oluşumuna yol açan transizyonel B hücrelerinde artış saptanırken sınıf dönüşümüne uğramış B hücrelerinde azalma ve hipogamablobulinemi saptanmaktadır.

APDS tedavisi günümüze kadar çoğunlukla immünoglobulin replasman tedavisi, immünoşüpresif tedaviler ve antibiyotik veya antiviral profilaksilerle semptom odaklı olmuştur. Tedavi kişiye göre değişmekle birlikte hedefe yönelik tedavi olarak Leniolisib, PI3Kδ inhibitörü 2022'de APDS için onaylanmış olup lenfoproliferasyonu azalttığı, immün fonksiyonu düzelttiği gösterilmiştir. Hastalığın eşlik eden bulgularından olan otoimmünite için steroid, rituksimab veya immünomodülatörler tercih edilen tedavi yöntemlerindendir. Hematopoetik kök hücre nakli daha çok ağır vakalarda (özellikle lenfoma gelişen veya tedaviye yanıtız) uygulanır. Erken tanı ve uygun tedavi ile yaşam kalitesi belirgin şekilde artar. Kök hücre nakli ve yeni hedefli tedaviler, hastaların yaşam kalitesini ve yaşam beklentisini artıracak, hastalığa kaynak olan sebebi hedef alan seçeneklerdir. Ancak, hastalığın klinik seyrini tahmin etmek zordur ve bu da uygun tedavilerin seçimini bazen zorlaştırır.

Kaynaklar:

1. Johansen KH et al. PI3K in T Cell Adhesion and Trafficking. *Front Immunol.* 2021;12:708908.
2. Coulter TI & Cant AJ. The Treatment of Activated PI3K δ Syndrome. *Front Immunol.* 2018. 9: 2043.
3. Preite S et al. T and B-cell signalling in activated PI3K delta syndrome: From immunodeficiency to autoimmunity. *Immunol Rev.* 2019; 91(1):154-173.
4. Jamee M et al. Clinical, Immunological, and Genetic Features in Patients with Activated PI3K δ Syndrome (APDS): a Systematic Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;59(3):323-333.
5. Tangye SG et al. Immune Dysregulation and Disease Pathogenesis due to Activating Mutations in PIK3CD—the Goldilocks’ Effect. *Clin Immunol.* 2019;39(2):148-158.
6. Hartman HN, et al. Gain of Function Mutations of PIK3CD as a Cause of Primary Sclerosing Cholangitis. *J Clin Immunol.* 2015; 35(1): 11–14.
7. Elkaim E, et al. Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome 2: A cohort study *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):210-218.
8. Immune Deficiency Foundation. Learn About APDS. Available at: <https://primaryimmune.org/apds>. Accessed: May 2023.
9. Singh A et al. An updated review on activated PI3 kinase delta syndrome (APDS). *Genes and Diseases.* 2020;7(1):67-74.
10. Angulo I et al. Phosphoinositide 3-kinase δ gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Science.* 2013;342(6160):866–871.
11. Avery DT, et al. Germline-activating mutations in PIK3CD compromise B cell development and function. *J Exp Med.* 2018; 215(8): 2073–2095.
12. Carpiere JM, Lucas CL. Epstein-Barr Virus Susceptibility in Activated PI3K δ Syndrome (APDS) Immunodeficiency. *Front Immunol.* 2018; 8: 2005.

Perioperatif alerjik hasta yönetimi – Astımda

Dr. Seçil Kepil Özdemir

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ABD, Dr. Suat Seren
Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Astım, hava yolu hiperreaktivitesi ve inflamasyonu ile karakterize kronik bir hastalıktır. Cerrahi stres, anestezi ajanları ve mekanik ventilasyon gibi faktörler astım semptomlarını tetikleyebilir. Bu nedenle perioperatif dönemde astım kontrolü hayati önem taşır. Astımlı genel popülasyonda perioperatif riskin arttığına dair veri yoktur, iyi kontrollü astım perioperatif pulmoner komplikasyon açısından risk oluşturmamakla birlikte astım kontrolünün yetersiz olması bu açıdan risk oluşturmaktadır. Entübasyonun tetiklediği bronkokonstrüksiyon, hipoksemi ve olası hiperkapni, öksürük etkinliğinin bozulması sonucu gelişen atelektazi ve akciğer enfeksiyonları, hava yolu aşırı duyarlılığı, hava akımı kısıtlılığı ve mukus artışı bu komplikasyonlara neden olabilir. Bronkokonstrüksiyon sıklıkla endotrakeal entübasyon ve genel anestezi indüksiyonu sırasında görülür. Çoğunlukla tedavi ile hızla düzelir ancak bazen ciddi seyrederek morbiditeye hatta mortaliteye neden olabilir. Komplikasyonların ortaya çıkışı astım hastalığının o andaki şiddeti, hastalığın kontrol düzeyi, operasyonun ve verilecek anestezinin tipi, daha önceki cerrahi girişimler ve lateks duyarlılığı gibi faktörler ile yakından ilişkilidir. Astımlı bir hastada preoperatif değerlendirmenin amacı, perioperatif pulmoner komplikasyon riskini azaltmak için en uygun tedaviyi planlamak ve astım kontrolünü olabilecek en iyi düzeye getirmektir. Astımlı hastaların elektif bir cerrahi operasyondan en az 1 hafta önce değerlendirilmesi önerilir. Preoperatif tedavi astım ağırlığı ve kontrolüne göre planlanmalıdır. Cerrahiden önce hastanın kullanmakta olduğu inhaler ilaçlar kesilmemeli, astım tedavisi perioperatif dönemde mutlaka devam edilmelidir. Aktif bronkospazm varlığında semptomlar bazal duruma dönene kadar hasta tedavi edilmelidir. Hastanın kullandığı ilaçlar gözden geçirilerek hastanın solunum fonksiyonlarının kişisel en iyi değerlerine ya da buna en yakın değere getirilmesi hedeflenir. Bunun için gerekirse kısa süreli oral steroid kürü verilir. Astımlılarda indüksiyonda propofol ve ketamin entübasyona ikincil bronkospastik cevabı azalttığı için tercih edilmektedir. Bu konuşmada astımlı hastaların preoperatif değerlendirme ve hazırlık aşamaları, intraoperatif ve postoperatif tedavi önerileri tartışılacaktır.

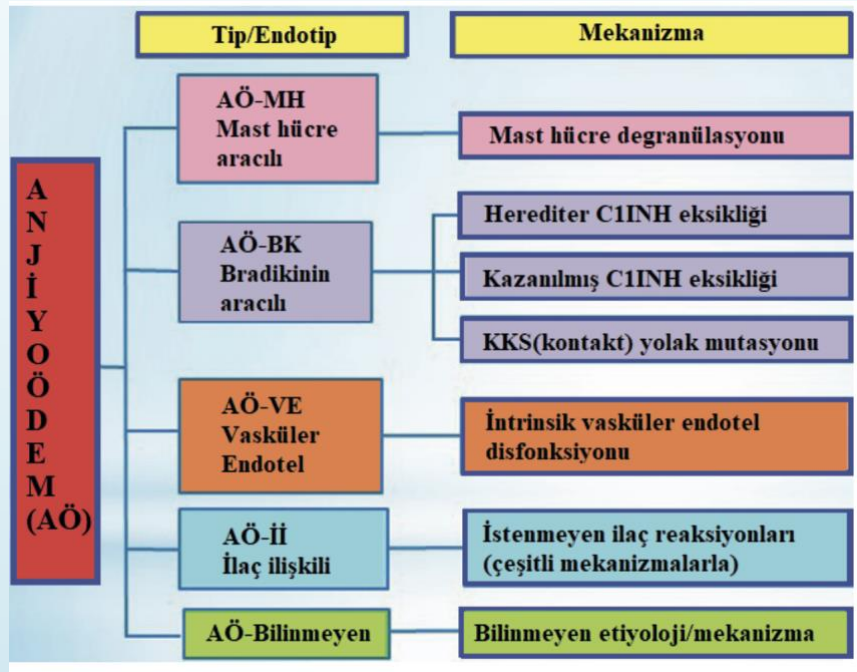
İlaça Bağlı Anjioödem

Dr. Seda Şirin

Etlik Şehir Hastanesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji Kliniği, Ankara
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı

İlaçlara bağlı anjioödem (AE) mast hücresi ya da bradikinin aracılı görülebilmektedir. Son yıllarda bu sınıflama ile ilgili çeşitli konsensuslar yayınlanmaktadır. 2024 yılında Dünya Alerji Örgütü tarafından yayımlanan kılavuzda ilaca bağlı anjioödem her iki grupta birden sınıflanmış olup 2025 Amerikan Alerji Akademisinin DANCE kısaltmalı yaklaşım rehberinde ilaç ilişkili anjioödem isimlemesi uygun bulunmuştur. En sık görülen anjioödem sebepleri olan ilaçlar; Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiotensin II reseptör bloke edici ilaçlar, gliptinler, neprilisin inhibitörleri, ve doku plazminojen aktivatörleri en sık sebep olan ilaçlardır. Bazı ilaçlar şiddetli ve ölümcül AE ataklarına neden olabilir. İlaç kaynaklı tüm AE'leri (AE-DI) kapsayacak pratik yeni bir kategori oluşturulmuştur. Bu kategoride listelenen çoğu ilacın altında yatan patolojik mekanizma bilinmemektedir. Klinisyenlerin advers ilaç reaksiyonlarından kaynaklanan diğer AE türlerinden ayırt etmeleri ve hastaların suçlu veya benzer sınıf etkilerine sahip ilaçlara daha fazla maruz kalmasını önlemeleri amaçlanmıştır. Sınıflamalardaki farklılıklar ve etki mekanizmaları hakkında literatür özetlenecektir.

Anjioödem Sınıflaması



Eozinofilik Granülomatosıs Polianjitis (EGPA) Tedavisinde Yenilikler

Dr. Selcan GÜLTUNA

Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM, İmmünoloji ve Alerjik Hastalıklar Kliniği

Eozinofilik Granülomatosıs Polianjitis (EGPA), geç başlangıçlı astım, doku ve kan eozinofilisi ve küçük-orta çaplı damarları tutan vaskülitlerle karakterize; klinik olarak heterojen ve nadir görülen inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık ilk kez 1951 yılında Churg ve Strauss tarafından tanımlanmış ve uzun yıllar Churg-Strauss Sendromu olarak adlandırılmıştır. 2012 Chapel Hill Konsensüsü'nde EGPA adını alarak ANCA ilişkili vaskülitler grubunun bir üyesi olarak yeniden sınıflandırılmıştır. ANCA ilişkili vaskülitler grubunda yer almasına rağmen; hastaların yalnızca %30-40'ında ANCA pozitifliği saptanması ve belirgin Tip 2 immün yanıt ile interlökin (IL)-5 odaklı eozinofilik inflamasyonun hastalık patogeneğinde merkezi rolü nedeniyle grubun diğer üyelerinden anlamlı ölçüde ayrılmaktadır (1). EGPA için spesifik tanı kriteri bulunmaması; klinik uygulamada standardizasyon sağlamak amacıyla vaskülit tanısı alan hastalarda sınıflama kriterlerinin tanısal rehber olarak kullanılmasına yol açmaktadır (1,2).

Klinik seyir çoğu zaman üç evreli bir seyir gösterir. 1) Astım ve/veya rinosinüzit ile başlayan prodromal faz; 2) eozinofilik infiltrasyona bağlı organ tutulumlarının görüldüğü eozinofilik faz; 3) sistemik vaskülitte bağlı bulguların ortaya çıktığı vaskülitik faz. Bununla birlikte tüm fazlar her hastada görülmeyebilir ya da sıklıkla fazlar birbiriyle örtüşerek karma (overlap) bir fenotip ortaya çıkabilir (1).

Hastalığın immünopatogenezi; genetik yatkınlık ve çevresel tetikleyicilerin etkileşimi sonucu Tip 2 eozinofilik inflamasyon, ANCA aracılı vaskülitik mekanizmalar ve bazı olgularda T helper (Th)-17/IL-17 yolunun eşlik ettiği çok eksenli bir immün yanıtla dayanmaktadır. Epitel kaynaklı alarminler (IL-33, IL-25, timik stromal lenfopoietin (TSLP)), doğuştan lenfoid hücre 2 (ILC2) ve Th2 yolaklarını aktive eder. Th2 hücrelerden IL-4, IL-5 ve IL-13 salınımı artar. ILC2 ve Th2 den salınan IL-5 etkisiyle eozinofil proliferasyonu ve eotaksin-3 sinyali üzerinden eozinofillerin dokuya göçü artar. Dokuya yerleşen eozinofillerin granül proteinleri endotel bütünlüğünü bozarak doku ve organ hasarına neden olur. ANCA ile priming edilmiş (hazır hale getirilmiş) nötrofiller; kompleman 5a (C5a) ve proinflamatuvar sitokinlerle aktive olur. NETosis, reaktif oksijen türleri ve proteolitik enzimler üzerinden vaskülitik hasar gerçekleşir (3,4). EGPA'nın çok eksenli immünopatogenezi ve fenotipik çeşitliği; EGPA tedavisinin fenotip-temelli ve hedefe yönelik bir yaklaşımla yönetilmesi gerekliliğini ortaya koyar (5).

Eozinofilik granülomatosıs polianjitis tedavisinde temel prensipler remisyon indüktlenmesi ve sürdürülebilir remisyonun idamesidir. Kortikosteroidler (KS) remisyonu başlatmada temel tedavi olsa da nöksler sıktır ve hastaların önemli bir kısmında uzun süreli KS bağımlılığı görülmektedir. Kronik KS kullanımı, kümülasyon dozu arttıkça yan etkilere yol açarak hastalık yükünü ve yaşam kalitesini belirgin şekilde olumsuz etkiler. Nüks eden veya tedaviye dirençli hastalarda remisyonun indüktlenmesi, nöksün azaltılması ve KS kullanımının minimize edilmesi için KS dışı immünsupresanlar (siklofosfamid, metotreksat, azatiopirin) tedaviye eklenebilir (6). Son

zamanlarda KS toksisitesini en aza indirmeyi ve kalıcı remisyon sağlamayı amaçlayan kişiselleştirilmiş hedefe yönelik tedavi stratejilerine doğru belirgin bir yönelim bulunmaktadır.

Biyolojik tedaviler, EGPA’da nüks eden/ tedaviye dirençli olgularda tedavi yaklaşımının temelini oluşturmaya başlamıştır. Anti-IL5 ailesinde en güçlü kanıt mepolizumab içindir. MIRRA çalışmasıyla mepolizumabın remisyon süresini uzattığını, relapsları anlamlı ölçüde azalttığı ve KS kullanımını belirgin şekilde düşürdüğünü göstermiştir (7). Bu çalışma sonucunda nüks eden ve/veya tedaviye dirençli EGPA tedavisinde FDA onayı almıştır. Eozinofil deplesyonu sağlayan bir diğer biyolojik ajan Benralizumab, MANDARA çalışmasıyla mepolizumaba benzer etkinlik (non-inferiority) göstermiş ve güçlü KS-sparing etkisi olduğu ortaya konulmuştur (8). Tip 2 inflamasyonun belirgin olduğu hastalarda dupilumab için olumlu sonuçların alındığı sınırlı sayıda vaka serisi ve çalışma bulunmaktadır. Ritüksimab ANCA ilişkili vaskülitlerde etkinliği kanıtlanmış olup vaskülitik fenotip baskın olan veya ANCA pozitif EGPA hastalarında remisyon indüksiyon ve idame seçeneği olabilir (1). Eozinofil ve mast hücre apoptozu yapan Siglec-8 hedefli ajanlar geleceğin potansiyel tedavileri arasında değerlendirilmektedir (9).

Kaynaklar:

1. Fijolek S et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis- Advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Frontiers in Medicine*. 2023;10:1145257.
2. Grayson et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74:386-92.
3. Kouverianos I et al. The role of anti-eosinophilic therapies in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a systemic review. *Rheumatol Int*. 2023.
4. Hua L et al. Heterogeneity and individualized therapy for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2025
5. Uzzo et al. Novel Targets for Drug Use in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Front Med*. 2021;8:754434.
6. Jane et al. Mepolizumab has clinical benefits including oral corticosteroid sparing irrespective of baseline EGPA characteristics. *ERJ Open Res* 2024;10:00509-2023.
7. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(20):1921-32.
8. Wechsler ME, Nair P, Terrier B, Walz B, Bourdin A, Jayne DR, et al. Benralizumab versus mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(10):911-21.
9. Klion AD et al. Eosinophilic disorders and siglec-8 targeting therapies. *Curr opin Allergy immunol*. 2020;20:8-15.

İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarının İmmünopatogenezi Yeni Perspektifler

Dr. Semanur Kuyucu

Mersin Üniversitesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı

Patogenetik sınıflama

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının (ADR) idyosenkrazik olması ve insana uyumlu hayvan modellerinin geliştirilmesindeki sıkıntılar nedeniyle bu iyatrojenik hastalıkların patogenezi hakkındaki bilgiler kısıtlıdır, zor üretilmektedir ve çoğunlukla hipotetik modellere dayanmaktadır. Ancak yine de son 20 yılda bu konudaki bilgiler giderek artmaktadır.

Bu reaksiyonlar, immünolojik (B hücre/T hücre aracılı) veya immünolojik olmayan mekanizmalarla ortaya çıkabilir. İlaçların vücutta oluşturduğu immünojen moleküller aracılığıyla uyarılan özgül adaptif humoral veya hücrel immün yanıtla gelişen reaksiyonlar gerçek ilaç allerjisi olarak kabul edilir (1). İmmünolojik olmayan ADR ları, antijen spesifik T veya B lenfosit yanıtı olmaksızın, efektör hücrelerin veya lenfositlerin reseptörlerinin uyarımıyla direkt mediatör ve/veya sitokin salınımı sonucunda gelişen reaksiyonlardır. Bu grupta mast hücresi ve bazofilden birtakım özel reseptörler aracılığıyla gerçekleşen mediatör salınımı (psödo-alerji), kontakt sistem aktivasyonu (Bradikinin aracılı), NSAİİ lere bağlı COX-1 enzim inhibisyonu ve sitokin salınım sendromları yer alır (2,3). İmmün reseptörlerle farmakolojik etkileşim (p-i) mekanizması ve abacavirin yaptığı değişmiş peptid repertuar (DPR) mekanizması diğer ADR mekanizmaları olup alerjik ve non-immünolojik reaksiyonlara ilaveten, farmakolojinin immünolojiye transformasyonu olarak kabul edilebilecek üçüncü bir yolak olarak görülmektedir(4) .

Her ilaç immün yanıtı uyarmabilir mi?

Hayır. Herhangi bir ilaca karşı alerjik ADR gelişebilmesi için öncelikle ilacın immün sistemi uyarmaya özelliğine (immünojenite) sahip olması gerekir. Ancak, ilaçların çoğu düşük molekül ağırlığına (MA) sahip olduklarından vücutta girdiğinde MHC antijen bağlama yarığını dolduramaz ve bu nedenle tek başına immün yanıt oluşturamaz. Çoğu ilaç, doğal ve adaptif bağışıklık sistemleri tarafından görülmeden vücuttan atılmış olur. Düşük molekül ağırlıklı ilaçların immün yanıtı nasıl uyarmadığını tanımlayan 3 model mevcuttur; a) Hapten ve Prohapten modeli: Hapten yapıdaki ilaç molekülleri (örn betalaktamlar, PPI), vücutta girdikten sonra ekstra- ve intra-selüler vücut proteinlerine kovalent olarak bağlanırlar. Prohapten ilaçlar (örn SMX) ise vücutta biyotransformasyon süreçlerinden geçtikten sonra oluşan reaktif metabolitleri aracılığıyla proteinlere bağlanırlar. Bu süreçler sonunda yeni antijen (hapten-protein kompleksi) yapıları oluşur ve HLA molekülleriyle T hücrelere sunulur T hücre reseptörü (TCR) aracılığıyla önce duyarlanma ve sonra efektör immün cevabı başlatabilirler. Bu, klasik olarak protein antijene karşı immün cevap yolağıdır. Tek bir HLA ile ilişkili değildir. Hapten ve prohapten benzeri ilaçların ayırt edici özelliği, Gell ve Coombs sınıflamasındaki tüm özgül efektör yanıt türlerini (Tip 1-4) tetikleyebilme yetenekleridir. (5) b) İmmün reseptörlerle Farmakolojik Etkileşim: p-i Modeli: Bazı düşük molekül ağırlıklı ilaçların, daha önce karşılaşma olmadığı halde, duyarlanma evresi oluşmadan T hücre yanıtı oluşturması bu modelle açıklanmaktadır (4). Bu modelde ilaç antijenine karşı klasik bir adaptif immün yanıt (ag işleme ve sunum) söz konusu değildir, bu mekanizmayı kullanan ilaçlar (örn. Karbamazepin, SMX) antijen sunucu hücre ile T hücre arasındaki aralıktaki TCR molekülüyle [p-i TCR] veya HLA molekülüyle [p-i HLA] reverzibl ve nonkovalent bağlar ile direkt farmakolojik etkileşime girer. Bu şekilde hem naive hem hafıza hücreleri uyarmabilir ve immün aktivasyona yol açar. Tek bir HLA ilişkili reaksiyonlar görülebilir.

c) Değişmiş peptid repertuar modeli: Sadece abacavir için gösterilmiştir. Bu ilaç spesifik olarak HLA-B*57:01 peptid bağlama oluşuna non-kovalent bağlanıp yapıyı ve sunulan self peptid repertuarını değiştirir. Bu şekilde poliklonal CD8+ T hücre aktivasyonu yapar (6).

Düşük MA olan ilaçların aksine makromolekül yapısına sahip ilaçlar (örn. Biyolojikler, aşılar, peptidler, kan ürünleri) multivalan immünojenik yapıya sahip olup direkt olarak antijen sunucu hücrede işlenip MHC içinde TCR a sunulur.(7) Biyolojikler için tanımlanan beş tip istenmeyen reaksiyon alt grupları (alpha, beta, gamma, delta, ve epsilon) içindeki beta tip reaksiyonlar bu şekilde ADR na yol açarlar (8).

İlaça karşı tolerans mı yoksa aşırı duyarlılık reaksiyonu mu gelişecek?

Bir ilaç vücuda girdikten sonra oluşabilecek durumlar şunlardır: a)İlaç antijeni immün sistem tarafından görünmez (Ignorance), b) İmmün sistem antijeni görür ancak yanıt verilmez (Unresponsiveness/Anerji), c) Sessiz immünite(IgG ab) gelişir, veya d) Semptomatik aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişir (9). Aynı ilacı kullanan pek çok kişide haptenezasyon, reaktif metabolitler, geniş TCR repertuarı ve bazı kritik HLA molekülleri varlığı gösterilmesine rağmen insanların çoğunda dominant cevap yanıtsızlık veya tolerans durumudur(10). Buna karşılık, ADR gelişimi çok çeşitli faktörlerin etkisi altında, genellikle idyosenkrazik olarak ortaya çıkan beklenmedik bir durumdur (9). Bu faktörler arasında ilacın farmakokimyasal ve sitotoksik özellikleri , ilacın protein yapılarına bağlanma biçimi(kovalent/nonkovalent), ilaç metabolizmasındaki değişiklikler, ortamdaki enfeksiyonlar, tehlike sinyalleri ve doğal bağışıklığın aktivasyon durumu, ilaç peptidleriyle çapraz reaksiyon verebilecek virüs-spesifik memory T hücre havuzların varlığı(heterolog immünite), vücuttaki regülatör sistemlerin(Regülatör T hücreler, immün kontrol(checkpoint) inhibitör sistemleri) sağlıklı olup olmadığı sayılabilir (9, 10). İlaçlara karşı olağan cevap olan toleransın kırılıp ADR gelişmesi son yıllarda üzerinde en çok çalışılan konulardan biridir.

İmmünolojinin temel dogmalarından biri; adaptif immün yanıtın başlatılması için doğal bağışıklık(DB) yanıtının ön gerekliliğidir. İlaçlara bağlı adaptif tip ADR gelişiminde de DB sisteminin önemli bir yere sahip olduğu, ilaç kullanan kişilerin önemli bir kısmında hafif düzeyde bir DB yanıtı olduğu ancak çoğunda bunun adaptif immün yanıtla sonlanmadan düzeldiği öne sürülmektedir.(11,12) Reaktif ilaç metabolitleri veya ilaç-protein kompleksleri hücre stresi, hasarı veya ölümüne yol açarak hücrelerden tehlike(danger) sinyali özelliğine sahip bazı moleküllerin (damage/danger- associated molecular patterns=DAMPs) salınımı yoluyla doğal bağışıklık hücrelerini uyarabilir (12). Eşlik eden viral veya bakteriyel enfeksiyonlar sırasında salınan patojen ilişkili paternler(pathogen-associated molecular patterns =PAMPs, viral RNA, LPS) de dokuda DB uyarımı yapan diğer tehlike molekülleridir. Bu moleküller doku alanına DB hücreleri göçü ve sitokin salınımını uyarır (11). Tehlike sinyalleriyle inflammatuar DB yanıtı arasındaki köprülerden biri de inflammatuar aktivasyonudur (13). İnflammatuomlar esas olarak myeloid hücrelerde bulunmakla beraber keratinosit gibi bazı doku hücrelerinde de bulunan sitoplazmik tehlike detektörlerdir. Doğal bağışıklık hücrelerinin Toll-like reseptörler aracılığıyla DAMPs veya PAMPs ile bağlanması hücre içinde inflammatuar aktivasyonuna neden olur, bunun sonucunda da caspase-1 proteazı etkisiyle pronflammatuar bazı sitokinler (IL-1 β ve IL18) aktive olup salınır. Ayrıca, bir DAMP gibi davranan high mobility group box 1 (HMGB1) proteini salınımı ve caspase aracılı inflammatuar programlı hücre ölümü (pyroptosis) de gerçekleşir. Tüm bunların ortak sonucu dokuda giderek artan bir inflammatuar kısır döngüdür (13). Son yıllarda, pek çok inflammatuar hastalıkta olduğu gibi istenmeyen ilaç reaksiyonlarında da inflammatuomların rolü giderek ilgi toplamaktadır(14). Trinitrochlorobenzen (TNCB), radyokontrast madde, clozapin, abacavir ve

bazı kemoterapötiklerle gelişen ADR da inflammasom aktivasyonu olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (13, 15-17).

Adaptif immün sistemde aktif bir efektör immün yanıtla immün cevapsızlık arasında bir denge söz konusudur. Antijen sunucu hücreler tarafından MHC içinde T hücrelere ilaç-peptid molekülünün sunumu ve aralarındaki etkileşim adaptif yanıt için ilk şart olup 1.sinyali oluşturur ama bu yeterli değildir. Nötral bir ortam varlığında antijen sunucu dendritik hücreler immatür olup, regülatör T hücreler ve immün modülatör sitokinleri de uyararak tolerojenik ortamı devam ettirir (18). Antijen sunucu hücre ve T hücre arasında aktivasyon durumunu kontrol eden ko-stimulatuar ve ko-inhibitör reseptörler ve ligandları (immün check point proteinleri= ICP) bulunur . Bunlar TCR sinyalizasyonunun fonksiyonel sonucunu belirleyen çok önemli bir role sahiptir. Bunların içinde programmed cell death-1[PD1] ve ligandı [PD-L1] ve cytotoxic T lymphocyte associated protein 4 (CTLA4) ve ligandı (CD80/86) koinhibitör moleküller olarak bilinir . Bunların arasındaki etkileşim T hücre aktivasyonunu inhibe ederken bir yandan da regülatör T hücreleri aktive ederek tolerojenik cevapta rol alır (10,18,19). Bunların inhibe olması durumunda ise kontrolsüz bir T hücre aktivasyonu gelişir.

Buna karşılık, doku ortamında tehlike sinyallerinin (DAMP, PAMP) varlığı, inflammasom aktivasyonu da içeren DB yanıtını uyararak proinflammatuar sitokinlerin salınımına ve antijen sunucu hücre matürasyonuna yol açar (13). Bunların sonucunda kostimulatuar reseptörler ve ligandlarının (CD28-CD80/86 ve CD40L-CD40) ekspresyonunun artışı ve karşılıklı etkileşimiyle etkin T hücre uyarımı için gerekli şart olan “2. Sinyal” oluşur ve T hücre aktivasyonu gelişir. 2. sinyalin yokluğu tolerans ile sonuçlanır (10,11,18) . Memory T hücre uyarımında kostimulasyon daha az önemli olabilir ama yine de rol alır. P-i yolağında ise T hücre aktivasyon gelişmesi için kostimülasyona gerek yoktur(9,10,19). Sonuçta, regülasyon/inhibisyon ve aktivasyon/stimülasyon dengesinin bozulması, ilaca karşı genellikle beklenen tolerans yanıtını ADR yönüne çevirir(10,18,20).

Son yıllarda ilaç ADR gelişiminde regülatör sistemlerin önemine dair çalışmalar yürütülmektedir (19-21). İn vitro çalışmalar ve hayvan deneyleri ICP inhibitör proteinlerinin (PD1-PDL1 ve CTLA4- CD80/86) delesyon veya inhibisyonunun T hücrelerin ilaç ile duyarlanmasını ve HSR artırdığını ortaya koymuştur (23-25). Hayvan modellerinde Treg lerin ilaca toleransı sağlayan primer mekanizma olduğu , bazı insan çalışmalarında ise DRESS de T reg lerde hastalık seyri içinde artış olduğu tespit edilmiştir (26-28). Bu çalışmalar henüz kısıtlı sayıda olmakla birlikte ilaç ADR gelişimi sürecine dair bilgilerimiz giderek artmaktadır.

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında efektör cevap

Yukarda anlatılan mekanizmalarla naïve T hücre aktivasyonu olduktan sonra immün deviasyon ve klonal ekspansiyon gelişir ve Gell-Coombs sınıflamasındaki Tip 1, 2, 3, 4 efektör mekanizmalar aracılığıyla klinik reaksiyon tabloları karşımıza çıkar (1,4). Hapten/prohapten ilaçlar her 4 tip reaksiyona yol açabilirken, p-i ve değişmiş peptid repertuarı mekanizmalarında sadece T hücre aracılı tip 4 reaksiyonlar görülür. Makromoleküler ilaçlar ise genellikle humoral immün yanıt(IgE,M,G) yol açmakla beraber daha nadiren hücrel yanıt ortaya çıkabilir.Burada duyarlanma evresinden efektör evreye geçiş konusunda vurgulanması gereken önemli bir nokta şudur; T hücreler duyarlanma sürecindeyken devam eden ilaç maruziyeti sonrası paralize olmazlar ve ilaç miktarı, reaktif T hücrelerin sayısı ve dokuya migrasyonu belli bir düzeye ulaşınca efektör yanıt, yani ADR gelişir.IgE aracılı reaksiyonlarda ise duyarlanma sürecindeyken devam eden ilaç maruziyeti ilaca karşı geçici ve selektif bir mast hücre yanıtı durumuna neden olur ve alınmaya devam edilen ardışık dozlar ADR na yol açmaz. IgE aracılı mast hücre degranülasyonu ve ADR ancak ilaçsız bir süre geçirildikten sonra veya önemli bir doz azaltması yapıldıktan sonra tekrar ilaçla karşılaşınca gelişir.

Sonuç olarak, ilaç ADR ları çok sayıda faktörün etkisi altında ve genellikle beklenmedik olarak gelişen kompleks immün aracılı reaksiyonlardır. Bunların gelişimi hakkındaki bilgilerin artması ilaç geliştirme süreçleri için çok önemlidir. Ayrıca, ilaç ADR tanı ve tedavisine yönelik girişimlerin artışına hem de immün sistemin klasik olmayan irrasyonel yanıtlarını daha iyi anlamamıza neden olacaktır.

Kaynaklar:

1. Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019, 74:1457-1471.
2. McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Udem BJ, Kulka M, Dong X. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature*. 2015, 519:237-241.
3. Tan LL, Lee MP, Goh SH, Lim HH, Goh A, Chong KW. Cytokine release syndrome - a unique entity of Augmentin hypersensitivity reaction. *Asia Pac Allergy*. 2022 Jan 25;12(1):e9. doi: 10.5415/apallergy.2022.12.e9.
4. Pichler WJ, Adam J, Watkins S, Wuillemin N, Yun J, Yerly D. Drug Hypersensitivity: How Drugs Stimulate T Cells via Pharmacological Interaction with Immune Receptors. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015, 168:13-24
5. Faulkner L, Meng X, Park BK, Naisbitt DJ. The importance of hapten-protein complex formation in the development of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014, 14:293-300
6. Ostrov DA, Grant BJ, Pompeu YA, et al. Drug hypersensitivity caused by alteration of the MHC-presented self-peptide repertoire. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Jun 19;109(25):9959-64.
7. Schnyder B, Brockow K. Pathogenesis of drug allergy--current concepts and recent insights. *Clin Exp Allergy*. 2015 Sep;45(9):1376-83. doi: 10.1111/cea.12591. PMID: 26172398.
8. Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy*. 2006;61:912-20.
9. Pichler WJ. The important role of non-covalent drug-protein interactions in drug hypersensitivity reactions. *Allergy*. 2022, 77:404-415
10. Thomson P, Hammond S, Naisbitt DJ. Pathology of drug hypersensitivity reactions and mechanisms of immune tolerance. *Clin Exp Allergy*. 2022, 52:1379-1390
11. Sernoskie SC, Jee A, Uetrecht JP. The Emerging Role of the Innate Immune Response in Idiosyncratic Drug Reactions. *Pharmacol Rev*. 2021 Jul;73(3):861-896.
12. Cho T, Uetrecht J. How Reactive Metabolites Induce an Immune Response That Sometimes Leads to an Idiosyncratic Drug Reaction. *Chem Res Toxicol*. 2017 Jan 17;30(1):295-314.
13. Wei S, Ma W, Zhang B, Li W. NLRP3 Inflammasome: A Promising Therapeutic Target for Drug-Induced Toxicity. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Apr 12;9:634607. doi: 10.3389/fcell.2021.634607. PMID: 33912556; PMCID: PMC8072389.
14. Lu HF, Zhou YC, Hu TY, Yang DH, Wang XJ, Luo DD, Qiu SQ, Cheng BH, Zeng XH. Unraveling the role of NLRP3 inflammasome in allergic inflammation: implications for novel therapies. *Front Immunol*. 2024 Jul 26;15:1435892. doi: 10.3389/fimmu.2024.1435892. PMID: 39131161; PMCID: PMC11310156.
15. Sernoskie SC, Lobach AR, Kato R, Jee A, Weston JK, Uetrecht J. Clozapine Induces an Acute Proinflammatory Response That Is Attenuated by Inhibition of Inflammasome Signaling: Implications for Idiosyncratic Drug-Induced Agranulocytosis. *Toxicol Sci*. 2022 Feb 28;186(1):70-82.

16. Toksoy A, Sennefelder H, Adam C, et al. Potent NLRP3 inflammasome activation by the HIV reverse transcriptase inhibitor abacavir. *J Biol Chem.* 2017; 292(7): 2805-2814.
17. Shekhar M, Iqbal O, Dharan A, El-Khateeb H, Jatavallabhula K, Bu P, Bouchard C. The Role of NLRP3 Inflammasome in the Pathogenesis of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *Med Res Arch.* 2024 Jan;12(1):10.18103/mra.v12i1.4939.
18. Naisbitt DJ, Olsson-Brown A, Gibson A, Meng X, Ogeese MO, Tailor A, Thomson P. Immune dysregulation increases the incidence of delayed-type drug hypersensitivity reactions. *Allergy.* 2020, 75:781-797.
19. Thomson P, Hammond S, Naisbitt DJ. Pathology of drug hypersensitivity reactions and mechanisms of immune tolerance. *Clin Exp Allergy.* 2022, 52:1379-1390
20. Elzagallaai AA, Rieder MJ. Pathophysiology of drug hypersensitivity. *Br J Clin Pharmacol.* 2024 Aug;90(8):1856-1868. doi: 10.1111/bcp.15645. Epub 2023 Jan 27. PMID: 36519187.
21. Kenison, J.E., Stevens, N.A. & Quintana, F.J. Therapeutic induction of antigen-specific immune tolerance. *Nat Rev Immunol* 2024; 24, 338–357.
22. Hsu Y-SO, Lu K-L, Fu Y, et al. The Roles of Immunoregulatory Networks in Severe Drug Hypersensitivity. *Front. Immunol.* 2021; 12:597761.
23. Grice S, Olsson-Brown A, Naisbitt DJ, Hammond S. Immunological Drug-Drug Interactions Affect the Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibitor Therapies. *Chem Res Toxicol.* 2024 Jul 15;37(7):1086-1103.
24. Hammond, S.; et al. Checkpoint Inhibition Reduces the Threshold for Drug-Specific T-Cell Priming and Increases the Incidence of Sulfasalazine Hypersensitivity. *Toxicol. Sci.* 2022, 186(1), 58–69.
25. Cho T, Wierk A, Gertsenstein M, Rodgers CE, Uetrecht J, Henderson JT. The development and characterization of a CRISPR/Cas9-mediated PD-1 functional knockout rat as a tool to study idiosyncratic drug reactions. *Toxicol Sci.* 2024 Mar 26;198(2):233-245. doi: 10.1093/toxsci/kfae003. PMID: 38230816; PMCID: PMC10964746.
26. Cardone M, Garcia K, Tilahun ME, et al. A transgenic mouse model for HLA-B*57:01-linked abacavir drug tolerance and reactivity. *J Clin Invest.* 2018;128(7):2819-2832.)
27. Sun L, Zhao Q, Ao S, Liu T, Wang Z, You J, Mi Z, Sun Y, Xue X, Ogeese MO, Gardner J, Meng X, Naisbitt DJ, Liu H, Zhang F. Feedback regulation of VISTA and Treg by TNF- α controls T cell responses in drug allergy. *Allergy.* 2025 May;80(5):1400-1416. doi: 10.1111/all.16393. Epub 2024 Nov 11. PMID: 39526799; PMCID: PMC12105067.
28. Hanafusa T, Azukizawa H, Matsumura S, Katayama I. The predominant drug-specific T-cell population may switch from cytotoxic T cells to regulatory T cells during the course of anticonvulsant-induced hypersensitivity. *J Dermatol Sci.* 2012;65(3):213-219.)

Primer İmmün Yetersizliklerde Tanı ve Tarama Testleri: Rehberimiz Ne Diyor? Hangi Testi Ne İçin Kullanalım?

Dr. Semra Demir

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

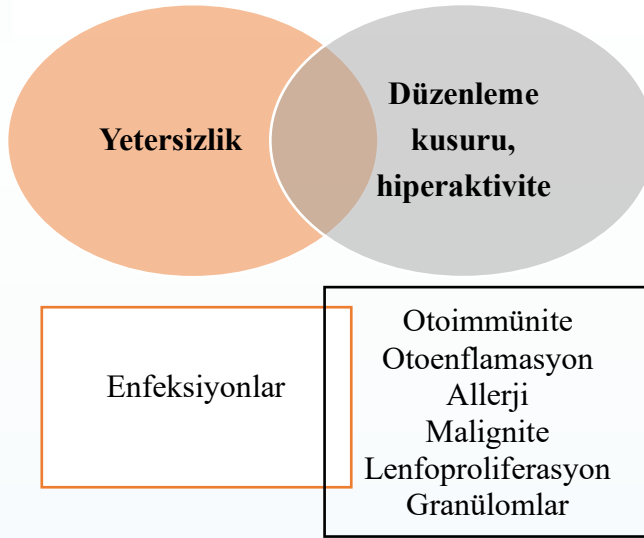
Giriş

İmmün sistemde görevli molekül ve/veya hücrelerin sayısal ya da fonksiyonel kusurlarına bağlı ortaya çıkan, immün sistemin doğuştan kusurları (Inborn errors of immunity- IEI) önceleri primer immün yetersizlikler (PİY) olarak bilinen hastalıklar oldukça heterojen ve komplekstir. 500 civarında tanımlanmış monogenik bozukluklar ve alttaki defektin saptanamadığı hastalıklardan oluşmaktadır. İki yılda bir Avrupa İmmunoloji Uzmanları Derneği (ESID) tarafından güncellenen bir sınıflamaya göre 10 ana gruba ayrılmaktadırlar (Tablo 1).

Tablo 1. İmmün sistemin doğuştan kusurlarının güncel sınıflaması (ana gruplar)

Grup no	Kategori
1	Hüresel ve humoral immüniteyi etkileyen immün yetersizlikler
2	Sendromik özellikleri olan veya ilişkili kombine immün yetersizlikler
3	Antikor eksikliği baskın primer immün yetersizlikler
4	İmmün disregülasyon hastalıkları
5	Fagositlerin sayı ya da fonksiyonlarındaki konjenital kusurlar
6	Doğal immünite kusurları
7	Otoenflamatuvar hastalıklar
8	Kompleman eksiklikleri
9	Kemik iliği yetersizlikleri
10	Fenokopiler

Görülme sıklığı coğrafyaya ve altta yatan hastalığa bağlı olarak 1/200 ile 1/10.000 arasında değişmektedir. Ancak çok daha nadir az sayıda kişide tanımlanmış hastalıklar da mevcuttur. IEI bozukluklarında immün sistemde gelişen yetersizlik ve/veya düzenleme kusuru ile ilişkili bulgular görülmektedir. En sık tekrarlayan enfeksiyonlar olmak üzere otoimmün ve otoenflamatuvar hastalıklar, lenfoproliferasyon, allerji ve malignite bu hastalarda görülebilen klinik tablolarıdır (Figür 1). Günümüzdeki en önemli sorunlardan biri tanının gecikmesidir. Hastalığın doğru tanınip uygun bir şekilde tedavi edilmemesi sekel gelişimi ve artmış mortalite riskini getirmektedir. Tanıda gecikmenin en önemli nedeni bu hastalıklara yönelik farkındalığın düşük olmasıdır. Bu nedenle tanıdaki en önemli basamak IEI hastalıklarının varlığından şüphelenmektir.



Figür 1: İmmün sistemin doğuştan kusurlarında görülen temel klinik özellikler

Hangi Hastada Primer İmmün Yetersizliklerden Şüphelenilmeli?

Özellikle tekrarlayan enfeksiyonlar, fırsatçı patojenler ile ya da beklenmedik yerleşim gösteren enfeksiyonlar mutlaka PİY açısından değerlendirilmelidir. Bu konuda çocukta ve erişkinde tanımlanmış uyarıcı bulgular bulunmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2: Çocuk ve erişkinlerde immün yetersizlik uyarıcı bulguları

Çocukta uyarıcı bulgular (JMF)	Erişkinde uyarıcı bulgular (JMF)	Erişkinde uyarıcı bulgular (ESİD)
- Yılda ≥ 4 otit - Yılda ≥ 2 sinüs enfeksiyonu ≥ 2 ay antibiyotik kullanımı - Yılda ≥ 2 pnömoni - Gelişme geriliği - Tekrarlayan cilt veya organ abseleri - Persistan oral moniliazis - IV tedavi gereksinimi $\geq$ derin doku enfeksiyonu, fırsatçı mikroorganizma enfeksiyonu - Aile öyküsü	- Yılda ≥ 2 otit - Yılda ≥ 2 sinüs enfeksiyonu (alerji yokluğunda) - Yılda >1 pnömoni - Kilo kaybına neden olan kronik ishal - Tekrarlayan cilt veya organ abseleri - Persistan cilt ya da mukozal fungal enfeksiyonlar - Tekrarlayan viral enfeksiyonlar - Tekrarlayan parenteral antibiyoterapi ile iyileşen enfeksiyonlar - Tbc dışı mikobakter enfeksiyonları - Aile öyküsü	- Bir yıl içinde antibiyotik kullanımı gerektiren 4 ya da daha fazla sinopulmoner enfeksiyon - Uzamış antibiyoterapi gerektiren enfeksiyonlar ≥ 2 şiddetli bakteriyel enfeksiyon - Üç yıl içinde kanıtlanmış ≥ 2 pnömoni - Nadir patojen ile ya da beklenmedik lokalizasyonlarda gelişen enfeksiyonlar - Aile öyküsü

Bu bulgular dışında, çoklu otoimmünite, Çoklu otoimmünite, ağır egzema, neonatal eritrodermi, lenfoproliferasyon, hemofagositoz, EBV ilişkili malignite, granülomlar, erken başlangıçlı kolit/İBH, ağır çoklu allerjiler, otoenflamasyon, persistan viral enfeksiyonlar, canlı aşılama sonrası sistemik enfeksiyon, KİT olmaksızın GvHD ve ailevi mikobakter enfeksiyonlarına yatkınlık durumlarında da immün yetersizlik araştırması yapılmalı.

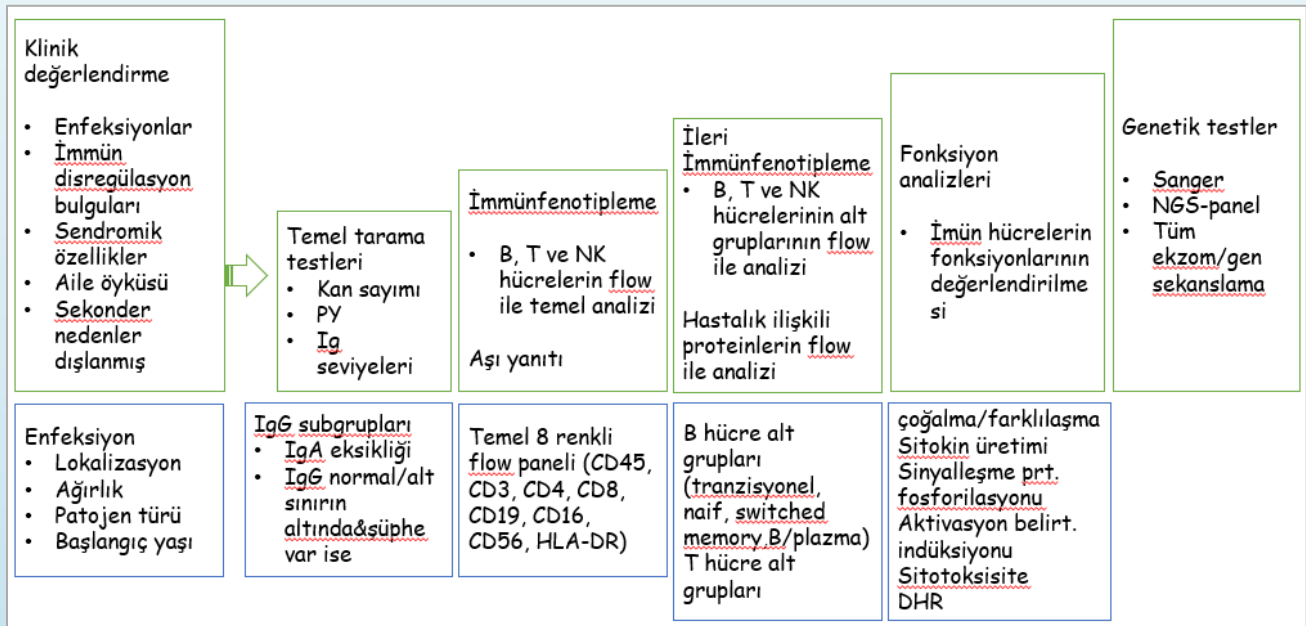
Hangi Hastada Hangi İmmün Yetersizlik Olabilir?

Bazı klinik özellikler spesifik immün yetersizlik gruplarını düşündürtebilir, altta yatan defekt ile ilgili öngörude bulunmasını sağlayabilir.

- Tekrarlayan sinopulmoner ve gastrointestinal enfeksiyonlar -ön planda antikor eksikliklerini işaret eder. Bu grupta özellikler streptokok, hemafilus, moraksella, neisserian menenjit, mikoplazma, enterovirüs ve giardia enfeksiyonları görülür.
- İlk altı ayda persistan ağır viral, bakteriyel, fungal ve mikobakter enfeksiyonları ve büyüme gelişme geriliği hücresel immün yetersizlikleri düşündürür.
- Tekrarlayan bakteriyel, fungal, fırsatçı ve mikobakteriyel enfeksiyonlar, tekrarlayan abse, sepsis, granülomlar ve gingivit fagositer yetersizlikleri düşündürür.
- Tekrarlayan menenjit, otoimmünite, vaskülit, protein kaybettiren enteropati kompleman yetersizliklerini işaret eder.

Laboratuvar Testlerinin Seçimi

İmmün yetersizlikten şüphelenilen hastada basamak yaklaşımı ile tanıya gidilmelidir (Figür 2). Tüm sistemlerin tutulabileceği bu hastalıklardan şüphelenilmesi durumunda öncelikle detaylı bir anamnez alınmalı fizik muayene titiz bir şekilde tepeden tırnağa yapılmalıdır. Klinik bulgular ışığında ön planda düşünülen alt gruba göre tetkikler planlanmalıdır.



Figür 2: Primer immün yetersizlik şüphesi olan hastada tanısal basamak yaklaşımı

Sonuç olarak, primer immün yetersizlikler nadir olsa da geç tanı konulup uygun şekilde tedavi edilmemesi durumunda morbidite ve mortalite riski artmaktadır. Dolayısıyla, PİY'den şüphelenmek ve o şüphenin ardından gitmek çok önemlidir. Tekrarlayan ve/veya ağır enfeksiyonlar, fırsatçı patojenler ile ya da beklenmedik lokalizasyonlarda gelişen enfeksiyonların varlığında, uzamış ve/veya parenteral antibiyoterapi gereksiniminde mutlaka PİY şüphesi ile hasta değerlendirilmelidir. Detaylı alınmış bir anamnez ve titizlikle yapılmış fizik muayene sonrasında klinik bulgular ışığında tanısal testler basamak yaklaşımı ile belirlenmelidir.

Kaynaklar

1. IJspeert H, Edwards ESJ, O'Hehir RE, Dalm VASH, van Zelm MC. Update on inborn errors of immunity. J Allergy Clin Immunol. 2025 Mar;155(3):740-751.
2. Jeffrey Modell Foundation, 10 PID warning signs.
3. Baris S, Abolhassani H, Massaad MJ, et al. The middle east and North africa diagnosis and management guidelines for inborn errors of immunity. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023;11(1):158:80.e11.
4. Karakoç Aydın E. 2024. Primer immün yetersizlikler tanı ve taramada kullanılan laboratuvar testleri ulusal rehberi. In: Günnur Deniz, Semra Demir.

Atopik Dermatit ve Besin Alerjisi: Kompleks İlişki

Dr. Serdar Al

İstanbul Medipol Üniversitesi, Medipol Acıbadem Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji

Atopik dermatit (AD), pediatrik yaş grubunda en sık görülen kronik inflamatuvar deri hastalığı olup epidermal bariyer bozukluğu, mikrobiyal disbiyoz ve belirgin tip 2 immün yanıt ile karakterizedir. Erken çocukluk döneminde başlayan AD, hem IgE hem non-IgE aracılı besin alerjileri (BA) ile yakın ilişki göstermektedir. Bu ilişki “dual alerjen maruziyeti hipotezi” ile açıklanmakta olup bozulmuş bariyer üzerinden dermal duyarlanmanın arttığı, oral maruziyetin ise toleransı desteklediği bilinmektedir.

Ülkemizde yapılan çok merkezli prospektif çalışmada (<24 ay, n=530), oral gıda yüklemesi ile doğrulanmış BA prevalansı %62,6 olarak saptanmıştır. IgE aracılı BA %28,1, non-IgE BA %22,4 ve karışık tip BA %12,1 oranında izlenmiştir. En sık görülen alerjenlerin inek sütü (%69,6) ve yumurta akı (%68,9) olması uluslararası literatür ile uyumludur. Ağır AD, yaşamın ilk 4 ayında başlayan hastalık ve dışkıda kan gibi gastrointestinal semptomların eşlik etmesi BA açısından güçlü prediktörlerdir.

AD’nin patofizyolojisinde filaggrin ve sıkı bağlantı proteinlerinde yapısal kusurlar, lipid azalması, tekrarlayan kaşıma travması ve Staphylococcus aureus virülans faktörleri önemli rol oynar. Artmış transepidermal su kaybı (TEWL), deri bariyerinden alerjen penetrasyonunu kolaylaştırır. Keratinositlerden salınan TSLP, IL-33 ve IL-25; dendritik hücre aktivasyonu ve Th2 polarizasyonunu tetikleyerek IgE yanıtını güçlendirir. Bu mekanizmalar AD’nin BA için biyolojik zemin oluşturduğunu göstermektedir.

Besin alerjisinin önlenmesine yönelik güçlü kanıtlar mevcuttur. LEAP, EAT ve PETIT çalışmalarında; yer fıstığı ve yumurtanın yaşamın 4–6. aylarında düzenli tanıtılmasının IgE-aracılı BA gelişimini anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir. Oral maruziyet tolerans gelişimini desteklerken, dermal maruziyetin duyarlanmayı artırdığı gözlenmiştir.

Tanısal yaklaşımda gereksiz testlerden kaçınılmalıdır. AD’de rutin besin testi önerilmemektedir; pozitif SPT veya spesifik IgE sonuçları duyarlanmayı gösterir ancak klinik alerji anlamına gelmez. Tanıda eliminasyon ve oral gıda yüklemesi (OFC) altın standarttır. Ayrıca, sebepsiz eliminasyonun olumsuz sonuçları olabilir. Eliminasyon sonrası yeniden maruziyet sırasında hastaların %19’unda yeni reaksiyon gelişmiş, bu reaksiyonların %30’u anafilaksi olarak bildirilmiştir.

Sonuç olarak AD–BA ilişkisi; bariyer defekti, tip 2 inflamasyon, mikrobiyal faktörler ve çevresel alerjen maruziyetinin kesiştiği kompleks bir süreci yansıtmaktadır. AD kontrolünün optimize edilmesi, gereksiz eliminasyonlardan kaçınılması, alerjenlerin uygun zamanda oral tanıtımı ve doğru tanısal yaklaşım hem AD’nin seyrini hem de besin alerjilerinin gelişimini olumlu etkilemektedir.

Yaşa gruplarına göre inhaler seçimi

Dr. Serkan Filiz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Astım ve KOAH tedavisinde piyasada çok çeşitli ilaç kombinasyonları ve inhaler cihazlar bulunmasına rağmen, tedavinin etkinliği ciddi risk altındadır. Zira astımlı hastaların çoğu inhalerlerini doğru kullanmamakta ve ne yazık ki, klinisyenlerin birçoğu da bu cihazların doğru kullanım ve öğretim tekniklerine tam olarak hakim değildir. Bu durum, yani yanlış inhaler tekniği, doğrudan kötü hastalık kontrolüne, atak alevlenmelerine yol açarken; aynı zamanda disfoni ve moniliasis gibi lokal yan etki riskini artırmaktadır. Bu kısır döngüyü kırmanın ve tedavi başarısını sağlamanın tek yolu, cihaz seçimi ve eğitimi, hasta memnuniyetini merkeze alan Bireyselleştirilmiş Tedavi yaklaşımıyla yönetmektir.

İnhalasyon tedavisindeki temel amaç, ilaç partiküllerinin solunum yoluyla akciğerin en uç noktalarına (periferine) etkili bir şekilde iletilmesidir. Bu tedavinin etkinliği, doğrudan doğruya ilacın akciğerlere giren miktarına ve bu ilacın hedef bölgelerde ne kadar dağıldığına bağlıdır. Hastanın tercihi, memnuniyeti, ilacın kullanım kolaylığı, taşınabilirliği ve tasarımı gibi faktörler, inhaler seçimini ve kullanımını doğrudan etkiler. Bu nedenle, hastaları inhaler seçme sürecine dahil etmek, tedaviyi kabullenme ve uyumu en üst düzeye çıkararak tedavi başarısını güçlendirir.

Astımda kullanılan inhaler cihazlar ile ilgili bilgiler Tablo 1'de ve yaş grubuna göre inhaler cihaz seçimi ile dikkat edilecek noktalar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo1. Astımda kullanılan inhaler cihazlar

Cihaz Türü	Avantajlar	Dezavantajlar
Ölçülü doz inhaler	Taşınabilir ve kompakt Görece ucuz Hızlı ve kolay kullanım Birçok ilaç formülasyonu mevcut	El-ağız koordinasyonu gerekir Ara parça kullanılmadığında orafarenkste birikim İtici gaz gerektirir, çevre kirliliği riski (ör. freonlar)

		Kullanmadan önce çalkalanmalı Bazılarında doz sayacı yoktur.
Kuru toz inhaler	Taşınabilir ve kompakt Nefesle etkileşir, el-ağız koordinasyonu gerekmez Birçok farklı ilaç formülasyonu mevcuttur Doz göstergesi mevcuttur.	Orta ila yüksek inspiratuar akış hızı (30 l/dk, güçlü nefes çekme) gereklidir. Bazı cihazlar tek dozluğundur. Küçük çocuklar için uygun değildir
Nebülizatör	Kullanımı kolay, acil durumlarda kullanılabilir Geniş ilaç yelpazesiyle kullanılabilir Ucuz ve erişilebilir El-ağız koordinasyonu gerekmez Her yaşta kullanılabilir	Taşınmaması zor Uzun inhalasyon süresi Mikrobiyal bulaş riski Bazı modeller pahalıdır
Yumuşak sis inhalatörü	Taşınabilir Düşük inspiratuar akımla kullanılabilir Daha az koordinasyon gereklidir Çok dozlu cihaz	Karmaşık üretim süreci Yüksek maliyet Tüm ilaçlar mevcut değildir.

Tablo 2. Yaş grubuna göre inhaler cihaz seçimi ve dikkat edilecek noktalar

Yaş grubu	Temel zorluklar	İlk Tercih Edilen Cihaz	Önemli Notlar
0-4 Yaş	Koordinasyon yok Düşük inspiratuar akım Kooperasyon güçlüğü	Ölçülü doz inhaler (ÖDİ) + maskeli ara parça	Nebulizatör, kooperasyon kurulamayan durumlarda veya akut atakta bir alternatif
4-7 Yaş	Koordinasyon gelişiyor İnspiratuar akım artıyor	Maske yerine ağızlıklı ara parça	Bazı KTİ' ler (düşük dirençli) bu yaşın sonlarına doğru denenebilir, ancak ÖDİ +ara parça altın standart
7-12 Yaş	Koordinasyon ve kooperasyon tam	Kuru toz inhaler (KTİ) veya ÖDİ (+/- Ara parça)	Hastanın tercihi ve tekniği değerlendirilmelidir
Ergen ve Yetişkin	Genellikle tüm cihazları kullanabilirler.	Hastanın Tercihi [(KTİ, ÖDİ, Yumuşak sis inhaleri (SMI)]	Seçim; hastanın yaşam tarzı, tercihi, maliyet ve cihazı doğru kullanabilme becerisine göre yapılır
İleri Yaş	Düşük inspiratuar akım (KOAİ nedeniyle) El-nefes koordinasyonunda bozulma Bilişsel zayıflık (karmaşık adımları unutma) Artrit gibi el gücünü azaltan durumlar	ÖDİ + ara parça veya SMI	KTİ' ler genellikle kötü bir seçimdir, çünkü çoğu yaşlı hasta yeterli inspiratuar akımı üretemez. Cihazın kullanım kolaylığı (örn. az basamaklı olması) kritik

Cihaz Türü	✓ Avantajlar	✗ Dezavantajlar
Ölçülü Doz İnhaler (MDI)	* Taşınabilir ve kompakt.	* El-ağız koordinasyonu gerektirir.
	* Nispeten ucuz.	* Ara parça kullanılmadığında orofarenkste (boğazda) birikim fazladır.
	* Hızlı ve kolay kullanım.	* İtici gaz gerektirir (çevre etkisi).
	* Birçok ilaç formülasyonu mevcuttur.	* Kullanmadan önce çalkalanmalıdır.
	* Bazılarında doz sayacı yoktur.	
Kuru Toz İnhaler (DPI)	* Taşınabilir ve kompakt.	* Orta ila yüksek inspiratuar akış hızı (30 L/dk, güçlü nefes çekme) gereklidir.
	* Nefesle etkileşir , el-ağız koordinasyonu gerektirmez.	* Bazı cihazlar tek dozluktur.
	* Birçok farklı ilaç formülasyonu mevcuttur.	* Küçük çocuklar için uygun değildir.
	* Doz göstergesi mevcuttur.	
Nebulizatör	* Kullanımı kolaydır, acil durumlarda kullanılabilir.	* Taşıması zor olabilir.

Cihaz Türü	✓ Avantajlar	✗ Dezavantajlar
	* Geniş ilaç yelpazesiyle kullanılabilir.	* Uzun inhalasyon süresi (5-15 dakika).
	* Ucuz ve erişilebilirdir.	* Mikrobiyal bulaş riski (temizlik ihmalinde).
	* El-ağız koordinasyonu gerektirmez.	* Bazı modeller pahalıdır.
	* Her yaşta kullanılabilir.	
Yumuşak Sis İnhalatörü (SMI)	* Taşınabilir.	* Karmaşık üretim süreci (daha yeni teknoloji).
	* Düşük inspiratuar akımla kullanılabilir.	* Yüksek maliyet.
	* Daha az koordinasyon gereklidir.	* Tüm ilaçlar mevcut değildir.
	* Çok dozlu cihazdır.	

Tekrarlayan Anafilaksiyi Öngörebilmek Mümkün mü?

Olgu Sunumları

Dr. Sevdâ Tüten Dal

Sancaktepe Prof. Dr. Şehit İlhan Varank EAH Çocuk İmmünolojisi ve Alerji

OLGU 1

Dokuz yaşındaki erkek hasta çoklu besin alerjisi ile takip edilmektedir. Hastada ilk olarak yedi aylıkken mercimek püresi tüketimi ile yaygın ürtiker ve solunum sıkıntısı geliştiği ve hastaya anafilaksi tanısıyla acil serviste tek doz adrenalin uygulandığı, takibinde deri prick testlerinde (DPT) mercimek ve yer fıstığının pozitif saptanarak diyetinden çıkarıldığı öğrenildi. Dokuz aylıkken nohutla cilt teması ile yanaklarında kızarıklık olduğu, bir yaşında nohut pişerken kokuya maruz kalma sonrası öksürük ve burun akıntısı geliştiği, anafilaksi tanısıyla acil serviste tek doz adrenalin uygulandığı ve diyetinden nohutun çıkarıldığı öğrenildi. İki yaşındayken bezelye içeren diyet içeceğini yanlışlıkla tükettikten sonra anafilaksi geçirdi ve tek doz adrenalin uygulandı. Prick to prick (PTP) testinde bezelye, nohut ve kuru fasulye pozitif saptandı ve tüm baklagillerin tüketiminden kaçınılması önerildi. Yedi yaşında yanlışlıkla yer fıstıklı cips tüketimi sonrası anafilaksi geçirdi ve tek doz adrenalin uygulandı. Hastanın özgeçmişinde bilinen başka bir hastalığı yok, babada alerjik rinit tanısı mevcut. Dört ay önce yapılan pediatrik alerji değerlendirmesinde PTP testlerinde ve serum spesifik IgE sonuçlarında yer fıstığı, mercimek, nohut, bezelye ve kuru fasulye pozitiflikleri devam etmektedir. Hastanın son iki yıldır anafilaksi öyküsü yok ve bütün baklagillerin tüketiminden sakınıyor.

OLGU 2

Üç yaşındaki kız hasta besin alerjisi ve egzama nedeniyle yönlendirildi. Öyküsünden beş aylıktan itibaren cildinde yaygın egzama olduğu, yedi aylıkken yumurta sarısı tüketimiyle anafilaksi geçirdiği ve acil serviste tek doz adrenalin uygulandığı, yumurta sarısı ve beyazının diyetinden çıkarıldığı, dokuz aylıkken yapılan pediatrik alerji değerlendirmesi sonrası diyetinden tavuk eti, susam, kuruyemiş ve süt ürünlerinin de çıkarıldığı öğrenildi. Atopik dermatit ve çoklu besin alerjisine ek olarak tekrarlayan pnömoni nedeniyle hastane yatışları olan hastanın pediatrik immünoloji değerlendirmesinde DOCK8 eksikliği tanısı aldığı ve hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) planı olduğu öğrenildi. Pediatrik alerji değerlendirmesinde yumurta sarısı ve beyazına pozitiflik mevcuttu, süt ürünleri diyeti açıldı. Hastaya 5/10 uyumlu anneden haploidentik kök hücre(kemik iliği) nakli yapıldı. Kök hücre infüzyonunun birinci saatinde hastada yaygın ürtiker, kaşıntı ve eritem gelişmesi üzerine infüzyon durdurularak antihistaminik ve steroid tedavileri verildi ve semptomlar birkaç saat içinde geriledi, sonrasında infüzyon tedavisi sorunsuz tamamlandı. HKHN sonrası 9. günde, 45 dakikalık aferez trombosit transfüzyonundan hemen sonra kaşıntı, yaygın ürtiker, göz kapağı anjiyoödem ve taşikardi (190 atım/dakika) gelişti. Anafilaksi tanısı ile hastaya intramüsküler adrenalin, sistemik steroid ve antihistaminik uygulandı. Beş dakika sonra, ses kısıklığı ve öksürük nedeniyle hastaya ikinci bir intramüsküler adrenalin uygulandı. Semptomların devam etmesi üzerine adrenalin infüzyonu başlandı ve izleminde solunum ve kardiyovasküler semptomları dakikalar içinde düzeldi. Transfüzyon ilişkili anafilaksi

değerlendirmesi açısından yapılan tetkiklerde olası nedenlerden selektif IgA eksikliği, haptogloblin eksikliği, lateks veya etilen oksit alerjisi ve sitokin salınım sendromu dışlandı. Donörün bağış gününde yumurta tükettiği öğrenildi ve kan ürünleri yoluyla pasif alerjen transferi olabileceği düşünüldü. Hastaya tekrar trombosit transfüzyonu yapılmadan önce donöre 24 saat yumurta eliminasyonu yapıldığında transfüzyonu sorunsuz şekilde tolere ettiği görüldü.

OLGU 3

On yedi yaşındaki kız hasta tekrarlayan anafilaksi atakları nedeniyle başvurdu. Hastanın iki yıl önce kızarıklık, kaşıntı, boğazda şişlik hissi, karıncalanma ve nefes darlığı şikayetleriyle acil servise başvurduğu ve acil serviste adrenalin uygulandığı öğrenildi. Hastanın son iki yılda haftada en az iki kez benzer şikayetler nedeniyle farklı acil servislere toplam 200’den fazla başvuru yaptığı, her başvuruda adrenalin uygulandığı ve dört farklı atakta çocuk yoğun bakım ünitesine yatırıldığı öğrenildi. Hastanın pediatrik alerji değerlendirmesinde gıda ve aeroalerjen deri testlerinin, serum total IgE düzeyinin, atakta ve bazal triptaz seviyelerinin ve moleküler alerji testi sonuçlarının normal olduğu; hidatik kist serolojisinin ve ağır metal taramasının negatif olduğu, 24 saatlik idrar katekolaminleri, C1 esteraz inhibitörü ve fonksiyonları ile tüm vücut görüntüleme tetkiklerinin normal olarak değerlendirildiği, gastrointestinal sistem biyopsilerinde mast hücre hastalığı veya malignite saptanmadığı ve C-KIT gen analizinde patolojik varyant tespit edilmediği, hastanın omalizumab, sistemik steroid, antihistaminik ve ketotifen uygulamalarına rağmen atak sıklığında gerileme olmadığı öğrenildi. Özgeçmişinde başka bir sağlık sorunu olmadığı büyükannesinin penisilin enjeksiyonuna bağlı anafilaksi nedeniyle kaybedildiği öğrenildi. Hasta yeniden değerlendirme amaçlı hastaneye yatırılarak izlendiğinde ataklarda nefes darlığı, çarpıntı, boğazda şişlik hissi ve baş dönmesi gibi semptomların olduğu, vital bulgulara taşikardi dışında belirgin bir bozukluk olmadığı, bazal triptaz düzeyine göre atak sonrası uygun zamanda ölçülen triptaz seviyelerinin normal olduğu gözlemlendi. Bunun üzerine hasta psikiyatrik değerlendirmeye yönlendirildi. Psikiyatrik değerlendirmede kişilik yapısıyla ilişkili kaygı ve stres faktörleri olması nedeniyle somatoform bozukluk tanısı aldı. Fluoksetin tedavisi ve bireysel psikoterapi sonrası hastanın anafilaksi olarak tanımlanan atakları giderek azaldı ve son iki yıldır herhangi bir atağı olmadı.

Tartışma

Tekrarlayan anafilaksi heterojen bir klinik spektrum gösterebilir. Alerjen bilindiğinde tekrarlayan maruziyet daha kolay öngörülebilir, önlem almak ve erken adrenalin uygulamak mümkün olabilir. İdiopatik olgularda ise tetikleyici belirsiz, klinik değişken, laboratuvar normal, öngörü zor olabilir. Tekrarlayan olgularda ayrıntılı bir klinik öykü alınmalı, atak günlüğü tutulması teşvik edilmeli, gizli alerjenlere maruziyeti azaltmak için etiket okuma alışkanlığı kazandırılmalıdır. Tetikleyici bulunamayan ataklarda olası çapraz reaksiyonlar değerlendirilmeli, gereken durumlarda moleküler alerji testleri yapılmalıdır. Tekrarlayan olgularda mast hücre aktivasyon bozuklukları mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Tetikleyici saptanamayan tedaviye yanıtızsız olgularda psikiyatrik değerlendirme düşünülmelidir.

Primer İmmün Yetmezliklerde Romatoloji Açısından Uyarıcı Bulgular

Dr. Sümeyra Alan Yalım

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

PID ve Romatolojik Prezantasyonlar:

Inborn Errors of Immunity (IEI), tek bir germline mutasyonla başlayan, ancak bağışıklık sisteminin çoklu bileşenlerini etkileyen geniş bir hastalık grubudur. Geleneksel olarak enfeksiyonlarla ilişkilendirilseler de, güncel veriler IEI'nin yalnızca “enfeksiyon hastalığı” olmadığını göstermektedir. Hastaların yaklaşık %20–25'i enfeksiyon olmadan, yalnızca otoimmünite, otoinflamasyon, lenfoproliferasyon veya atopi ile başvurabilmektedir. Bu nedenle romatoloji, IEI hastalarının ilk görüldüğü kliniklerden biri hâline gelmiştir.

IEI'de bağışıklık sisteminin üç ana işlevi bozulabilir:

- 1) Savunma bozukluğu: sık, ağır veya fırsatçı enfeksiyonlar, kronik viral enfeksiyonlar ve malignite riski.
- 2) Immune surveillance bozukluğu: hasarlı hücre temizliği ve inflamasyon kontrolünün yetersizliği; otoinflamasyon ve maligniteye eğilim.
- 3) Tolerans kaybı: otoimmün hastalıklar, doku infiltrasyonu, granulom, lenfoproliferasyon ve enteropati.

Bu üçlü bozulma, IEI hastalarında klasik romatolojik hastalıklara benzeyen fakat farklı patogenezlere sahip tabloya yol açar. Örneğin IEI hastalarında görülen otoimmün hastalıkların yaş veya cinsiyet paterni yoktur; organ spesifik olmayabilir ve sıklıkla multisistem seyir gösterir. Otoimmün sitopeniler (AIHA, ITP, Evans), endokrinopatiler (Hashimoto, Addison, DM1), enteropati/kolit, otoimmün hepatit ve RA-benzeri veya SLE-benzeri tablolar IEI'de en sık karşılaşılan fenotiplerdir. Enfeksiyon olmadan ortaya çıkabilen bu bulgular, romatolog için kritik uyarı işaretleridir.

Otoimmünitenin gelişimi IEI'de iki ana patogeneze modeline dayanır:

- Otoantikor aracılı hasar (ör. CVID'de otoimmün sitopeniler),
- Hücresel otoimmünite / otoinflamasyon (ör. CTLA-4/LRBA defektlerinde T-reg eksikliği ve aşırı T-hücre aktivasyonu).

Bu süreçlere eşlik eden temel mekanizmalar arasında merkezi tolerans bozukluğu (AIRE, RAG), periferik tolerans eksikliği (FOXP3, CTLA-4, LRBA, STAT3 GOF), mTOR/PI3K sinyal artışı (APDS), B hücre seçim bozukluğu (CVID, XLA) ve apoptotik hücre temizliği defektleri (C1q/C2/C4 eksiklikleri) yer alır. Her bir mekanizma, kendine özgü romatolojik fenotipler doğurur. Örneğin AIRE defektleri multisistem otoimmüniteye, CTLA4/LRBA eksiklikleri enteropati + sitopeni + artrit, APDS ise vaskülit + lenfoproliferasyona yol açabilir.

IEI'nin güncel IUIS sınıflamasında özellikle romatolojik hastalıklarla en çok kesişen kategoriler şunlardır:

- Immune dysregulation IEI'ler (CTLA-4, LRBA, STAT1/3 GOF, APDS),
- Antikor üretim bozuklukları (özellikle CVID),
- Autoinflammatory hastalıklar,
- CID ve CID with associated features,
- Kompleman eksiklikleri (SLE-benzeri tablo için en tipik gruplardan).

Son yıllarda IEI hastalarında otoimmün hastalık riskinin toplumdan çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir:

- AIHA → 120 kat,
- IBD → 80 kat,
- Artrit → 40 kat artmış risk.

Bu nedenle romatoloji pratiğinde görülen erken yaşta başlayan, çoklu organ tutulumlu, tedaviye dirençli, seronegatif veya atipik seyirli otoimmün hastalıklar mutlaka IEI açısından değerlendirilmelidir.

Klinik açıdan en önemli uyarı işaretleri şunlardır:

- Seronegatif ve tedaviye dirençli artrit ile birlikte sitopeni veya lenfoproliferasyon görülmesi,
- Genç yaşta açıklanamayan vaskülit, livedo, dijital iskemi, stroke benzeri bulgular,
- Eşlik eden enteropati + artrit + sitopeni kombinasyonu,
- GLILD benzeri granulomatoz akciğer hastalığı ile birlikte otoimmün bulgular,
- Hastalık tablosunun klasik romatolojik paternlerle uyumsuz olması.

Bu bulguların erken fark edilmesi, hastanın yalnızca romatolojik tedavisinin değil, aynı zamanda genetik tanı, immünolojik değerlendirme ve gerektiğinde hedefe yönelik tedaviler açısından yol göstericidir. Bazı IEI'lerde biyolojik tedaviler (anti-TNF, anti-IL-6, JAK inhibitörleri) enfeksiyon riskini artırabilir veya altta yatan genetik defekti kötüleştirebilir. Bu nedenle IEI olasılığı dışlanmadan immünsüpresyon başlanması potansiyel risk taşır.

Sonuç olarak IEI, romatolojik hastalıkların patogenezi ve klinik seyri açısından önemli bir “monogenik pencere” sunar. Romatolog, özellikle atipik otoimmünite paternlerini doğru okuduğunda IEI tanısının zamanında konulması mümkündür.

DNA Barkodlama: Aerobiolojide Polen Ve Spor Tanımlamada Yeni Bir Dönem

Dr. Şenol Alan^{1,2}

¹ Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Aerobioloji Uygulama ve Araştırma Merkezi

² Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Biyoloji Bölümü

Özet

Aerobiolojik çalışmalarda atmosferik polen ve sporların tespiti ve sayımı, geleneksel olarak morfolojik temelli mikroskopik analize dayanmaktadır. Ancak bu yöntem, yüksek düzeyde taksonomik uzmanlık gerektirmesi, zaman alıcı olması ve morfolojik olarak benzer taksonların (örn. Poaceae familyası) ayırımında düşük çözünürlük sunması gibi önemli kısıtlamalara sahiptir. Bu güçlükler yanıt olarak, son yıllarda DNA barkodlama gibi moleküler yöntemler, daha yüksek çözünürlüklü ve otomasyona yatkın alternatifler olarak öne çıkmaktadır.

DNA barkodlama, taksonomik tanımlama için korunmuş gen bölgelerini (bitkiler için plastid kaynaklı *rbcL* ve *matK*; mantarlar ve bitkiler için nükleer ribozomal ITS) hedefler. Başlangıçta kalitatif analiz için kullanılan bu yaklaşımın kantitatif aerobiolojiye (yani, atmosferdeki parçacık konsantrasyonunu belirlemeye) uygulanması ise çeşitli metodolojik zorluklar barındırmaktadır.

Kantitatif ölçümlemedeki temel zorluklardan biri, kullanılan gen bölgesinin kopya sayısı değişkenliğidir (CNV). Özellikle *rbcL* gibi plastid genlerinin kullanımı, hücre başına düşen plastid sayısındaki biyolojik varyasyon nedeniyle, gen kopya sayısının polen konsantrasyonuna doğrudan dönüştürülmesini zorlaştırmaktadır. Nükleer kaynaklı genler (örn. ITS) daha stabil bir genomik temsile sahip olsalar da, düşük kopya sayıları atmosferde az bulunan taksonların tespit hassasiyetini (detection limit) düşürebilmektedir.

Ayrıca, mikroskopik sayım birimi (örn. 1 spor) ile moleküler birim (DNA kopya sayısı) arasındaki uyumsuzluk, kantitatif doğruluğu etkileyen bir diğer kritik faktördür. Örneğin, *Alternaria* gibi çok septalı (multi-septate) sporlar mikroskopta tek bir birim olarak sayılırken, her bir septanın ayrı bir genom içermesi nedeniyle moleküler analizde (örn. qPCR) orantısız olarak yüksek bir sinyal üretebilirler.

Son yıllarda, bu zorlukların üstesinden gelmek amacıyla, evrensel primerler ve yüksek çıktılı sekanslama (NGS) kullanan DNA metabarkodlama yaklaşımları geliştirilmektedir. Bu yöntem, bir hava örneğindeki tüm biyoaerosol içeriğinin aynı anda hem kalitatif (tür tespiti) hem de yarı-kantitatif (okuma sayısına dayalı) analizine olanak tanır. Ancak metabarkodlama da yavaş analiz süresi, yüksek maliyet ve referans DNA kütüphanelerinin eksikliği gibi kısıtlamalara tabidir.

Sonuç olarak, DNA barkodlama ve metabarkodlama, aerobiolojiye yüksek taksonomik çözünürlük potansiyeli sunsa da, kantitatif doğruluk ve standartizasyon konusunda önemli zorluklarla karşı karşıyadır. Bu moleküler yöntemlerin, lazer-optik teknolojiler gibi gelişen diğer hızlı analiz sistemleriyle rekabet edebilmesi için daha hızlı, düşük maliyetli ve kantitatif olarak daha güvenilir hale getirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Aerobioloji, DNA barkodlama, DNA metabarkodlama, PZR

Keywords: Aerobiology, DNA barcoding, DNA metabarcoding, PCR

Premedikasyon; Ige Aracılı Olmayan Ani İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarını Önlemede Yararlı Mıdır? (Evet Yararlıdır)

Dr. Şule Büyük Yaytokgil

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

IgE aracılı olmayan erken tip ilaç alerjileri; mast hücrelerinin IgE antikorlarından bağımsız olarak uyarılması ile ortaya çıkan; hızla gelişen (genellikle ilaç alımından sonraki ilk 6 saat içinde) ve ciddi semptomlara yol açabilen reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlarda da IgE aracılı erken tip reaksiyonlara benzer şekilde; mast hücre ve bazofil aktivasyonu, mediatör salınımı ve inflamatuvar yanıtlar rol oynar. Klinik olarak ürtiker, anjiyoödem, hipotansiyon ve bronkospazm gibi erken tip bulgular görülür.

ABD’de her yıl 221.600 erken tip ilaç alerjisi bildirildiği ve bunun da %6 sınıfın anafilaksi olduğu bildirilmiştir. Anafilaksi reaksiyonlarının %10-20 sinin ise **IgE dışı** bir mekanizma ile ortaya çıktığı bildirilmiştir. Perioperatif anafilaksilerin % 40’ının, Vankomisin reaksiyonlarının %4-50 sinin, İyotlu kontrast madde reaksiyonlarının ise %30’unun **IgE aracılı** olmadığı bildirilmiştir.

IgE aracılı olmayan (Non-IgE) reaksiyonlar ile IgE aracılı reaksiyonlar arasında yönetimi etkileyebilecek bir takım farklılıklar bulunmaktadır. IgE aracılı reaksiyonlardan farklı olarak Non-IgE aracılı reaksiyonlar ilk maruziyette meydana gelebilir; reaksiyonlar tekrarlayıcı olmayabilir, doz bağımlı olup doz ayarlaması ve premedikasyon ile kontrol altına alınabilir. Fakat Non-IgE aracılı reaksiyonları klinik olarak veya allergolojik testler ile (deri testleri, sIgE testleri gibi), biyomarkerlar ile ayırmak her zaman mümkün olmayabilir. Ancak ilaç kısıtlamaları, alternatif ilaçların belirlenmesi ve doğru yönetim için ayırım yapmak önemli olup; her hasta bireysel olarak değerlendirilmeli ve kişiselleştirilmiş yaklaşım uygulanmalıdır.

Bazı ilaçlar ile Non-IgE tipi reaksiyonların görülme sıklığı daha yüksek olarak bildirilmiştir. Nöromusküler bloke edici ajanlar, vankomisin, florokinolonlar, opioidler, biyolojik ajanlar, monoklonal antikorlar, taksanlar gibi bazı kemoterapatikler bu grup ilaçlardan bazılarıdır. Rehberlerde bu ilaç grupları ile ortaya çıkan Non-IgE tip reaksiyonlarının bazılarının premedikasyon ile önlenilebileceği veya şiddetinin azaltılabileceği bildirilmiş olup uygulanması tavsiye edilmiştir.

Alerjen İmmünoterapi Ürünleri ve Özellikleri

Dr. Şule Büyük Yayıtkıl

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Alerjen immünoterapisi (AİT), IgE aracılı alerjik hastalıkların doğal seyri üzerinde değişiklik yapabilen ve rehberler tarafından önerilen hastalık-modifiye edici bir tedavi yöntemidir. Alerjen ekstreleri immünoterapi için kullanılan; polenler, inhalenler (ev tozu akarı gibi), hayvan epidermisleri, küf, böcekler gibi çeşitli organik kaynaklardan elde edilen alerjenleri içeren steril preparatlardır. Günümüzde alerjen ekstreleri; **aköz ekstraktlar, depo preparatlar, peptid bazlı ürünler** ve çeşitli **adjuvanlarla zenginleştirilmiş** formülasyonlar şeklinde geniş bir teknoloji yelpazesine sahiptir. Klinik etkinlik ve güvenlik profili, kullanılan ürün tipinin biyokimyasal stabilitesi, immünojenik özellikleri ve farmakokinetik davranışları ile yakından ilişkilidir.

Aköz ekstraktlar, klasik immünoterapi ürünlerinin temelini oluşturur. Bu ürünler genellikle gliserol veya salin içinde stabil hale getirilmiş tam alerjen karışımlarıdır. Hızlı biyoyararlanıma sahip olmaları nedeniyle özellikle doz titrasyon fazında avantaj sağlar; ancak en büyük dezavantajları enzimatik degradasyona yatkın olmaları ve sık uygulama gerektirmeleridir. Buna karşın depo preparatlar, alüminyum hidroksit veya L-tyrosin gibi taşıyıcılarla adsorbe edilerek daha yavaş salınım gösterir. Bu özellik hem enjeksiyon sıklığını azaltır hem de sistemik reaksiyon riskini düşürür; böylece hasta uyumunu artırır.

Ekstraktlar, alerjen kaynaklarından doğal yöntemlerle elde edilen tam protein karışımlarını içerir ve geniş epitop çeşitliliği sayesinde tolerans gelişimini destekler. Ancak standardizasyon zorlukları, lotlar arası değişkenlik ve klinik etkiyi öngörme güçlüğü önemli sınırlılıklardır. Bu noktada peptid temelli immünoterapiler öne çıkmaktadır. Alerjenin yalnızca T-hücre epitoplarını içeren kısa peptid sekansları, IgE'ye çapraz bağlanmadıkları için anafilaksi riskini azaltır. Aynı zamanda yüksek dozlarda güvenle uygulanabilmeleri, hızlı tolerojenik yanıt elde edilmesine olanak tanımaktadır.

Sonuç olarak, AİT'de kullanılan ürün çeşitliliği klinisyene hastanın fenotipi, duyarlılık profili ve güvenlik ihtiyaçlarına göre kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri oluşturma olanağı sunmaktadır. Gelişen biyoteknolojik yaklaşımlar, immünoterapinin etkinliğini artırırken uygulama yükünü azaltmayı ve daha öngörülebilir klinik sonuçlar elde etmeyi hedeflemektedir.

Alerjik Hastalıklarda Remisyon Kavramı Atopik dermatitte

Dr. Şükrü Çekiç

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji BD, Bursa

Atopik dermatit, alevlenme ve remisyon dönemleriyle seyreden kronik, inflamatuvar, kaşıntılı bir cilt hastalığıdır. Çocuklarda wn sık kronik inflamatuvar cilt hastalığı olup, hassas-kuru cilt, şiddetli kaşıntının eşlik ettiği lokalize veya yaygın egzamalı lezyonlar ile karakterizedir. Hastalığın yaklaşık %80'i infant veya çocukluk döneminde başlaöaktadır. Yaygınlığı ülkelere göre değişmekle birlikte çocuklarda %2,7-%20,1, yetişkinlerde %2,1 -%4,9 oranında bildirilmektedir. Hastalık heterojen kliniğe sahip olup yaşa, şiddete ve etnik kökene göre farklı fenotipleri barındırmaktadır. Atopik dermatite bağlı hastaların ve yakınlarının yaşam kalitesi bozulmakta ve hastalara doğrudan ve dolaylı önemli bir ekonomik yük getirmektedir.

Remisyon kelime olarak geri gönderme anlamı taşımaktadır. Tıpta ise genel olarak iyileşme, normale dönme durumlarını ifade etmek için kullanılmaktadır. Atopik dermatitte tanımlanmış standart bir remisyon kavramı bulunmamaktadır. Genel olarak bakıldığında atopik dermatitte iki temel remisyon kavramından bahsedilebilir bunlar; Klinik remisyon ve moleküler remisyonudur. Klinik remisyon: semptomların (kaşıntı, döküntü) olmaması + tedavi ihtiyacının azalması; moleküler remisyon: subklinik inflamasyonun (gözle görülmeyen inflamasyon) da kontrol altına alınması olarak kabul edilebilir.

Atopik dermatitte klinik remisyonu değerlendirmek için çeşitli skrolama sistemleri ve indeksler kullanılmaktadır. Bunlar; SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis), EASI (Eczema Area and Severity Index), vIGA (Doğrulanmış Araştırmacı Küresel Değerlendirmesi), SASSAD (Altı Alan, Altı Belirti Atopik Dermatit şiddet skoru), POEM (Hasta Odaklı Egzama Ölçümü), ADCT (Atopik Dermatit Kontrol Aracı), Kalite-yaşam ölçütleri olarak özetlenebilir. SCORAD etki alanı (extent), yoğunluk (intensity) ve subjektif semptomları (kaşıntı, uyku) içeren en yaygın kullanılan skrolama sistemlerinden biridir (Şekil 1). Skor puanlarına göre değerlendirildiğinde; Hafif formlar: vIGA = 2; EASI < 7 veya SCORAD < 25; Orta formlar: vIGA = 3; 7 < EASI < 21 veya 25 < SCORAD < 50; Şiddetli formlar: vIGA = 4; EASI > 21 veya SCORAD > 50 olarak değerlendirilir.

Atopik dermatitte klinik remisyon sağlansa da subklinik inflamasyon devam edebilir. Subklinik inflamasyonun kontrol altına alındığını göstermek için moleküler analizlere ihtiyaç duyulmaktadır. Moleküler remisyon için; histolojik ve moleküler analizlerle; epidermal hiperplazinin azaldığının, spongiözün kaybolduğunun, dermal inflamatuvar infiltrasyonun azaldığının, Th2 ve Th17/Th22 gen imzasının baskılandığının, epidermal bariyer genlerinin (FLG, LOR, IVL) normale yaklaştığının ve subklinik inflamasyonun azaldığının gösterilmesi gerekir.

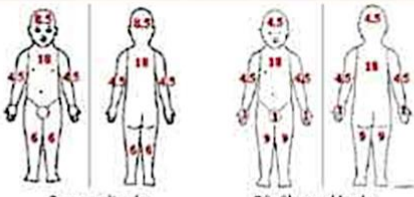
Sonuç olarak bakıldığında atopik dermatit için genel kabul görmüş tek bir remisyon kavramı bulunmamaktadır. Farklı fenotipleri ve endotipleri içiren bu hastalıkta remisyon değerlendirmesinin kişiye özel yapılması gerekmektedir. Moleküler analiz yöntemleri geliştikçe remisyon kavramının da daha objektif hale geleceği açıktır.

Şekil 1. SCORAD İndeksi

SCORAD: Atopik Dermatitin Ağırlığını Skorlama Endeksi

A. Yayılım (Yüzey alanına göre hesaplanır, toplam puan 100)

Skor:



2 yaşın altında Büyük çocuklarda

B. Yoğunluk

	Yok	Hafif (1)	Orta (2)	Ağır (3)	Skor:
Eritem (kızarıklık)	☐	☐	☐	☐	Skor:
Ödem / Şişlik / papül	☐	☐	☐	☐	
Sulanma /krutlanma	☐	☐	☐	☐	
Ekskoriasyon (kaşıntı izi)	☐	☐	☐	☐	
Likenifikasyon (kalınlaşma)	☐	☐	☐	☐	
Kuruma (ikiyöz)	☐	☐	☐	☐	

C. Subjektif semptomlar

Vizüel analog skala kullanılarak 0 – 10 üzerinden skorlama yapılır.
Son 6 günde hiç şikayet yok ise 0 puan, bugüne kadar en ağır düzeyde şikayet var ise 10 puan verilir.

Uykusuzluk 0 ————— 10 Skor:

Huzursuzluk 0 ————— 10

Toplam skor: $A/5 + 7B/2 + C$

Toplam Skor:

Değerlendirme 103 puan üzerinden yapılır
Hafif: < 25, Orta: 25-50, Ağır: >50

Kaynaklar;

1. Bieber T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. Nat Rev Drug Discov. 2022 Jan;21(1):21-40.
2. Al B, Holzschek N, Traidl S, Freimooser S, Roesner LM, Mießner H, Dittrich-Breiholz O, Reuter H, Werfel T, Seidel JA. Subclinical inflammation precedes atopic dermatitis relapses. J Allergy Clin Immunol. 2025 Nov;156(5):1234-1246.e9.
3. Tang TS, Bieber T, Williams HC. Are the concepts of induction of remission and treatment of subclinical inflammation in atopic dermatitis clinically useful? J Allergy Clin Immunol. 2014 Jun;133(6):1615-25.e1.
4. AAAAI/ACAAI JTF Atopic Dermatitis Guideline Panel; Chu DK, Schneider L, Asiniwasis RN, Boguniewicz M, De Benedetto A, Ellison K, et al . Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendations. Ann Allergy Asthma Immunol. 2024 Mar;132(3):274-312.
5. Ertam I, Su O, Alper S, Saricaoglu H, KARADAĞ AS, Demirsoy E et al. Türkiye atopik dermatit tanı ve tedavi kılavuzu-2018. Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereology 2018;52:6-23

Polen Biyolojisinde Ve Habitatında Değişiklikler, Yeni Ortaya Çıkan Alerjenler

Dr. Talip ÇETER

Kastamonu Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü

Polenler, Bitkiler aleminin tohumlu bitkiler üst şubesine ait bireylerin çiçeklerinin erkek organlarında oluşturulan ve üremeyi gerçekleştirmek üzere içerisinde erkek gametleri barındıran erkek gametofit bireydir. Polenler içerisinde yer alan gametleri korumak amacıyla oldukça sağlam bir duvar yapısı çevrilmiş, yüzeylerinde bazı açıklık ya da zayıf bölgelerin yanı sıra çeşitli protein ve enzimler yer almaktadır.

Bitkilerin nesillerinin devamı için erkek organlarda oluşan polen tanelerinin dışı organ üzerine taşınması gerekmektedir. Bu olay tozlaşma (Polinizasyon) olarak tanımlanmaktadır. Bitkilerin büyük çoğunluğunda tozlaşma için taşıyıcı bir vektöre ihtiyaç duyulmaktadır. Bu taşıyıcı vektör bazı bitkiler için su, bazıları için rüzgâr ve önemli çoğunluk için ise çeşitli hayvanlar olabilmektedir. Vektör olarak rüzgârı kullanan bitkilerin polenleri daha küçük ve bol miktarda üretildiğinden, diğer bitki polenlerine göre daha alerjiktir. Ayrıca bu bitkilerin gösterişli çiçekleri bulunmadığından çevremizde pek fazla dikkat çekmezler. Bu nedenle çiçeklenme dönemlerini de takip etmek oldukça zordur. Bunun yanı sıra, bazı böceklerle tozlaşan bitkilerde alerjiye neden olabilmektedir.

Atmosferde artan Karbondioksit miktarının neden olduğu sera etkisi ve küresel ısınma nedeniyle bitkilerin vejetasyon peryotlarındaki genişleme ve biyokütlelerindeki artışa bağlı olarak polinizasyon dönemlerinin uzayacağı ve polen üretme potansiyellerinin artacağı belirtilmektedir. Ayrıca çalışmalar küresel ısınmaya bağlı olarak birçok bitki türünün vejetasyon peryotlarında kaymaların ve uzamanın olduğunu göstermektedir. Küresel ısınma ve iklim değişimlerinin diğer bir etkisi ise bitki türlerinin popülasyonlarında kuzeye ve yüksek dağ katlarına doğru kaymaların oluşması ve istilacı türlerin yaygınlaşması olarak beklenmektedir.

Bütün bu veriler ışığında baktığımızda gelecekte atmosferde daha uzun bir süre polenlere maruz kalınabileceği, değişen atmosferik stres koşullarına bağlı olarak yeni alerjenlerle karşılaşılabilmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Polen, Alerjen, Polinizasyon, Alerji,

Cilt Biyopsisi Pratik Uygulamaları

(teknik, hazırlık, hasta onamı, sterilizasyon, uygulama, biyopsi sonrası
bakım, uygulama komplikasyonları, simülasyon tekniği ile eğitim)

Dr. Ümmühan Şeker

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tanım

Punch biyopsi, dermatopatolojik tanı amacıyla deriden silindirik bir doku örneği alınmasını sağlayan invaziv bir işlemdir. Bu yöntem, 2–8 mm çapındaki dairesel punch aleti kullanarak epidermis, dermis ve gerektiğinde subkutan dokuya kadar uzanan tam kat örneklerin elde edilmesini sağlar.

Punch biyopsi aletleri tek kullanımlık (disposable) veya çok kullanımlık (reusable) olarak üretilir. Polikliniklerde genellikle 3–4 mm tek kullanımlık aletler tercih edilir; hastane veya cerrahi ortamda çok kullanımlık aletler de kullanılmaktadır.

Ekipman

Steril olmayan hazırlık:

1. Steril olmayan tepsi ve eldivenler
2. 4×4 cm steril gazlı bez, antiseptik solüsyonla (Povidon-iyot, %70 izopropil alkol veya klorheksidin) ıslatılmış
3. Lokal anestezi (tercihen epinefrinli %2 lidokain, ör. Jetokain®) ve 30 gauge iğne ile doldurulmuş 1 mL'lik steril insülin enjektörü
4. Formalin kapları
5. Serum fizyolojik (gerektiğinde)
6. İşaretleme kalemi

Steril işlem alanı:

1. Steril örtü ve tepsi
2. Steril eldivenler (bazı hekimler anestezi uygulamasında steril olmayan eldiven tercih edebilir)
3. Steril gazlı bez
4. Punch biyopsi aleti: 2–3 mm (çocuk/hassas alan), 4–5 mm (erişkin)
5. Steril penset (yalnızca doku stabilizasyonu için)
6. Dikiş seti: 4-0, 5-0 veya 6-0 naylon/monofilament polipropilen
7. Steril makas (küçük)
8. Örneği kaldırmak için 21 gauge, 1¼ inçlik iğne veya atraumatik alet (penset yerine önerilen yöntem)
9. Bistüri (15 numara, opsiyonel)
10. Steril fenestreli örtü (opsiyonel)

Uygulama Öncesi

1. Minör cerrahi girişim öncesi gerekli donanım, temizlik ve ortam şartları eksiksiz sağlanmalıdır.
2. Hastanın genel sağlık durumu, alerji öyküsü, kullanılan ilaçlar (özellikle antikoagülanlar) ve biyopsi yapılacak bölge değerlendirilmelidir.
3. İşlem süreci, amaçları, olası riskler ve komplikasyonlar hastaya (ve çocuklarda ailesine) anlatılmalı; yazılı onam alınmalıdır.
4. Biyopsi yapılacak lezyon işlem öncesi fotoğraflanmalıdır.

Uygulama

1. Biyopsi alanının işaretlenmesi:

- Biyopsi yapılacak bölge seçilir ve kalemle işaretlenir. Bu bölge genellikle aktif olarak büyüyen lezyonun kenarındır.

2. Antisepsi ve hazırlık:

- Alan ve yaklaşık 5 cm çevresi antiseptik solüsyon ile silinir.

3. Lokal anestezi:

- %2 lidokain (gerektiğinde epinefrinli) uygulanır; distal bölgelerde epinefrin dikkatle kullanılmalıdır.
- Kanama riski yüksekse 7–15 dakika beklenir.

4. Punch boyutu seçimi:

- Lezyonun boyutu, klinik tanı ve dermal/subkutan tutulum vb. durumlar dikkate alınır.
 - Yüz ve küçük lezyonlar: 2–4 mm
 - Gövde ve ekstremiteler: 4–6 mm
 - Subkutan tutulum: ≥ 6 mm

5. Deri Gerginliği ve Biyopsi Hattının Planlanması:

- Biyopsi hattı, derinin doğal gerilimsiz yönleri olan RSTL (Relaxed Skin Tension Lines) doğrultusunda ve mümkün olduğunca bu yönlerle paralel planlanmalıdır.
- Bu yaklaşım yara gerilimini azaltır, dikiş hattındaki skarı minimize eder ve kozmetik sonucu iyileştirir. Örneğin, kolda bu çizgiler ekstremitenin uzun eksenine dik uzanır.
- RSTL yönü hatırlanmıyorsa, derinin doğal kırışıklık ve gerilimsiz hatları gözlemlenerek saptanabilir veya literatürde yaygın olarak yer alan şemalar/çizimlerden yararlanılabilir.

6. Punch Biyopsi Uygulaması ve Traksiyon Tekniği:

- Dominant olmayan elin başparmak ve işaret parmağı ile biyopsi alanı hafifçe gerdirilir; deriye, RSTL'ye dik olacak şekilde traksiyon uygulanır.
- Punch aleti dik yerleştirilir ve kontrollü dönme hareketi ile dermis-altı dokulara ilerletilir; direnç azalması tam kat örnek alındığını gösterir.

7. Örnek çıkarma:

- Silindirik doku örneği atraumatik teknikle çıkarılır; anestezi iğnesi ucu, doku çengeli veya benzeri nazik aletler kullanılır. Gerekirse makas ile dermis altından serbestleştirilir.
- Forsepssten doğrudan çekmekten kaçınılmalıdır.

8. Kapatma ve hemostaz:

1. Gerekirse yara 1–2 kesik dikişle kapatılır: yüzde 6-0 veya 7-0, gövde ve ekstremitelerde ise 4-0 veya 5-0 sütür materyali tercih edilir.
2. Dikiş uygulanmadığında veya kanama varsa hemostaz direkt basınç, emilebilir hemostatik sünger veya uygun kimyasal ajanlar kullanılarak sağlanmalıdır.

9. Yara örtüsü ve hasta bilgilendirmesi:

- Dikiş varsa yara üzerine saf vazelin veya antibiyotikli merhem uygulanır, gazlı bez ve bant ile kapatılır.
- Sekonder iyileşmeye bırakılan yaralarda önce hemostaz sağlanır, ardından merhem ve pansuman uygulanır.

- Hasta işlem sonrası bakım, pansuman değişimi ve olası komplikasyonlar konusunda bilgilendirilir.

10. Örnek sabitleme ve gönderim:

- Alınan doku %10 formol içinde etiketlenerek patolojiye gönderilir.

Postoperatif Değerlendirme ve Komplikasyonlar

1. İlk pansuman: Operasyon bölgesi 24–48 saat sonra açılır, nazıkçe yıkanır ve antibiyotikli pomad veya saf vazelin uygulanır.
2. Banyo ve yara koruması: İlk 24–48 saat yara su ile doğrudan temas ettirilmemelidir.
3. Günlük pansuman: Dikişler alınana kadar veya yara kapanana kadar günlük pansuman uygulanır.
4. Dikişlerin alınması ve destek:
 - Yüz: 5–7 gün
 - Gövde ve ekstremiteler: 10–14 gün
 - Dikişler alındıktan sonra yara gerekirse Steri-strip veya doku bantları ile desteklenebilir.
5. Olası komplikasyonlar: Kanama, enfeksiyon, damar/sinir hasarı, dikiş açılması, kötü skar, keloid veya hipertrofik skar, pigmentasyon bozuklukları.

Kaynaklar:

1. Yeh, S. W., & Davis, M. D. (2021). *Skin biopsy: indications, techniques, and complications*. Mayo Clinic Proceedings, 96(3), 712–728.
2. Habif, T. P. (2016). *Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy* (6th ed.). Elsevier.
3. Bologna, J. L., Schaffer, J. V., & Cerroni, L. (2018). *Dermatology* (4th ed.). Elsevier

Astımda çocuk hastaların erişkin takibine geçişi; zorluklar ve çözümler

Dr. Yakup Canitez

Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Çocuk Allerji BD, Çocuk Göğüs Hastalıkları BD

Astım çocukluk çağında en sık görülen ve erişkin yaşlarda devam edebilen kronik hastalıklardan birisidir. Çocukluk çağından erişkin yaşa geçiş döneminde, “kronik hastalıklarda geçiş dönemi tıbbi bakımı” kavramı genel olarak; kronik hastalığı veya engeli olan hastaların pediatrik bakım sisteminden yetişkin bakım sistemine geçiş dönemini içerir.

Astım gibi kronik hastalıklarda geçiş bakımı, kronik hastalığı hastaların pediatrik bakım sisteminden yetişkin bakım sistemine kadar yönetilmesinden oluşur. Ergenleri, hastalıklarını yönetmeye ve özerk genç yetişkinler haline gelmeye hazırlamayı ve hastalık yönetiminde herhangi bir boşluğu önlemeyi amaçlar. Başarılı olmak için geçiş bakımı, sağlık ekibi tarafından koordine edilen yeterli bir yönetimin ayrılmaz bir parçası olmalıdır. Ancak, geçiş dönemi mevcut uygulamada kritik öneme sahip olmaya devam etmekte olup, takipten çıkma ve kronik rahatsızlığı olan ergenlerin sağlıklarının kötüleşmesi riski taşımaktadır.

Astımlı çocuk hastaların önemli bir kısmında ergenlik döneminde astım semptomlarında iyileşme ve daha az ilaç ilaç kullanma ihtiyacı görülmektedir. Astımın mevcut fenotipi hastalığın devamında farklı süreçler ile ilişkili olabilir. Bu yaş döneminde genel olarak daha iyi bir tedavi yanıtını da yansıtabilen bu iyileşmiş prognoz, erkek cinsiyet ve daha hafif ve daha az alerjik hastalıkla ilişkilidir. Ancak, daha da önemlisi, semptomların klinik remisyonunun altta yatan patolojinin ortadan kalkmasıyla aynı olup olmadığı yeterince bilinmemektedir. Astımda, belirgin semptomlar olmasa bile hava yolu aşırı duyarlılığı ve hava yolu inflamasyonu devam edebilir. Ek olarak, özellikle kadınlarda ve bozulmuş akciğer fonksiyonu durumunda, yetişkinlikte yeni başlayan astım semptomları belirgin olabilir. Ancak, birçok hasta çocukluk semptomlarını yeterince hatırlamayabilir ve bu durum gerçek bir yeni hastalık başlangıcını değil, astım hastalarında görülebilen nüksü yansıtabilir.

Astımlı bireylerde hem nüksetme hem de yetişkinlikte başlayan astım semptomları, hava yolu aşırı duyarlılığına ek olarak alerjik hastalık ve allerjen duyarlılıkları ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, yetişkinlerde başlayan astım semptomları çocuklukta başlamış olabilir. Ek olarak, yetişkinlikte semptomların devam etmesi, nüksetmesi ve yeni başlayan semptomların tümü bazı durumlarda ergenlerde aktif sigara içimiyle ilişkili olabilir. Tam remisyon nadir görülse bile, çoğu çocukta erken yetişkinlik döneminde şiddetli astım tablosundan uzaklaşma durumu gözlenebilir, düşük sosyoekonomik durum, kalıcı şiddetli astım için bir risk faktörüdür. Çocukluk çağında başlayarak ergenlik ve/veya erişkin yaşta devam eden astımın seyri konusunda mevcut bilgiler günümüzde tam olarak yeterli olmayabilir. Astımda bu dönemsel ilişkiler ve altında yatan mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır ve gelecekteki astım araştırmaları bu nedenle hem pediatrik hem de yetişkin popülasyonlarda ve uzunlamasına çalışmalarda standartlaştırılmış yaklaşımları aynı şekilde içermelidir. Ayrıca, astımlı ergenlerin mevcut hastalıklarına eşlik edebilen diğer tıbbi durumları (alerjik rinit gibi ek alerjik hastalıkları, gastroözofageal reflü vd. tıbbi durumlar, egzersiz/sporla ilgili semptomları vd., ek problemler), mevcut ilaç tedavisi kullanım protokolleri, tedaviye uyum gibi önemli konu başlıkları dikkatle ele alınmalıdır.

Astımda özel sağlık bakımı ihtiyaçları olan ergen hastalar için (özellikle ağır astımlı olgular örneğinde olduğu gibi) geçişe aktif hazırlık, erken ergenlik döneminde başlamalıdır. Astımlı ergenlerin, ebeveynlerin, pediatrik sağlık hizmeti sağlayıcıları ve yetişkin sağlık hizmeti sağlayıcılarının da hazırlığa dahil edilmesi gerekmektedir. Hastaların geçişe hazır olup olmadıkları, doğrulanmış ölçüm araçları kullanılarak doğru ve düzenli olarak değerlendirilmelidir.

Astımlı ergenlerde geçiş dönemi tıbbi bakımı; hastanın gelişimsel aşamasına uygun olarak, bireyin süreci yeterince yönetilmediği takdirde karmaşık hale getirebilecek değişiklikleri dikkate alınarak, erken ergenlikten (13-14 yaş) geçişin planlanması ve programlanması zorunlu görünmektedir. Çocuk doktorları, ergeni ve aileyi yaklaştıran geçiş hakkında önceden bilgilendirmelidir. Bu bağlamda, sigara içme, olası uyuşturucu kullanımı ve ortaya çıkan ruh sağlığı sorunları gibi risk faktörleri de ihmal edilmemelidir. Diğer yandan, yetişkin bağımsızlık durumu ve terapi öz yönetimi ile ilgili düşük uyum, kontrol edilemeyen hastalığa ve daha fazla düşük yaşam kalitesine yol açabilir.

Bu nedenlerle, hem klinik hem de psikososyal geçiş zorluklarını desteklemek için çocuk ve erişkin alerji uzmanları veya çocuk ve erişkin göğüs hastalıkları uzmanları, ek olarak gerekli durumlarda psikologlar ve sosyal hizmet uzmanlarını entegre eden multidisipliner yaklaşımlarının gerekli olduğu görülmektedir.

Geçiş dönemi tıbbi bakımının planlanması amaçlı ilk randevunun, hem çocuk hem de yetişkin uzmanların hazır bulunduğu pediatri kliniğinde gerçekleştirilmesi uygun olacaktır. İlk geçiş randevusunda, yetişkin uzman genç hastaya tanıtılması ve hastanın mevcut tanı ve tedavisini içeren ayrıntılı bir tıbbi kayıt dosyasının teslim edilmesi gerekli olacaktır. Hastaların tanısı, tetkikleri, tedavi planları ve aile/sosyal geçmişlerine ilişkin bilgilerin sağlık hizmeti sağlayıcıları tarafından iletilmesi ve paylaşılması gerekmektedir.

Hem pediatrik hem de yetişkin hizmetleri için paydaşlar ve sağlık hizmeti sağlayıcıları için öncelik, astımlı tüm hastalar için kullanıcı dostu olması gereken standartlaştırılmış ve kanıta dayalı bir geçiş programı geliştirilmelidir. Yetişkin sağlık hizmeti sağlayıcılarının tıbbi bilgilerini ve iletişim becerilerini geliştirmek için eğitim programları da düzenlenmelidir. Sağlık hizmetleri sunucuları tarafından hastaların geçiş sonrası sonuçlarını izlemek için doğru bir izleme mekanizmasının kurulması gereklidir; bu, astım gibi kronik hastalıkları olan ergenler ve genç yetişkinler için geçiş dönemi tıbbi bakımını iyileştirecektir.

Sonuç olarak astımlı çocuk hastaların erişkin takibine geçişinde; geçiş dönemi, mevcut uygulamada kritik öneme sahip olmaya devam etmekte olup, astım gibi kronik rahatsızlığı olan ergenlerin takibinde uygun tedavi modalitelerinin sağlanmasında eksiklik ve astım kontrolü veya sağlıklarında bozulma riski taşımaktadır. Bu dönemde astımın tedavi yönetimi hakkında sağlık sisteminde yeterli organizasyona ve verilere ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

1. Atzert N, Gore, C, Knibb RC, Alviani C, Angier E, Blumchen K, et al. Improved Transition Management of Adolescents and Young Adults With Allergy and/or Asthma: An EAACI Task Force Report on a Follow-Up European Survey. *Allergy*. 2025;80: 1592-1612.
2. Roberts G, Vazquez-Ortiz M, Knibb R, et al. EAACI Guidelines on the effective transition of adolescents and young adults with allergy and asthma. *Allergy*. 2020; 75: 2734-2752.
3. Dorato A, Buonagura R, Borrelli M, Fontanella C, Corcione A, de Paulis A, et al. Transitioning adolescents and young adults with asthma: insights from a severe asthma series. *Explor Asthma Allergy*. 2025;3:100977.
4. Roberts G, Vazquez-Ortiz M, Knibb R, Khaleva E, Alviani C, Angier E, et al. EAACI Guidelines on the effective transition of adolescents and young adults with allergy and asthma. *Allergy*. 2020;75(11):2734-2752.
5. Lasseur M et al. Adult Follow-up of Children with Severe Asthma. *Eur Respir J* 2022;60: Suppl. 66, 1076.
6. Fuchs O, Bahmer T, Rabe KF, von Mutius E. Asthma transition from childhood into adulthood. *Lancet Respir Med* 2017;5:224-234.
7. Deschildre A, Abou-Taam R, Drummond D, et al. Update guidelines for management of asthmatic patients (from 12 years and older). Long version. *Rev Mal Respir* 2021; 7594: e1.
8. Dufrois C, Bourgoin-Heck M, Lambert N, et al. Maintenance of asthma control in adolescents with severe asthma after transitioning to a specialist adult centre: a French cohort experience. *J Asthma Allergy* 2022;15: 327-340.
9. Wang AL, Datta S, Weiss ST, et al. Remission of persistent childhood asthma: early predictors of adult outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 1752-1759.
10. Roberts G, Vazquez-Ortiz M, Knibb R, et al. EAACI Guidelines on the effective transition of adolescents and young adults with allergy and asthma. *Allergy* 2020;75: 2734-2752.
11. Taillé C, Wanin S, Cros P. Transition dans l'asthme: les clés de la réussite. [Transition in asthma: the keys to success]. *Lett Pneumol* 2021;6: 274-276.
12. Marani H, Fujioka J, Tabatabavakili S, et al. Systematic narrative review of pediatric-to-adult care transition models for youth with pediatric-onset chronic conditions. *Child Youth Serv Rev* 2020;118: 105415.

Ekstrem Isı Değişiklikleri ve Astım

Dr. Zeynep Çelebi Sözen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD
İmmünoloji ve Alerjik Hastalıklar BD

Dünyamız, var olduğu günden bu yana beş kayıtlı buzul çağına girmiştir. En sonuncusu olan Kuvarterner buzul çağı halen devam etmektedir. Buzul çağları ortalama yirmi adet glasial (buzul) ve interglasial (buzullar arası) dönem döngüsünden oluşur. Glasial dönemler ortalama 70–90 bin yıl sürerken, interglasial dönemler yaklaşık 10 bin yıl devam eder. Yaklaşık 11.700 yıl önce girdiğimiz mevcut interglasial dönemde, şimdiye kadar görülmemiş sıcaklık değerleri kaydedilmektedir. Bunun en önemli nedeni antropojenik aktiviteler ve buna bağlı artan sera gazları (CO₂, NO₂, CH₄)’dır. Sanayi öncesi döneme göre günümüzde küresel sıcaklık 1,1 °C artmış durumdadır. Önlem alınmazsa bu artışın 2030’da 1,5 °C’ye, 2050’de ise 2 °C’ye ulaşması beklenmektedir (1,2). Bu artış, ekosistemlerin istikrarsızlaşmasına ve insan sağlığının olumsuz etkilenmesine yol açmaktadır. Sonuçta da okyanuslar ısınmakta, buzullar erimekte, yağış paternleri değişmekte ve yangınlar, seller, kuraklık, toz fırtınaları, aşırı ısı değişimleri gibi ekstrem hava olayları giderek daha sık görülmektedir (1,2).

Hem aşırı soğuk hem de aşırı sıcak dönemler kronik solunum yolu hastalıkları ve astımı olan bireyler için ciddi risk oluşturur (3). Soğuk havanın mevsim normallerinin alt yüzde 5’lik dilimine (5.persentil) düşüp 2–3 günden uzun sürdüğü durumlarda “ekstrem soğuk”tan bahsedilir (4). Yapılan çalışmalar, kuru ve soğuk havanın solunmasının bronkokonstriksiyona yol açabildiğini ve alerjenlere/irritanlara karşı hassasiyeti artırdığını göstermiştir (5).

Sıcak hava etkisi daha fazla araştırılmıştır. Bir bölgedeki sıcaklığın mevsim normallerinin 95. persentilinin üzerinde 2–3 gün devam etmesi “sıcak dalgası” olarak tanımlanır (6). Nemle birleşen yüksek sıcaklık çok daha yıkıcı etkilere sahiptir. Sıcak dalgaları, geniş bölgelerde kuraklık ve orman yangınlarıyla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca özellikle soğuk iklime sahip bölgelerde yaşayanlar bu artışlara daha az uyum sağlayabildiği için mortalite ve morbidite oranları daha yüksektir (7). Ayrıca çocuklar, yaşlılar ve gebeler gibi hassas grupların sıcaklık değişimlerinden daha fazla etkilendiği bilinmektedir. 2003 yılı ağustos ayında Avrupa’da görülen sıcak hava dalgası, 12 ülkede 70.000’den fazla ölüme yol açmış; özellikle eşlik eden komorbiditeleri olan bireylerin (kalp hastalığı, hipertansiyon, obezite) ve yaşlıların daha fazla etkilendiği, ayrıca astım hastalarında hospitalizasyonların arttığı raporlanmıştır (8).

Antropojenik ısınmaya bağlı olarak sıcak mevsimlerde görülen sıcaklık ilişkili mortalite yükü, 43 ülkeyi içeren geniş bir çalışmada 1991–2018 yılları arasında %37 (GA: %20–76) olarak bildirilmiştir (9). New York’ta yürütülen bir başka çalışmada ise 1991–2004 yılları arasında sıcaklığın 29 °C’nin üzerine çıktığı her 1 °C artışta astım ilişkili mortalite riskinin 3,5 kat yükseldiği raporlanmıştır (10). Ayrıca 65 yaş üzerindeki bireyleri içeren bir meta-analizde, sıcak ve soğuk hava ilişkili solunum sistemi mortalitesinin kardiyovasküler ve serebrovasküler mortaliteye kıyasla çok daha yüksek olduğu; sırasıyla %3,6 (GA: 3,18–4,02) ve %2,9 (GA: 1,84–3,97) oranlarında arttığı bildirilmiştir (11).

Şehir merkezlerinde oluşan ısı adası etkisi nedeniyle sıcaklık, kırsal kesime göre 3–10 °C daha yüksek olabilir (1,12). Birleşmiş Milletler verilerine göre 2050 yılında dünya nüfusunun %68’inin şehirlerde yaşayacağı öngörülmekte olup, bu durum çok daha fazla insanın küresel ısınmanın ve ekstrem sıcaklıkların etkisine maruz kalacağı anlamına gelir (13).

Isı artışı solunum sistemini doğrudan ve dolaylı olarak etkiler (14,15). Dolaylı etkilerle ısı artışı nemi artırarak sel koşullarına zemin hazırlar; bu da küf, ev tozu akarları ve polen gibi alerjenlerin artmasına yol açar. Bu alerjenler solunum epiteli üzerinde hasar oluşturur. Diğer

yandan kuraklık koşulları orman yangınları, toz fırtınaları, partikül ve gaz kirleticilerin artışı ile sonuçlanır. Sonuçta hem astım hem de alerjik rinit sıklığı ve atak oranı artar. Doğrudan etkilerde ise ısı artışının hem hayvan hem de insan deneylerinde, epitel hücrelerinin gen ekspresyonunu değiştirdiği gösterilmiştir (16). Örneğin, kısa süre yüksek ısıya (70 °C, sauna koşulları) maruz kalan bireylerde bronş epitel hücrelerinde HSP70 ailesi artarken, NF-κB sinyali azalmakta ve p53 gen ekspresyonu yükselmektedir (17). Ancak daha düşük ısılara uzun süreli maruziyetlerde NF-κB aktivitesi artmakta, inflamasyon tetiklendiğini gösteren yayınlarda bulunmaktadır. 30 yetişkinin bronş epitel hücreleri, laboratuvarında 20 dakikalık farklı sıcaklıklara maruz bırakılmıştır. 20–45 °C arasında silya hareketleri 8–11 Hz hızla sürerken, 5 °C'nin altında tamamen durmuştur. 45 °C üzerinde ise protein denatürasyonu başlamış ve 50 °C'de silya hareketleri durmuş ve geri dönüşsüz hale gelmiştir (18). Benzer bir deneyde 37 °C ve 42 °C'de farklı sürelerle ısıya maruz kalan hücrelerde, 42 °C'de süre uzadıkça silya boyu kısalmış ve silyalı hücre sayısı azalmıştır. Ayrıca ısı değişikliklerinin mukus üretimi ve viskozitesi üzerinde olumsuz etkileri bulunmuştur. Isı artışı inflamatuvar yanıtı Th2 yönüne kaydırmaktadır. Farelerde yapılan deneylerde 23 °C ve 35 °C ortam sıcaklığına maruz bırakılan gruplarda, 35 °C'de Th1 hücreleri azalırken Th2 hücreleri artmıştır (19). İnsan ve hayvan modellerinde 39–40 °C'de IL-4 ve IL-13 artışı, IF-γ azalması gözlenmiş ve bu durum alerjik inflamasyonu desteklemiştir (20). Ayrıca ısı artışı TRPV iyon kanallarını aktive ederek refleks bronkokonstriksiyonu tetikler. Bir çalışmada, 6 astımlı ve 6 sağlıklı bireye 4 dakika boyunca oda ısısında veya 49 °C'de hava solutulmuştur. Sağlıklı bireylerde fark gözlenmezken, astımlı bireylerde sıcak hava solutulduğunda hava yolu direnci (Raw) artmış, FEV₁, FVC ve FEV₁/FVC oranları belirgin azalmıştır (21). Aynı bireylere sıcak hava solutulmadan 1,5 saat önce ipratropium verildiğinde bronkokonstriksiyon gelişmemiştir. Bu da TRPV kanallarının olaydaki rolünü destekler (21). TRPV kanalları astımlılarda sağlıklılara göre yaklaşık 5 kat fazla bulunur ve hastalık şiddeti arttıkça kanal sayısı da artar. Bu kanallar açıldığında kolinerjik aracılı öksürük ve bronkokonstriksiyon oluşur (22, 23). TRPV1-2 kanalları 42 °C ve üzerinde, TRPA1 kanalları ise 10 °C'de aktive olur; yani sıcakta ve soğukta farklı tipler devreye girer (24). Sıcaklık artışı ayrıca termoregülatuar sistemi etkileyerek tidal volüm (TV) ve solunum sayısını da artırır.

Sıcak hava solunmasının bir diğer etkisi ısı şok proteinlerinin (HSP70 ve HSP90) artmasıdır. HSP90, ısıya adaptasyonda görev alırken epitel hasarına da katkıda bulunur (25,26). HSP70 hücre içinde anti inflamatuvar etki gösterirken, hücre dışına salındığında proinflamatuvar etki yapar; IL-4 ve IL-13'ü artırarak Th2 inflamasyonunu güçlendirir, ayrıca IL-1, IL-6 ve TNF-α salınımını uyararak nötrofil birikimine neden olur (27). Tüm bu etkiler sonucunda ekstrem ısı artışları, solunum epiteli üzerinde hem direkt hem de dolaylı etkilerle astım ve alerjik rinitin artmasına ve alevlenmesine yol açmaktadır.

Sonuç olarak, astımı olan kişiler; aşırı sıcaklık, yüksek nemle beraber yüksek sıcaklık veya düşük nem ile düşük sıcaklık ve yüksek ozon seviyelerinin bir arada olduğu dönemlerde açık hava etkinliklerini sınırlamalı ve bu koşullara maruz kalmaktan kaçınmalıdır.

Kaynaklar:

1. Demain Jeffrey G. Climate change and the impact on respiratory and allergic disease: 2018. *Current allergy and asthma reports*, 2018;18(4): 22.
2. Pacheco Susan E., et al. Climate change and global issues in allergy and immunology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2021;148(6): 1366-1377.
3. Han, Azhu, et al. Asthma triggered by extreme temperatures: from epidemiological evidence to biological plausibility. *Environmental research*, 2023; 216: 114489.
4. Meng Chengzhen, et al. Effect of cold spells and their different definitions on mortality in Shenzhen, China. *Frontiers in public health*, 2022, 9: 817079.

5. Lam Holly Ching-yu, et al. The short-term association between asthma hospitalisations, ambient temperature, other meteorological factors and air pollutants in Hong Kong: a time-series study. *Thorax*, 2016, 71.12: 1097-1109.
6. Anderson, G. Brooke; BELL, Michelle L. Heat waves in the United States: mortality risk during heat waves and effect modification by heat wave characteristics in 43 US communities. *Environmental health perspectives*, 2011;119(2): 210-218.
7. Haines, Andy; Ebi, Kristie. The imperative for climate action to protect health. *New England journal of medicine*, 2019;380(3): 263-273.
8. Robine, Jean-Marie, et al. Death toll exceeded 70,000 in Europe during the summer of 2003. *Comptes Rendus. Biologies*, 2008, 331.2: 171-178.
9. Vicedo-Cabrera, Ana Maria, et al. The burden of heat-related mortality attributable to recent human-induced climate change. *Nature climate change*.2021;11(6): 492-500.
10. Lin, Shao, et al. Extreme high temperatures and hospital admissions for respiratory and cardiovascular diseases. *Epidemiology*. 2009;20(5): 738-746.
11. Bunker, Aditi, et al. Effects of air temperature on climate-sensitive mortality and morbidity outcomes in the elderly; a systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence. *EBioMedicine*.2016; 6: 258-268.
12. Cecchi, Lorenzo; D'amato, Gennaro; Annesi-Maesano, Isabella. External exposome and allergic respiratory and skin diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2018; 141(3): 846-857.
13. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Urbanization Prospects: The 2018 Revision. Highlights*. New York: United Nations; 2019. Available from: <https://population.un.org/wup/assets/WUP2018-Highlights.pdf>
14. Sozener, Z. Hoffmann, B. Time for Awareness: How does Global Warming Affect Respiratory Health, *Asthma Allergy Immunol* 2023;21:161-164
15. Sozener, Z. et al. Global warming and implications for epithelial barrier disruption and respiratory and dermatologic allergic diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2023; 152(5): 1033-1046.
16. Makrufardi, Firdian, et al. Extreme temperatures modulate gene expression in the airway epithelium of the lungs in mice and asthma patients. *Frontiers in Medicine*, 2025; 12: 1531154.
17. Bouchama, Abderrezak, et al. A model of exposure to extreme environmental heat uncovers the human transcriptome to heat stress. *Scientific reports*, 2017;7(1): 9429.
18. Clary-Meinesz C. F., et al. Temperature effect on the ciliary beat frequency of human nasal and tracheal ciliated cells. *Biology of the Cell*, 1992;76(3): 335-338.
19. M. Kosaka et al. (eds.), Changes in Immune Activities by Heat Stress. *Thermotherapy for Neoplasia, Inflammation, and Pain* Springer Japan 2001
20. Umar Danish, et al. Febrile temperature change modulates CD4 T cell differentiation via a TRPV channel-regulated Notch-dependent pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2020;117(36): 22357-22366.
21. Hayes JR, Don, et al. Bronchoconstriction triggered by breathing hot humid air in patients with asthma: role of cholinergic reflex. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012;185(11): 1190-1196.
22. Lee, Lu-Yuan et.al. Role of TRPV1 in inflammation-induced airway hypersensitivity Current Opinion in Pharmacology 2009; 9:243-249
23. Mc Garvey, Lorcan P., et al. Increased expression of bronchial epithelial transient receptor potential vanilloid 1 channels in patients with severe asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014;133(3): 704-712. e4.
24. Deng, Linjing, et al. High and low temperatures aggravate airway inflammation of asthma: evidence in a mouse model. *Environmental Pollution*, 2020;256: 113433.

25. YE, Cuiping, et al. The role of secreted Hsp90 α in HDM-induced asthmatic airway epithelial barrier dysfunction. *BMC Pulmonary Medicine*. 2019;19(1): 218.
26. Oliver Gibson et.al. Hsp72 and Hsp90 α mRNA transcription is characterised by large, sustained changes in core temperature during heat acclimation . *Cell Stress and Chaperones*. 2016;21:1021–1035
27. Marina Shevchenko et.al. The Role of Heat Shock Protein 70 kDa in Asthma *Journal of Asthma and Allergy*. 2020;13 757–772

Alerjik hastalıklarda yama testinin yeri: Kime? Ne zaman? Nasıl?

Dr. Zeynep Güleç Köksal

Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları

Yama testi (patch test), alerjik kontakt dermatitin tanısında altın standart olup, geç tip (Tip IV) aşırı duyarlılık reaksiyonlarını değerlendirmede tek güvenilir yöntemdir. Bu konuşma, yama testinin hangi hastalara uygulanacağı, hangi durumlarda ertelenmesi gerektiği, ve nasıl doğru şekilde uygulanacağı üzerine odaklanmaktadır.

Kime?

Yama testi aşağıdaki hasta gruplarında birinci basamak tanı aracıdır:

- Kronik veya tekrarlayan egzaması olanlar
- Temasla kötüleşen, tedaviye rağmen yanıt vermeyen dermatitler
- Bölgesel dermatit (yüz, el, ayak, boyun bölgesi)
- Mesleki dermatit şüphesi (kuaför, sağlık çalışanı, temizlik işi, metal/kimyasal maruziyeti)
- Metal implant sonrası gelişen döküntüler
- Topikal ilaç, kozmetik, tekstil, ayakkabı, diş materyali vb. ürünlere bağlı reaksiyon şüphesi

Ne Zaman?

Testin doğru zamanda yapılması tanısal doğruluğu artırır:

- Aktif, yaygın veya şiddetli dermatit varlığında yama testi yapılmamalıdır; yapılırsa “kızgın sırt sendromu” (angry back syndrome) nedeniyle yanlış pozitiflik riski artar.
- Test bölgesine topikal steroidler 7 gün, sistemik immünsüpresifler en az 7 gün, dupilumab/tralokinumab 14 gün öncesinde kesilmelidir.
- Güneş veya UV tedavisi sonrası en az 2–4 hafta, aşırı bronzlaşmış ciltte 6 hafta beklenmelidir.
- Antihistaminiklerin kesilmesine gerek yoktur.
- Gebelik ve emzirmede test çoğunlukla ertelemeye yönelik yaklaşım tercih edilir.

Nasıl?

- Alerjenler, standart patch test odacıkları (Finn Chamber, IQ Chamber vb.) ile üst sırt bölgesine uygulanır.
- Odacıklar 48 saat oklüzyon altında bırakılır.
- Okuma 48. ve 72. saatlerde yapılır; gerekirse 96. saatte tekrar değerlendirilir.
- Gereken hastalarda ek seriler (kuaför, kozmetik, metal, ilaç, gıda, tekstil) uygulanır.

Sonuç:

Yama testi; uygun hasta seçimi, doğru zamanlama, standardize uygulama ve okuma yöntemleriyle uygulandığında hem tanı hem de yönetim açısından kritik bir değere sahiptir.

Kaynaklar:

1. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing: recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 2015;73(4):195-221.
2. Wilkinson SM, Gonçalo M, Aerts O, et al. The European baseline series and recommended additions: 2023. *Contact Dermatitis*. 2023;88(2):87-92.
3. Uter W, Wilkinson SM, Aerts O, et al. Patch test results with the European Baseline Series, 2019/20: joint European results of the ESSCA and the EBS working groups of the ESCD, and the GEIDAC. *Contact Dermatitis*. 2022;87(4):343-355.
4. de Waard-van der Spek FB, Darsow U, Mortz CG, et al. EAACI Position Paper for practical patch testing in allergic contact dermatitis in children. *Pediatr Allergy*
5. John SM, Bonertz A, Zimmer J, et al. Severely compromised supply of patch test allergens in Europe hampers adequate diagnosis of occupational and non-occupational contact allergy. A European Society of Contact Dermatitis (ESCD), European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) task forces 'Contact Dermatitis' and 'Occupational Skin Disease' position paper. *Contact Dermatitis*. 2024;91(2):91-103.

KARŞIT GÖRÜŞ: Hayatın ilk yıllarında evcil hayvan maruziyeti: Düşman mı?

Dr. Zeynep Güleç Köksal

Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları

Çocukluk çağında astım, alerjik rinit ve atopik dermatit prevalansının tüm dünyada artması, çevresel risk faktörlerinin erken dönemdeki etkisini yeniden değerlendirmeyi zorunlu kılmıştır. Erken yaşamda evcil hayvan maruziyeti uzun süredir tartışılan bir konu olmakla birlikte, koruyucu etki hipotezini destekleyen çalışmaların karşısında, alerjik hastalık riskini artıran veya koruyucu etkinin yetersiz kaldığını gösteren güçlü kanıtlar da mevcuttur. Bu oturumun amacı, evcil hayvan maruziyetinin özellikle yaşamın ilk iki yılında alerjik hastalıklar açısından tehdit oluşturabileceğini vurgulayan epidemiyolojik ve genetik kanıtları sunmak ve literatürdeki koruyucu görüşü metodolojik açıdan sorgulamaktır.

Sunumda erken yaşam evcil hayvan maruziyetini inceleyen kohort, kesitsel ve çok merkezli epidemiyolojik çalışmalar ele alınacaktır. Koruyucu etki bildiren bazı çalışmalarda gözlenen sonuçların, özellikle yüksek riskli ailelerin alerji endişesiyle evcil hayvan edinmekten kaçınması sonucu oluşan “pet-avoidance bias” nedeniyle çarpıtılmış olabileceği değerlendirilecektir. Bu seçim yanlılığı dikkate alınmadığında, hayvan maruziyetinin koruyucu etkisi olduğuna dair yorumların abartılı olabileceği tartışılacaktır. Kedi maruziyetinin doğrudan risk oluşturduğuna dair veriler dikkat çekicidir. İtalya’da gerçekleştirilen geniş ölçekli SIDRIA-2 çalışması, yaşamın ilk yılında kedi maruziyetinin 7 yaşındaki çocuklarda mevcut hırıltı, astım ve rinokonjonktivit açısından bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir. Ayrıca erken Fel d 1 maruziyetinin duyarlılığa ve kalıcı hırıltıya yol açabileceği çeşitli kohortlarda bildirilmiştir.

Genetik yatkınlıkla etkileşim gösteren risk artışları daha da çarpıcıdır. Ailede alerji öyküsü bulunması durumunda erken köpek maruziyetinin alerjik hastalık riskini artırdığı (OR 1.43) gösterilmiştir. Filaggrin (FLG) mutasyonu taşıyan bebeklerde doğumdaki kedi maruziyetinin egzama riskini 11 kata kadar yükselttiği bildirilmiştir. Köpek alerjenine duyarlanmış atopik egzamalı çocuklarda ise köpek sahipliği ile egzama riskinde 2.4 kat artış gözlenmiştir.

Uluslararası ISAAC Faz 3 analizleri de mevcut kedi ve köpek sahipliğinin astım, rinokonjonktivitis ve egzama ile global ölçekte pozitif ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Sonuç:

Evcil hayvan sahipliği, çocukluk çağı alerjik hastalıkları için evrensel bir koruma sağlamamaktadır. Özellikle kedi maruziyeti ve alerjik yatkınlığı olan bireylerde risk belirgindir. Alerjen düzeylerinin yüksek olduğu kapalı ortam koşullarında evcil hayvanlar alerjik hastalık gelişimi için önemli bir çevresel kaynak olmaya devam etmektedir. Bu nedenle, alerjik ailelerde evcil hayvan ediniminden kaçınma davranışı, birincil önleme açısından temkinli ve rasyonel bir yaklaşım olarak değerlendirilmelidir.

Kaynaklar:

1. Simoni M, Lombardi E, Berti G, et al. Early exposure to cats, dogs and environmental tobacco smoke and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in Italian children. SIDRIA-2 Study. Int J Hyg Environ Health. 2010;213(5):384–391.
2. Lodge CJ, Allen KJ, Lowe AJ, et al. Perinatal cat and dog exposure and the risk of asthma and allergy in the urban environment: A systematic review. Clin Dev Immunol. 2012;2012:176484.
3. Lowe AJ, Henderson AJ, Custovic A, et al. Filaggrin mutations, early-life cat ownership and the risk of childhood eczema. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(4):1012–1015.e2.
4. Lynch SV, Wood RA, Boushey H, et al. Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(3):593–601.
5. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phase Three. Lancet. 2006;368(9537):733–743.
6. Ji X, Yao Y, Zheng P, Hao C. The relationship of domestic pet ownership with the risk of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. Front Pediatr. 2022;10:953330.
7. Miao Y, Liu Y, Huang R, et al. Children's allergic sensitization to pets: The role of air pollution. Atmosphere. 2025;16:833.

SOLUNUM FONKSİYON TESTİ, BRONŞ PROVOKASYON TESTİ, PEF METRE

Dr. Zeynep Şengül Emeksiz
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

SOLUNUM FONKSİYON TESTİ

Solunum fonksiyon testleri (SFT) solunum sisteminin değerlendirilmesinde kullanılan uygulaması kolay, non-invaziv, standartları belirlenmiş objektif bir yöntemdir. Spirometri, en yaygın kullanılan solunum fonksiyon testidir.

Kullanım Alanları

- Bir hastalığın yada ilacın akciğer fonksiyonu üzerindeki etkisini ölçmeyi
- Fonksiyon bozukluğunun tipini belirlemeyi (obstrüktif / restriktif / miks)
- Obstrüksiyonun yerini belirlemeyi (küçük-büyük hava yolu)
- Okstrüksiyonun sabit-değişken, intratorasik-ekstratorasik ayırt etmeyi
- Hava yolu aşırı duyarlılığını değerlendirmeyi
- Hastalığın seyrini veya terapötik müdahalelerin sonucunu izlemeyi
- Ameliyat öncesi riski değerlendirmeyi
- Birçok akciğer rahatsızlığı için prognozu belirlemeyi

Spirometri Endikasyonları

Tanıda;

- Solunum sistemi hastalıklarının tanısı, ayırıcı tanısı ve ağırlık/prognozun belirlenmesi
- Akciğer hastalığı riski taşıyan bireyleri taramak
- Preoperatif riski değerlendirmek

İzlemede;

- Tedavi edici müdahaleye yanıtı değerlendirmek
- Hastalığın seyrini izlemek
- Alevlenme-iyileşme açısından izlem
- Meslek ve çevresel faktörlerin akciğer sağlığı üzerine etkilerini değerlendirmek
- İlaçların olumsuz etkilerinin saptanması (Amiodoron, Bleomisin)

Diğer Kullanım Alanları

- İş görmezlik veya maluliyet değerlendirilmesi
- Epidemiyolojik ve klinik araştırmalar
- Riskli mesleklerde işe alım öncesi ve akciğer sağlığı takibi
- Riskli fiziksel aktivitelere başlamadan önce sağlık durumunu değerlendirmek

Rölatif Kontrendikasyonlar

Miyokard iş yükü artışı veya kan basıncında değişikliklerle ilgili nedenler

- 1 hafta içinde akut miyokard enfarktüsü
- Sistemik hipotansiyon veya ağır hipertansiyon
- Ciddi atriyal / ventriküler aritmi
- Kompanse olmayan kalp yetmezliği
- Kontrolsüz pulmoner hipertansiyon
- Akut kor pulmonale

- Klinik olarak stabil olmayan pulmoner emboli
- Zorlu ekspirasyon/ öksürük ilişkili senkop öyküsü

İntrakraniyal / intraoküler basınç artışıyla ilişkili nedenler

- Serebral anevrizma
- 4 hafta içinde beyin cerrahisi
- Yakın zamanda kafa travması ve devam eden semptomların varlığında
- 1 hafta içinde göz cerrahisi

Sinüs ve orta kulak basıncında artışla ilişkili nedenler

- 1 hafta içinde sinüs veya orta kulak cerrahisi veya enfeksiyonu

İntratorasik / intraabdominal basınç artışıyla ilişkili nedenler

- Pnömotoraks varlığı
- 4 hafta içinde torasik cerrahi
- 4 hafta içinde abdominal cerrahi
- Hamileliğin son dönemi

Enfeksiyon kontrol sorunları

- Aktif veya şüpheli bulaşıcı sistemik veya solunum sistemi enfeksiyonu (tüberküloz dahil)
- Enfeksiyon bulaşına sebep olacak: hemoptizi, yoğun sekresyon, kanama, ağız içi yaralar

Hastayı Hazırlama

- 1) Ellerinizi yıkayın (veya dezenfektanı kullanın)
- 2) Hastanın kimliği, yaşı, cinsiyeti, etnik kökeni
- 3) Ayakkabısız kilo ve boy ölçümü
- 4) Egzersiz öyküsü
- 5) İlaç kullanım öyküsü
- 6) Kontrendikasyon var mı? değerlendirin
- 7) Solunum semptomlarını not edin

Akciğer Fonksiyon Testi Öncesinde Kaçınılması Gereken Aktiviteler

- ✓ Testten önceki 1 saat içinde sigara ve/veya elektronik sigara ve/veya nargile kullanımı (duman solunmasına bağlı akut bronkokonstriksiyonu önlemek için)
- ✓ Testten önceki 8 saat içinde sarhoş edici madde tüketimi (koordinasyon, kavrama ve fiziksel yetenek sorunlarını önlemek için)
- ✓ Testten önceki 1 saat içinde şiddetli egzersiz yapmak (egzersiz kaynaklı olası bronkokonstriksiyonu önlemek için)
- ✓ Göğüs ve karın genişlemesini önemli ölçüde kısıtlayan kıyafetler giymek (akciğer fonksiyonunda dış kısıtlamaları önlemek için)
- ✓

Doğru Akım Volum Eğrisi

1. Zorlu ekspirasyon, derin inspiriyumdan sonra beklemeden hemen başlamalı
2. Zirve akım tepesine hızlıca dik çıkmalı
3. Zirve tepesi sivri olmalı
4. Bölünmeden düzgün düşüş göstermeli
5. Yavaş soluma RV'a kadar düşmeli
6. Tekrar düzgün devamlı derin nefes alınmalı

Solunum Fonksiyon Testlerinde Referans Değerler

- ✓ Akciğer hastalığı öyküsü bulunmayan, sigara veya çevresel hava kirleticiler gibi risk faktörlerine maruziyeti bulunmayan veya çok düşük düzeyde

- maruziyeti olan *sağlıklı bireylerden* oluşan büyük araştırma gruplarından elde edilen ölçümlerin istatistiksel analizine dayanmaktadır
- ✓ 2019 yılında yayınlanan ATS/ERS Spirometri Standartları teknik raporu ve 2022 yılında yayınlanan ATS/ERS Spirometri Değerlendirme önerileri *Global Solunum Fonksiyon İnisiyatif (GLI) referans değerlerinin* kullanılmasını önermektedir
 - ✓ Fizyolojik anormalliğin değerlendirilmesi için beklenen değerlerin mutlak değerleri veya yüzdeleri yerine **z-skoru** nun kullanılması daha güvenilir ve sağlıklı değerlendirme imkânı tanımaktadır

PEF METRE

PEF (Peak Expiratory Flow): zirve ekspiratuvar akım

- Astım tanısı, takibi ve tedavi başarısı (kontrol / atak)
- Ucuz, taşınabilir ve hastanın evde / işte hava akımı değerlerini günlük takip edebilmesi için ideal araçlar
- Astım tanısı için, spirometre yapılamadığında PEF metre kullanılabilir. Ancak daha az güvenilirdir
- Her zaman aynı pozisyonda olmalı (ayakta veya dik oturur pozisyonda)
- İbresi sıfıra getirilmeli, ibresine engel olunmayacak şekilde tutulmalı
- Derin bir nefes alıp (PEF metrenin ağız parçası dudaklar arasına alınarak) tek seferde mümkün olan en güçlü ve hızlı şekilde PEF metreye üfleyip, cihazdaki rakam yazılır
- Aynı anda peş peşe 3 ölçüm yapılarak not alınmalıdır, hesaplamada en yüksek değer kullanılır
- Sabah ve akşam ölçüm yapılarak PEF değişkenliği hesaplamakta ve astım tanısı-ataktaki olup olmadığı değerlendirilebilmektedir
- Ayrıca iş günü ve tatil günleri ölçüm yapılarak meslekle ilişkili astım açısından değerlendirme yapılabilir

BRONŞ PROVOKASYON TESTLERİ

Bronş Hiperreaktivitesi (BHR): Havayollarında artmış duyarlılık sonucu alerjenler (polen,akar) veya spesifik olmayan etkenlere (soğuk hava, egzersiz, iritanlar) maruz kalma sonucu havayolunun aşırı daralmasıdır

Bronş Provokasyon Testleri: Genelde epidemiyolojik araştırmalarda kullanılmakla birlikte astım semptomları olan ancak standart spirometrik yöntemler ile havayolu obstrüksiyonunun yada bronkodilatör yanıtın gösterilemediği durumlarda tanısall amaçla da yapılır.

Bronş Provokasyon Testi Kontrendikasyonları

KESİN	GÖRECE
Ciddi hava yolu darlığı (FEV1< 50 veya <1000ml)	Orta derecede hava yolu darlığı (FEV1< %60)
Son 3 ay içinde geçirilmiş MI/ SVO	Hasta uyumsuzluğu
KontROLSÜZ hipertansiyon (sistolik KB>200 veya diastolik KB>100 mmHg)	Gebelik ve emzirme
Aort anevrizması	Halen kolinesteraz inhibitörü kullanımı (miyastenia gravis için)
Teste uyumu bozabilecek her türlü ortopedik engel	

Metakolin Bronş Provokasyon Testi

Metakolin; inhale edildiğinde doğrudan bronş düz kasları üzerindeki muskarinik reseptörlere bağlanarak bronkokonstrüksiyon yapan sentetik asetilkolinin türevidir. Testin prensibi; metakolinin gittikçe artan dozlarda verilmesi ve FEV1 'deki düşmenin izlenmesidir. FEV1 'de %20 düşme olduğunda ya da planlanan en yüksek doza ulaşıldığında halen düşme yoksa test sonuçlandırılır. İki dakika tidal volümde inhalasyon ve Beş nefes dozimetreye yöntemi kullanılır

Idiopathic MCAS mı, Sistemik Mastositoz mu? Tanıda Zorluklar ve İki Olgunun Yolculuğu

Dr. Zeynep Yeğin Katran

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH
Alerji ve Klinik İmmünoloji Kliniği, İstanbul

Mastositoz ve Mast Hücre Aktivasyon Sendromu (MCAS), tanısız güçlükleri ve geniş klinik spektrumları nedeniyle alerji ve immünoloji pratiğinde önemli bir yer tutmaktadır. Bu sunumda, mastositozun güncel sınıflaması, MCAS kriterleri, biyobelirteçlerin sınırlılıkları ve iki gerçek yaşam olgusu üzerinden klinik yönetim stratejileri tartışılacaktır.

İlk olgu, tekrarlayan anafilaksi, flushing, ürtiker ve sistemik semptomlarla başvuran genç bir kadın hastadır. Serum bazal triptaz düzeyi yüksek bulunmuş, periferik kanda KIT D816V mutasyonu tespit edilmiş ve kemik iliği biyopsisi ile sistemik mastositoz tanısı doğrulanmıştır. Yüksek doz antihistaminik ve antileukotriyen tedavisine rağmen devam eden mediatör ilişkili yakınmalar üzerine omalizumab başlanmış ve belirgin klinik iyileşme sağlanmıştır. Olgusu, mastositozda anafilaksi riskinin yönetimi, adrenalin otoenjektör endikasyonları ve MCT–MC–QoL gibi hasta bildirimli ölçütlerin klinik değeri açısından dikkat çekicidir.

İkinci olgu, yıllardır devam eden karın ağrısı, ishal, çarpıntı, sıcak basması, fenalık hissi ve çoklu tetikleyici (ilaç, besin, ısı, stres) varlığı nedeniyle ilk değerlendirmede idiopatik MCAS olarak kabul edilmiştir. Başlangıçta triptaz artışı saptanmamış ve kemik iliği biyopsisi normal bulunmuştur. Ancak takipte semptomların devam etmesi üzerine tekrarlanan değerlendirmelerde kemik iliğinde fokal atipik mast hücre infiltrasyonu gösterilmiş ve hasta daha sonra indolent sistemik mastositoz tanısı almıştır. Omalizumab tedavisi ile semptom kontrolü sağlanmış olup, yanıt MCT, MC–QoL ve AFIRMM–S skorlarıyla objektif olarak izlenmiştir. Bu olgu, MCAS–mastositoz spektrumundaki geçişlerin önemini ve zaman içinde yeniden değerlendirme gerekliliğini göstermektedir.

Bu sunumda mastositoz ve MCAS’ın ayırıcı tanısı, tanısal kriterlerdeki son güncellemeler, triptazın duyarlılık sınırlılıkları, biyobelirteç gereksinimi, omalizumab tedavisinin gerçek yaşam verileri ve klinik yönetimde karşılaşılan zorluklar güncel literatür ışığında kapsamlı şekilde ele alınacaktır.



**TÜRKİYE
ULUSAL ALLERJİ
VE KLİNİK İMMÜNOLOJİ DERNEĞİ**