

ASTIM BÜLTENİ

Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği



ISSN 2148-3221



Türkiye
Solunum
Araştırmaları
Derneği

2017 / Sayı 2



Alerjenlerin İmmunotoksitesisi ■

Sublingual İmmunoterapi ■

**Astım Terapisinde Biyolojik Ajanlar
Genel Bakış** ■

Sigara ve Astım ■

Editör: Arzu Didem Yalçın

www.solunum.org.tr

ALERJENLERİN İMMUNOTOKSİSİTESİ

Gülşen Göney*, Arzu Didem Yalçın**

*Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Bölümü, Ankara

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Hastanesi, Alerji ve Klinik İmmünoloji Ünitesi, Antalya

Alerjenler, popülasyonun oldukça büyük bir kısmını etkilemekte olup özellikle son yıllarda alerjik hastalıkların prevalansının artışı dünya çapında önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Sunulan derlemede metaller, gıdalar, organik tozlar, endokrin bozucular, farmasötikler, hayvansal zehirler... gibi alerjenler immunitoksikolojik açıdan değerlendirilmeye çalışılmıştır. Ayrıca, son yıllarda literatürde giderek önem kazanmakta olan alerjenler ve alerjik hastalıklarda gen-gen ve gen-çevre etkileşimi hakkında da bilgi verilmiştir.

ALERJİ VE ALERJENLER

Alerji terimi von Pirquet (1908) tarafından hipersensitivite ve hiposensitivite reaksiyonlarını kapsayan, organizmayı etkileyen değişiklikler olarak tanımlanmıştır (1). Anaflaksi, gıda alerjileri, astım, rinit, konjunktivit, anjiyoödem, ürtiker, egzema, eozinofilik bozukluklar dahil kronik hastalıkların çoğunun nedeni alerjik hastalıklar olarak gösterilmektedir (2). Alerjenlere maruziyetin artışı ile alerjik hastalıkların prevalansı artış göstermekte olup Dünya Alerji Organizasyonu'na (WAO) göre dünyada 1,39 milyar insanın diğer bir ifadeyle popülasyonun %22'sinin alerjik hastalıklarla mücadele etmekte olduğu bildirilmiştir (3). Geçtiğimiz otuz yılda gelişim gösteren immunitoksikoloji bilimi dört ana başlık altında kategorize edilen (immunsupresyon,

immunstümülayon, hipersensitivite, otoimmunitte) immunotoksik etkileri inceleyen önemli bir toksikoloji alanı olarak ortaya çıkmış olup (4) metin içerisinde alerjenler immunotoksikolojik açıdan değerlendirilmiştir.

TOKSİK HİPOTEZİ

Memeli immun yanıtı alerji olarak bilinmekte olup birçok toksik bileşik, tip 2 immun yanıtı etkilediği ve zehire özgü (spesifik) IgE üretimine neden olduğu için alerjen olarak bilinmektedir (5,6). Toksik hipotezi IgE aracılı alerjileri ve alerjene maruziyetten birkaç dakika sonra ortaya çıkan belirtilerin (öksürme, hapsurma, ishal, kan basıncında düşme... gibi) nedenlerini açıklamaya çalışmaktadır. Ayrıca toksik hipotezi; düşük molekül ağırlığına sahip maddelerin serum proteinlerine kovalent bağlanması ile alerjiye neden olması, birçok gıda, hayvansal zehir, polen ve ilacın alerjiye neden olması ile endüstriyel toplumlarda gelişmemiş toplumlara kıyasla alerjinin neden daha yaygın olduğu gibi önemli sorulara da cevap aramaktadır (7).

TOKSİK BİLEŞİKLER VE ALERJİ

Krom, triklosan, endokrin bozucu bileşikler (bisfenol-a, perflorooktanoik asit), organik toz ...gibi toksik bileşikler alerjenik etkiye sahip olarak bilinmektedir. Özellikle perflorlu kimyasal maddelerin risk analizleri bu bileşiklerin immunotoksikolojik bir yanıt oluşturabildiği yönündedir. Değerlendirilmesi yapılan onsekiz literatür Perflorooktanoik asit (PFOA) ve Perflorooktansulfoneik asit (PFOS) maruziyetinin insanlarda immunotoksik etkilere neden olabileceği yönünde sonuçlar içermektedir (8). 0.1-50 µ ve daha büyük organik tozlara yüksek konsantrasyonlarda uzun süreli maruziyet sonucunda Kronik Obstrüktif Akciger Hastalığı (KOA: COPD), alerjik alveolitis ve febril reaksiyonları gelişiminde artış görülebilmekte (9) ayrıca alveoler makrofajların IL-1, IL-6 ve TNF-alfa gibi endojen pirojenlerin üretimine neden olabilmektedir (10).

GIDA, FARMASÖTİKLER, METALLER VE ALERJİ

Nikel, kobalt, palladyum, kromat alerjik hastalıkları tetikleyen metal iyonlarıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalar metal alerjenlerin bir veya birden fazla bağlanma noktası ile MHC molekülleri ile kompleks oluşturabildiğini göstermektedir. Özellikle Nikel (Ni²⁺) maruziyeti ile meydana gelen alerjiler en yaygın kontakt hipersensitivite nedenleri arasındadır. Ni²⁺ doğrudan TLR4 (Toll-like receptor 4) reseptörünü etkileyerek inflamatuvar yanıt oluşturabilmektedir (11).

Gıda alerjileri de son yıllarda dünyada sıklıkla karşılaşılan sağlık problemleri olup, süt, fıstık, fındık, kabuklu deniz ürünleri, yumurta alerjileri en yaygın olanlarıdır. Gastrointestinal sistem en büyük organlardan biri olduğu için bakteriler ve sindirilmiş proteinler gibi ekzojen antijenlere sürekli olarak maruz kalmaktadır. Antijen maruziyeti ile gastrointestinal sistemde T hücre aracılı baskılama ile oral tolerans gelişebilmektedir. Deniz ürünleri, IgE antikor aracılı ciddi advers reaksiyonlara neden olabilmektedir. Gıda alerjisine bağlı immun tolerans mekanizmaları incelendiğinde; moleküler ağırlık, glikozilasyon, termal veya kimyasal denatürasyona direnç, lineer epitoplara, sudaki çözünürlük gıdalarda alerjeniteyi belirleyen unsurlar olarak öne çıkmaktadır (12).

Geçtiğimiz otuz yılda farmasötiklerin immunotoksik etkiler yaratabileceği konusunda farkındalık oluşmuştur. En bilineni d-penisilamin olup, non-steroidal anti inflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler, antiromatizmal ilaçların da enfeksiyona karşı direncin azalması, malignite insidansının artması, immun yanıt oluşması, alerji yada hipersensitivite reaksiyonlarına neden olabileceği klinik olarak gösterilmiştir. Son yıllarda özellikle Kantitatif Yapı Aktivite (mt-QSAR) analizleri farmasötiklerin immunotoksitesinin önemli bir aracı haline gelmiştir (13). Yakın zamanda yapılmış olan çalışmalar ilaç değerlendirmelerinde, NK hücre aktivitesinin immun fonksiyon parametreleri hakkında önemli bilgiler sağlayabileceği hatta yapılması muhtemel NK hücre deneyleri ile güçlü

immunomodulatorlerin tanımlanmasının kanser ve alerjik hastalıkların tedavisinde kullanılmasının, olası ilaçların keşfinde önemi belirtilmiştir. Bu nedenlerle, klinik öncesi çalışmalarda eğer aday ilaç tümör indüksiyonu gösteriyor ise olası NK hücre baskılayıcı özellikleri bakımından da test edilmesi önerilmiştir (14).

ALERJENLERİN TEMEL MEKANİZMASI

İmmun sistem yanıtı oldukça kompleks bir immunoregulator ağdan oluşmaktadır. Alerjik immun yanıtta alerjene karşı duyarlılık ve spesifik immun yanıtın geliştirilmesi gerekmektedir. Alerjene duyarlılık, alerjen türüne özgü olup alerjene göre IgE-FcεRI kompleksi oluşumu ile mast hücreleri ve bazofiller degranüle olarak, öncelikle histamin gibi vazoaaktif aminler daha sonra ise prostoglandinler gibi lipid medyatörleri, sitokinler ve sisteinil lökotrenler, kemokinler alerjik reaksiyonda ilk olarak salınmaktadır (15).

ASTIMDA GEN-GEN VE GEN-ÇEVRE ETKİLEŞİMİ

Astım, kalıcı solunum yolu inflamasyonu ile karakterize edilen oldukça yaygın görülen bir hastalık olup nedenleri incelendiğinde %70'inin alerjenik olduğu görülmektedir. Astımda gen-gen ve gen-çevre etkileşimi oldukça yeni ve önemli bir araştırma konusu olup astım prevalansı artışında genetik faktörler, iklim değişikliği, aero alerjenler gibi faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir (16,17). Son yıllarda yapılan çalışmalar alerjik astımda GSTP1, INSIG2 ve IL4Ra arasında gen-gen etkileşimi ile farklı immünolojik yolların oluşumuna değinilmiştir. Buna ek olarak ev ortamındaki rutubet ile STAT6, IL13 ve ADRB2 genlerindeki etkileşim ile astım riskinin artabileceği ortaya konulmuştur (18). Astımın birden fazla gen etkileşimi ile ortaya çıkabileceği sonucuna ulaşılmış olup, özellikle 2010 yılı sonlarında IL-1R1,CTLA-4 ve ADAM33'ünde içinde bulunduğu yüz gen astımla ilişkilendirilmiştir (19). Son yıllarda omik teknolojilerindeki (proteomik, genomik, transkriptomik, epigenomik) etkileyici

gelişim; etki ve duyarlılık biyogöstergelerinin çok boyutlu incelenmesi ile moleküler mekanizmaların işleyişinin daha iyi anlaşılmasını sağlamakta hatta kişiye özgü tedavi yöntemlerinin ortaya çıkabileceğine de işaret etmektedir (20).

TARTIŞMA

Alerjik hastalıklar önemli bir halk sağlığı sorunudur. İlerleyen dönemlerde yapılacak çalışmalar ile IgE biyolojisinin daha da aydınlatılması sağlanacak, alerjik hastalıkların tedavisinde yeni nesil anti-IgE (immuno) tedavi yöntemlerinin de geliştirilmesiyle farklı stratejiler uygulanabilecektir. WAO'nun en yeni önerileri arasında probiyotik, prebiyotik ve D vitamini kullanımının sağlıklı yetişkinler ve bebeklerde alerjik hastalıkların önleyici etkisi üzerinde durulduğu önemsenmesi gereken bir konu olarak dikkat çekmektedir.

Kaynaklar

1. Pirquet CV. (1908). Allergie. In Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde (pp. 420-464). Springer Berlin Heidelberg.
2. Kay AB. Allergy and allergic diseases. N Engl J Med 2001;344(1):30-37.
3. Warner JO, Kaliner MA, Crisci CD, Del Giacco S, Frew AJ, Liu GH, Maspero J, Moon HB, Nakagawa T, Potter PC, Rosenwasser LJ. Allergy practice worldwide: a report by the World Allergy Organization Specialty and Training Council. Int Arch Allergy Immunol 2006;139(2):166-174.
4. WHO (World Health Organization) Guidance for immunotoxicity risk assessment for chemicals, 2010.
5. Reimers AR, Weber M, Müller UR. Are anaphylactic reactions to snake bites immunoglobulin E-mediated?. Clinical and experimental allergy BSACI 2000;30(2):276-282.
6. Biló BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. Allergy 2005;60(11):1339-1349.

7. Profet M. The function of allergy: immunological defense against toxins. *Q Rev Biol* 1991;23-62.
8. Rooney, A.A., Boyles, A.L. and Walker, V.R., 2015. Systematic Review, An Illustration of Increased Transparency in a Framework for Evaluating Immunotoxicity Associated with PFOA and PFOS Exposure. In *Toxicological Effects of Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances* (pp. 419-449). Springer International Publishing.
9. Seifert SA, Essen SV, Jacobitz K, Crouch R, Lintner CP. Organic Dust Toxic Syndrome: A Review: REVIEW. *Clin Toxicol* 2003;41(2):185-193.;
10. Von Essen S, Robbins RA, Thompson AB, Rennard SI. Organic dust toxic syndrome: an acute febrile reaction to organic dust exposure distinct from hypersensitivity pneumonitis. *Clin Toxicol* 1990;28(4):389-420.
11. Raghavan B, Martin SF, Esser PR, Goebeler M, Schmidt M. Metal allergens nickel and cobalt facilitate TLR4 homodimerization independently of MD2. *EMBO Rep* 2012;13(12):1109-1115.
12. Vickery BP, Scurlock AM, Jones SM, Burks AW. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):576-584.
13. Tenorio-Borroto E, Peñuelas-Rivas CG, Vásquez-Chagoyán JC, Castañedo N, Prado-Prado FJ, García-Mera X, González-Díaz H. Model for high-throughput screening of drug immunotoxicity—Study of the anti-microbial G1 over peritoneal macrophages using flow cytometry. *Eur J Med Chem* 2014;72:206-220.
14. Cederbrant K, Marcusson-Ståhl M, Condevaux F, Descotes J. NK-cell activity in immunotoxicity drug evaluation. *Toxicology* 2003;185(3):241-250.
15. Larché M, Akdis CA, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2006;6(10):761-771.
16. Yalcin AD, Basaran S, Bisgin A, Polat HH, Gorczynski RM. Pollen aero allergens and the climate in Mediterranean region and allergen sensitivity in allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma patients. *Med Sci Monit* 2013;19:102-110.

17. Dincer E, Ozcevik O, Yalcin AD. Health in sustainable development: Usability of health indicators in urban planning, case study of Antalya metropolitan municipality. WISC. 2012 Dec; no: 3049.
18. Su MW, Tung KY, Liang PH, Tsai CH, Kuo NW, Lee YL. Gene-gene and gene-environmental interactions of childhood asthma: a multifactor dimension reduction approach. PloS one 2012;15;7(2):e30694.
19. Yalcin AD. The Anti-IgE Therapy: From the Known and the Unknown. Int J Aller Medcations. 2015;1:001e.
20. Holland N. Future of environmental research in the age of epigenomics and exposomics. Rev Environ Health 2016.

SUBLİNGUAL İMMUNOTERAPİ

Prof. Dr. Kevser Onbaşı

Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Kütahya

ÖZET

Allerjik hastalıklar sık gözlenen hastalıklardır. Tedavisinde farmakoterapinin yetersiz kaldığı durumlarda hastada hastalığın patogenezini düzeltebilen yegane tedavi yöntemi olarak allerjen spesifik immünoterapi yapılabilir. Subkutan immünoterapi ile sublingual immünoterapi tedavilerinin her ikisi de etkin olmakla beraber sublingual immünoterapi ile daha az sistemik reaksiyon görülmesi, enjeksiyon gerektirmemesi ve hekime düzenli aralıklarla sık muayene gerektirmediği için daha yaygın kullanımı söz konusudur.

Anahtar Kelimeler: Allerji, Subkutan İmmünoterapi, Sublingual İmmünoterapi

Allerjik hastalıklar ve astım çağımızda giderek daha sık görülen hastalıklardır ve giderek daha sık gözlenmektedir (1). Allerjik hastalıkların tedavisinde öncelikle allerjenden kaçınma ve ilaç tedavisi önerilmektedir, ancak bu tedaviler hastalığın patogenezini düzeltmezler. Allerjen immünoterapi ise hastalığın patogenezini düzeltebilen bir tedavi modalitesidir (2) . Allerjik hastalıkların tedavisinde allerjen spesifik immünoterapi yaklaşık bir asırdır hekimlerce kullanılan bir tedavi yöntemidir. Allerjik yanıtın bir parçası olarak immün sistem disfonksiyonunu düzeltebilen yegane tedavi şeklidir. Bu tedavi ile amaç sadece allerjik enflamasyonu baskılamak değil, hastalığın sebep olduğu allerjik enflamasyonun oluşmasını engellemektir. Allerjen immünoterapinin amacı sebep olan allerjene karşı toleransı indüklemek ve uzun vadeli remisyon sağlamaktır. Bu tedavi

yöntemi allerjik rinit, astım, venom ve ilaç allerjisinde kullanılmıştır. Gıda allerjisi ve atopik dermatitteki yerleri ise araştırılmaktadır. İlk defa 1911 yılında saman nezlesinde Londra'daki St Mary Hastanesinde kullanılmıştır. Daha sonra tüm dünyada popüler bir tedavi olmuştur (3). Allerjen spesifik immünoterapi (SİT), duyarlı olunan allerjenin belirli aralıklarla ve artan dozlarda verilerek, allerjene karşı duyarsızlaşma gelişmesini amaçlayan bir tedavi yöntemidir. Leonard Noon ilk kez 1911 de saman nezlesi için kullanılmıştır (4). O tarihten bu yana allerjen immünoterapi subkutan enjeksiyonlarla yapılmıştır. İlk kez 1986'da sublingual immünoterapi yöntemi gündeme gelmiştir (5). Allerjen immünoterapi allerjik rinitten astıma kadar tüm solunum yolu allerjilerinde etkin bir tedavi yöntemidir. Üstelik allerjik riniti olan hastalarda allerjik astım gelişimini azaltabilir ve yeni allerjenlere karşı sensitizasyonları azaltabilir. Basılmış makalelerin incelendiği metaanalizlerde allerjen immünoterapinin ilaç ihtiyacında ve semptomlarda azalma sağladığı gösterilmiştir. Son dekadlarda ise sublingual immünoterapi kullanılan bir immünoterapi olarak daha sık gündeme gelir olmuştur (6) . Her iki immünoterapi çeşidinde de en az 3 ila 4 yıllık tedavi önerilmektedir (7). Allerjen immünoterapinin etkin olduğuna dair çok sayıda klinik çalışma ve metaanaliz olmasına rağmen, tüm dünyada kullanılabilmesi söz konusu değildir. Allerjen immünoterapi aşılarının kısıtlayıcı bir yönü heterojen kompozisyonlarıdır. Her bir ürünün etkinlik ve güvenliği mutlaka incelenmelidir (8).

Allerjen spesifik immünoterapi, allerjik rinit ve astım gibi solunum yolu allerjik hastalıklarının tedavisinde hastalığın doğal seyrini değiştirebilen yegane tedavi yöntemidir. İmmünoterapi hastalığın ilerlemesini engelleyebilir ve yeni duyarlılıkların gelişmesini engelleyebilir. Uygun endikasyon ve uygun teknikle kullanılırsa etkili bir tedavi yöntemidir (9).

Her ne kadar subkutan immünoterapi en eski tedavi yöntemlerinden birisi olsa ve etkinliği ispat edilmiş olsa da bazı dezavantajları da vardır. Hastaların düzenli olarak hastane veya doktor muayenehanesine enjeksiyon için gitmeleri

gerekmektedir. Doktorlar için de her enjeksiyonda anafilaksi riski nedeniyle tedbirli davranılması gereklidir (10). Subkutan immünoterapi ile hafif sistemik reaksiyondan hayatı tehdit eden anafilaksiye kadar şiddetli reaksiyonlar görülebilmektedir. Subkutan allerjen ekstresi enjeksiyonundan sonra sistemik reaksiyonların çoğunluğu ilk 30 dakikada ortaya çıkar, ancak nadir de olsa geç dönemde de reaksiyonlar görülebilir (11). Bütün bu zorluklar nedeniyle sublingual ve intranazal ve oral yollarla immünoterapi tedavileri geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu sebeplerle ve noninvazif olması, evde uygulanabilmesi ve anafilaksi gibi şiddetli yan etkilerinin daha az olması nedeni ile sublingual immünoterapi birçok ülkede daha çok tercih edilir olmuştur (10). Sublingual allerjen immünoterapi allerjik respiratuvar hastalıklar için etkili bir tedavi yöntemidir. Tedavinin tamamlanması ile etkili olduğu ve allerjik rinitli hastalarda astım gelişiminin engellediği gösterilmiştir. Aslında güvenli bir tedavi seçeneğidir ve subkutan immünoterapiye göre daha az riskli bir tedavidir (12).

ENDİKASYONLAR:

Allerjen immünoterapi allerjik rinit ve astım gibi solunum yolu alerjilerinin tedavisinde endikedir. Ayrıca hymenoptera venom allerjisinde endikedir. Polen allerjisi, ev tozu allerjisi, kedi-köpek gibi hayvanlara karşı allerjide, ve fungus allerjilerinde yeri vardır (10).

2008 yılında Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) SLIT için endikasyonları şöyle belirlemiştir:

- 1) dikkatlice seçilmiş polen ve mite allerjisi olan rinitli, konjunktivili ve/veya astımlı hastalar,
 - 2) Konvansiyonel farmakoterapi ile yeterince kontrol edilmemiş hastalar,
 - 3) Enjeksiyon-spesifik immünoterapi esnasında reaksiyon yaşayan hastalarda
 - 4) enjeksiyonu reddeden veya enjeksiyona düşük uyum gösteren hastalar
- (13).

KONTRENDİKASYONLAR:

Allerjen immünoterapi için endikasyonlar net olmakla beraber kontrendikasyonlar net değildir. ‘Kesin’ kontrendikasyonlar kontrolsüz astım, aktif malign neoplaziler, AIDS ve 2 yaş altında olmaktır. Ayrıca gebelik de allerjen immünoterapi başlamak için bir kontrendikasyondur. ‘Göreceli’ kontrendikasyonlar ise parsiyel kontrollü astım, beta bloker ve ACE inhibitörü kullanmak, kardiyovasküler hastalıklar, HIV enfeksiyonu, immün yetmezlikler, psikiyatrik ve mental hastalıklar ve immünosupresif ilaç kullanmaktır (14).

ALLERJEN SEÇİMİ

Spesifik IT’de kullanılan başlıca allerjenler; polenler (çayır, ağaç, ot polenleri), ev tozu akarları (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), arı venomu, kedi, köpek allerjenleri ve küf sporları (*Alternaria*, *Cladosporium*) allerjenleridir. Deri testi ve/veya spesifik IgE pozitifliği olan ve öyküde klinik olarak semptomlarla uyumlu olan ve deri testinde anlamlı pozitiflik saptanan allerjenler kullanılmalıdır. Yaşanılan bölgenin atmosferinin aerobiyolojisinin ve allerjenler arasındaki çapraz reaktivitenin bilinmesi doğru allerjen seçimi için önemlidir. Tedavide mümkün olduğunca tek allerjen seçilmelidir. Eğer karışım aşuları kullanılacaksa allerjenler arasında çapraz reaktivite göz önünde bulundurulmalıdır. Her bir allerjen için optimum doz, allerjenler arasındaki enzimatik etkileşim mutlaka dikkate alınmalıdır, çünkü bazı fungal ve insekt allerjenlerinde proteolitik etki bulunması nedeniyle diğer allerjenlerle aynı şişede olması etkinin azalmasına neden olacaktır. Standart allerjen özütleri; aköz, liyofilize, gliserinli veya alüminyumlu olarak hazırlanmaktadır. Etkinlik ve güvenilirlik allerjen özütlerinin kalitesiyle doğru orantılıdır ve standardize solüsyonlarda yan etki riski daha azdır (15).

İmmünoterapi nasıl uygulanır?

İmmünoterapi subkütan (SCIT), sublingual (SLIT), intranazal, epikutanöz ve intralenfatik yollarla uygulanabilmektedir. En sık kullanılan yöntemler

subkütan ve sublingual yöntemlerdir. Sistemik reaksiyon sıklığı SLIT’de SCIT’ye göre daha azdır (16).

Sublingual immünoterapi (SLİT); SKİT’e göre yan etki riski daha az olmasının yanı sıra kullanımı daha kolay olan bir yöntemdir. Damla formuna ek olarak 2013 yılında Food and Drug Administration (FDA) onayı alan ve 5’li çimen poleni karışımı içeren (poa pratensis, dactylis glomerata, lolium perenne, anthoxanthum odoratum ve phleum pratense) tablet formu da kullanıma sunulmuştur. Allerjik rinokonjunktivitte ve astımlı olgularda etkili bir tedavi yöntemidir. Ayrıca kivi anafleksisinde, fındık ve süt alerjilerinin kullanımlarında da olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Genellikle hastalara kısa süreli bir doz arttırma dönemini takiben 3-5 yıl kullanımı önerilmektedir. Beş yaş altında SLİT etkinliğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Hangi dozun en iyi immünolojik yanıtı oluşturduğu, tedavinin ne sıklıkla ve ne kadar süre uygulanması gerektiği konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Meta analizler SLİT’in allerjik rinokonjiktivitte ve astımda etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemi olduğunu ve subkutan immünoterapiye alternatif olabileceğine işaret etmektedir. Öte yandan, oluşan lokal ve sistemik immünolojik etki mekanizmaları için yeni verilere ihtiyaç duyulmaktadır (15).

YAN ETKİLER:

Sublingual immünoterapi ile görülebilecek yan etkiler ise oral pruritusdur. Diğer yan etkiler ise hastaların %5 inden azında gözlenmektedir. Gözlenebilecek yan etkilerin çoğu lokaldır. Ciddi bir allerjik reaksiyon hiç tanımlanmamıştır. Yan etkilerin %60’ı tedavinin başlangıç safhasında ve yüksek dozlar kullanıldığında görülür. Reaksiyonların çoğu hafif veya orta dereceli reaksiyonlardır (12). Bulantı, diare ve karın ağrısı gibi yan etkiler de görülebilir. Ağızda ödem, boğaz iritasyonu da gözlenebilir. Ancak en sık gözlenebilen yan etki ağızda kaşıntıdır (17).

İMMÜNÖTERAPİNİN ETKİ MEKANİZMASI:

Her ne kadar kesin etki mekanizması bilinmese de allerjen immünoterapi sonrası mast hücreleri, bazofiller ve eozinofiller alerjenlere karşı yanıtsız olmaktadır. Bu regülebilir T hücrelerinin indüksiyonu ile olmaktadır. Bu sayede allerjiye yol açan T-helper 2 hücreleri inhibe olmaktadır. Ayrıca IgG4 üreten B hücreleri artmakta ve blokan antikorlar oluşmaktadır (3). Tedavinin başlangıcından sonraki erken dönemdeki etkinliktir mast hücresi ve bazofil desensitizasyonu sorumludur. Daha sonraki süreçte T ve B hücre yanıtlarının modülasyonu ve periferik Treg hücrelerin indüklenmesi ile IL-10 ve TGF- β düzeylerinde artış olur. Sonuçta allerjen spesifik antikor yanıtlarında değişim (IgE'de azalma, koruyucu tipte blokan IgG4 antikorlarda artış gibi) ve mast hücresi, bazofil ve eozinofil gibi efektör hücrelerin sayısal ve fonksiyonel olarak baskılanması devreye girer (9). Sonuç olarak gerek subkutan immünoterapi (SCIT) gerekse sublingual immünoterapi (SLIT) allerjen spesifik immünoterapi yöntemleridir ve her iki tedavinin sonucunda benzer immünolojik değişiklikler oluşur: 1) allerjen spesifik antikor yanıtında azalma, 2) proenflamatuvar hücre aktivasyon ve toplanmasında azalma, 3) allerjen spesifik T yanıtında azalma.

SLIT yapılan hastalarda SCIT tedavisine benzer tarzda allerjen spesifik IgG4 yanıtında artma gözlenmektedir. SCIT tedavisi sonrasında allerjen maruziyeti sonrası mast hücreleri, eozinofil ve bazofil hücre aktivasyon ve toplanmalarında azalma ve IL-10 üretiminde artış gözlenir. SLIT tedavisi sonrasında da allerjen maruziyetini takiben nazal kavite veya konjunktivada bazofil sayısında azalma gözlenir (10).

Sublingual immünoterapi (SLIT) ile yapılan çalışmalar göstermiştir ki sublingual uygulanan allerjenler sublingual duktal epitelial hücrelerden duktal antijen-prezente eden hücrelere transport edilir. Duktal antijen prezente eden hücreler SLIT için önemli bir hedef haline gelmiştir. Ayrıca yine yapılan çalışmalarda oral mukozadaki CD68 makrofajların SLIT esnasındaki IgE-ile kolaylaştırılmış mekanizmada allerjen yakalanmasında kritik bir rolleri vardır (3).

SLIT tedavisi sırasında allerjenler oral mukozadaki Langerhans-benzeri dendritik hücrelerdeki FcεRI ve/veya benzeri yapılarda yakalanırlar. Dendritik hücreler oral mukozadaki protolerojenik mekanizmaları indüklerler ve bunu koinhibitör molekül ekspresyonu (B7H1 ve B7H3) veya IL-10 salgısını artırarak yaparlar. Dendritik hücrelerce allerjen alımının olması matürasyonlarını ve kemokin reseptör 7'nin ekspresyonunu azaltır. Bu ise dendritik hücrelerin periferik lenfoid organlara toplanması için gereklidir. Dendritik hücrelerde allerjen alımından sonra lenfoid dokulara göç esnasında daha az CCR7 ekspresyonu olması ve matürasyonlarının azalması ile lokal drene eden lenfoid doku dışındaki mesela oral mukozadaki T hücreleri ile dendritik hücrelerin temasına ve böylece dendritik hücrelerin T hücrelerine antijen sunumuna delil olabilir. Oral dendritik hücreler CD4+ CD25+ Foxp3+ Treg gibi regülatör T (T reg) lerin öncülük etmesine neden olurlar. SLIT esnasında periferik kanda IL-10, IL-18, sinyalizasyon lenfosittik aktivasyon molekülünün, IgG4 ve Foxp3+ Treg hücrelerin arttığı gözlenmiştir. Ayrıca monositlerin ve B hücrelerinin üzerinde programlanmış hücre ölüm ligand 1 ekspresyonu artarken, IL-4 üretimi azalır (10).

Gıda alerjisindeki SLIT tedavisinin etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar alınmıştır. Özellikle fıstık allerjisi olan bireylerde 3 yıllık bir tedavi sonrasında tam olarak desensitizasyonun geliştiği gösterilmiştir. Yan etkiler de sadece orofarengeal semptomlarla kısıtlı kalmıştır. 2 yıllık tedavi sonrasında hastalar azalmış spesifik bazofil aktivasyon ve deri testi reaktivitesi göstermişlerdir (18).

Gorelik ve arkadaşlarının yine fıstık allerjisi ile ilgili yaptıkları bir çalışmada SLIT tedavisi sonrasında fıstık allerjisi ile indüklenen bazofil histamin salınımı, CD63 ekspresyonu ve IL-4 üretiminin azaldığını göstermişlerdir. İmmünoterapi süresince dendritik T hücre kültürlerinde TH2 sitokin ekspresyonu azalmıştır. SLIT veya oral immünoterapi süresince gözlenen bu değişimlerin çoğu tedavinin bitimi ile azalmıştır. Sonuç olarak SLIT veya oral immünoterapi ile geçici bir düzelleme gözlendiği söylenebilir (19).

SLIT de tedavi uyumu:

Avrupa ülkelerinde SLIT başlanılan hastaların %5-30'nun tedaviyi tamamlamadan erken kestikleri tespit edilmiştir. Kore'de yapılan bir çalışmada ise hastaların %31'nin 6 aylık tedavi döneminde SLIT tedavisini bıraktıkları tespit edilmiştir. Tedaviyi bırakmadaki en sık sebep ise tedavi şemasına uyum gösterememe gösterilmiştir (10).

Sonuç olarak, hem SCIT hem SLIT alerjik rinit ve astımın tedavisinde etkilidir. SCIT ile şiddetli alerjik reaksiyonlar gözlenebileceği için mutlaka bu konuda uzmanlaşmış hekimlerce ve anafilaksi için gerekli tedbirlerin alındığı ortamlarda tedavinin dikkatlice uygulanması gereklidir. SLIT ile şiddetli alerjik reaksiyonlar daha nadir gözlenir, ancak lokal reaksiyonlara karşı tedbirli olunmalıdır. Uygun hastada uygun tedavinin dikkatli bir şekilde uygulanması tedavi başarısını artıracaktır.

Kaynaklar:

- 1.Loftus PA, Wise SK. Epidemiology of Asthma. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2016, 24:245–249.
- 2.Lemberg ML, Joisten MJ, Mösges R., Adhärenz in der spezifischen Immunotherapie. Der Hautarzt. 2017 Feb 17. doi: 10.1007/s00105-017-3946-z.
- 3.Arshad SH. An update on allergen immunotherapy. Clinical Medicine 2016(16); 6: 584–587.
- 4.Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet 1911; 1: 1572-1573.
5. Lockey et al. Journal of Allergy and Immunology 1985; 75(1):166.
- 6.Cardona V, Luengo O, Labrador-Horrillo M. Immunotherapy in allergic rhinitis and lower airway outcomes. Allergy 2017; 72: 35–42.
- 7.Lemberg ML, Joisten MJ, Misges R. Adhärenz in der spezifischen Immuntherapie. Hautarzt. DOI 10.1007/s00105-017-3946-z.
- 8.Bush RK. Advances in allergen immunotherapy in 2015. J Allergy Clin Immunol 2016;138:1284-91.

9.Soyyigit Ş, Sin BA. Astım ve Allerjen İmmünoterapisi. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2015; 3 (2): 200-207.

10.Han D, Rhee CS. Sublingual immunotherapy in allergic rhinitis. Asia Pacific Allergy 2011; 1(3):123-129.doi: 10.5415/apallergy.2011.1.3.123. Epub 2011 Oct 11.

11.Şenbaba E, Çatal F, Topal E, Ermiştekin H, Yıldırım N, Sinanoğlu S. Subkütan immünoterapi enjeksiyonu sonrası geç dönemde gelişen şiddetli sistemik reaksiyon (anafilaksi): Olgu sunumu. Asthma Allergy Immunology 2013;11:204-207.

12.Moral A, Moreno V, Giron F, El-Qutob D, Moure J, Alcantra M. et al. Adverse reactions and tolerability of high-dose sublingual allergen immunotherapy. Journal of Asthma and Allergy 2016;9:129-133.

13.Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, Zuberbier T, Baena-Cagnani CE, Canonica GW, van Weel C, Agache I, Ait-Khaled N, Bachert C, Blaiss MS, Bonini S, Boulet LP, Bousquet PJ, Camargos P, Carlsen KH, Chen Y, Custovic A, Dahl R, Demoly P, Douagui H, Durham SR, van Wijk RG, Kalayci O, Kaliner MA, Kim YY, Kowalski ML, Kuna P, Le LT, Lemiere C, Li J, Lockey RF, Mavale-Manuel S, Meltzer EO, Mohammad Y, Mullol J, Naclerio R, O’Hehir RE, Ohta K, Ouedraogo S, Palkonen S, Papadopoulos N, Passalacqua G, Pawankar R, Popov TA, Rabe KF, Rosado-Pinto J, Scadding GK, Simons FE, Toskala E, Valovirta E, van Cauwenberge P, Wang DY, Wickman M, Yawn BP, Yorgancioglu A, Yusuf OM, Zar H, Annesi-Maesano I, Bateman ED, Ben Kheder A, Boakye DA, Bouchard J, Burney P, Busse WW, Chan-Yeung M, Chavannes NH, Chuchalin A, Dolen WK, Emuzyte R, Grouse L, Humbert M, Jackson C, Johnston SL, Keith PK, Kemp JP, Klossek JM, Larenas-Linnemann D, Lipworth B, Malo JL, Marshall GD, Naspitz C, Nekam K, Niggemann B, Nizankowska-Mogilnicka E, Okamoto Y, Orru MP, Potter P, Price D, Stoloff SW, Vandenplas O, Viegi G, Williams D. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the

World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63 Suppl 86:8-160.

14.Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, Rodriguez del Rio P, Tsoumani M, Gawlik R, Paraskevopoulos G, Ruëff F, Valovirta E, Papadopoulos NG, Calderón MA. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015 Aug;70(8):897-909. doi: 10.1111/all.12638. Epub 2015 May 18.

15.Çekiç Ş, Sapan N. Alerjen spesifik İmmünoterapi. *The Journal of Current Pediatrics* 2015; 13: 46-55.

16.Nelson HS. Subcutaneous Immunotherapy Versus Sublingual Immunotherapy: Which Is More Effective? *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2014; 2(2): 144–149.

17.James C, Bernstein DI. Allergen Immunotherapy: An Updated Review of Safety. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(1):55-59.

18.Burks AW, Wood RA, Jones S, Sicherer S, Fleischer DM, Scurlock AM, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: long-term follow-up of a randomized multicenter trial. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1240-8.

19.Gorelik M, Nariesty SD, Guerrerio AL, Chichesters KL, Keet CA, Bieneman AP, et al. Suppression of the immunologic response to peanut during immunotherapy is often transient. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1283-92.

ASTIM TERAPİSİNDE BİYOLOJİK AJANLAR: GENEL BAKIŞ

Rusen Uzun

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Araştırma ve Eğitim Hastanesi

Astım dünya çapında çok sayıda insanı etkileyen önemli bir hastalıktır. Günümüzde biyolojik ajanlar gibi astıma yönelik tedavi opsiyonları daha sık geliştirilmektedir. Bir çok tedavi opsiyonuna rağmen, bazı hastalar hala semptomatik kalmaktadırlar. Giderek daha fazla doktor biyolojik ajanlarla tedaviyi uygun bir terapi yolu olarak seçtiğinden dolayı, artan sayıda tedavi ajanlarıyla başedebilmek için biyolojik ajanlar ve diğer değerli metodlar keşfedilmelidir. Bu makalede astımla ilgili yeni nesil hümanize monoklonal antikorlar üzerinde durmaktadır .

Heterojen bir hastalık olan astımın altında yatan patofizyolojik mekanizmalar çeşitli hücre tipleri ile doğal ve adaptif bağışıklığın hematopoetik hücreleri arasındaki interaktif cevaplarla karakterize edilir. İnhal steroidler ve beta-agonistler gibi konvansiyonel terapiler yaygın olarak yeterlidir. Bununla birlikte astım hastalarının küçük bir azınlığında hastalık konvansiyonel terapi ile kontrol edilmemektedir. Bu nedenle ileri derece astım hastaları için yeni tedavi opsiyonları bir gerekliliktir .

ANTI-IL-5 MOLEKÜLLERİ:

Yardımcı-T-2 (Th2) ve doğal lenfoid hücreleri tarafından üretilen interlökinler astım patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. İleri derece astımı tedavi amacıyla bu sitokinleri hedef alan monoklonal antikorların faydalı olması beklenmektedir. Eozinofilik inflamasyon astım patogeneğinde önemli bir olaydır.

IL-5 eozinofillerin üretimini, hayatta kalmasını, olgunlaşmasını ve inflamasyon bölgesine çekilmesini ayarlayan anahtar bir sitokindir. Mepolizumab, reslizumab, ve benralizumab IL-5'i hedef alan yeni geliştirilmiş monoklonal antikordur. Mepolizumab ve reslizumab Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından eozinofilik fenotipteki ileri derece astım hastalarının tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır. Mepolizumab ve reslizumab direkt olarak IL-5 ligandına bağlanırlar. Bu moleküller etkin bir şekilde dolaşımdaki ve balgamdaki eozinofil sayılarını azaltmışlardır, fakat birkaç çalışmada hava yolu mukozasındaki eozinofiliyi, akut atak oranlarını, akciğer fonksiyonu ve semptom skorlarını iyileştirmede başarısız oldukları görülmüştür. Hayal kırıklığına uğratan bu sonuçlar uygun olmayan hasta seçiminden etkilenmiş olabilir. Erken dönem anti-IL-5 ajanlarının muhtemel mekanistik sınırlamalarının üstesinden gelebilmek adına, benralizumab adlı bir anti-IL5R monoklonal antikoru geliştirilmiştir. Benralizumab, önceden MEDI-563 olarak bilinmekteydi, bir humanize rekombinant IgG1-k izotipinde monoklonal antikordur. Bu antikoru rekombinant insan IL-5R α ile aşılardan elde edilmiş olan fare anti-insan IL-5R α monoklonal antikolarından (mAbs) üretilmiştir. Klinik çalışmalar astım için anti-interlökin 5 monoklonal terapilerin az bir oranda FEV1 (veya tahmin edilen değere ait FEV1%) ile hayat kalitesini yükselterek ve atak riski ve kanda ve balgamda eozinofil değerlerini düşürerek emniyetli olabileceğini göstermiştir. Bununla beraber, bu ilaçların PEF ve SABA kurtarma kullanımında herhangi bir anlamlı etkisi bulunmamaktadır. Bunlar hasta seçiminin bir sonucu olabilir. Farklı hastalar için optimal antikoları netleştirmek için yeni klinik denemeler gerekmektedir.

ANTI-IL-4/IL-13 MOLEKÜLLERİ:

Astım patogenezindeki inflamatuvar yollarda araştırılan bir diğer sitokin ise IL-4'tür. IL-4 daha çok aktive T hücreleri tarafından salgılanan pleiotropik (çok fonksiyonlu) bir sitokindir. Mast hücreleri, bazofiller ve eozinofiller de IL-4

salgılayabilirler. IL-4, IgE izotip geçişinde, T hücrelerinin Th2 yönünde polarize olmalarında ve Th2 hücrelerinin IL-4, IL-5 ve IL-13 üretmelerinde önemlidir. IL-4R α CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinde, B hücrelerinde, makrofajlarda, akciğer epitel hücrelerinde, hava yolu goblet hücrelerinde, ve düz kas hücrelerinde ifade edilir (11). IL-4 ve IL-13 arasında fonksiyonel homojenlik vardır. IL-4 IL-4 reseptör α -altbirimi (IL-4R α) ve α γ C altbiriminden oluşan heterodimerik reseptör kompleksi aktive edebilir. IL-13 IL-4R α ve IL-13 reseptör α 1-altbirimini (IL-13R α 1) aktive edebilir. Hem IL-4, hem de IL-13 IL-13 reseptörünün α -altbiriminin ve IL-4 reseptörünün α -altbiriminin heterodimerik kombinasyonuna bağlanabilir. Ve bu hem IL-4, hem IL-13'ün sinyal vermesine yol açar. Bu nedenle, IL-4R α altbiriminin, bu reseptör zincirini hedef alan bir antikörle bloklanmasının hem IL-4, hem de IL-13'ün etkilerini bloklayacağı tahmin edilmektedir.

Pascolizumab ve VAK694 IL-4 nötralizan monoklonal antikörlerdir. Ayrıca dupilumab, pitrakinra and AMG-317 gibi IL-4 reseptör antagonisti ilaçlar keşfedilmiştir. Hatta, çözülmüş IL-4'ü yakalayıp IL-4 reseptörlerine bağlanmasını engelleyen rekombinant IL-4R α geliştirilmiştir. Bu molekül altrakincept olarak adlandırılmaktadır. Bununla beraber, bu ilaç üzerindeki araştırmalar üreticisi tarafından durdurulmuştur, çünkü, faz 3 klinik deneme daha önceki umut verici sonuçları doğrulamayarak başarısız olmuştur. IL-4 ve IL-13 sinyalleri arasında yüksek kesişme (birbiriyle benzerlik, ortaklık) olduğundan, IL-4 ve IL-13'ün ikisini birden bloklamanın daha etkili olacağı umulmuştur. Dupilumab IL-4 ve IL-13 sinyallerini birarada inhibe eden bir ilaçtır. IL-4 reseptörünün alfa alt birimine bağlanan bir moleküldür. Faz II denemeleri dupilumabın bu ilacı kullanan hastalarda astım ataklarını azalttığını göstermiştir. Dupilumab ayrıca akciğer fonksiyonunu iyileştirmiştir. Hasta grubunda inhale kortikosteroid dozunu azaltmıştır. Ayrıca CCL17 (TARC), CCL26 (eotaxin-3), ve IgE gibi Th-2 ilişkili inflamatuvar belirteçlerin serumdaki azalmış konsantrasyonlarıyla oransal olarak nefesle verilen nitrik oksitte bağlantılı bir

azalma vardı. Bu sonuçlar kayda değer ve yeni klinik denemeler bize dupilumabın uzun dönem etkinliğini gösterecektir .

IL-4'ü hedef alan benzer bir ilaç ise pitrakinradır. Bu IL-4Ra'yı rekabetçi olarak inhibe ederek IL-4 ve IL-13'ün her ikisinin etkisine müdahale eden bir insan IL-4 varyantıdır. Pitrakinra adlı rekabetçi antagonistle yapılan çalışmalar göstermiştir ki bu molekül astım ataklarında azalmaya ve eozinofili olan hastalarda astım semptomlarında iyileşmeye neden olmaktadır. Pitrakinra hafif atopik astımlı hastalarda alerjen maruziyeti sonucu açığa çıkan geç-faz astım cevabını zayıflatmıştır. Diğer ilaç AMG317 hafiften ileri dereceye kadar astımlı 300 kadar hastada bir diğer faz II denemesinde test edilmiştir. 12 hafta boyunca haftalık enjeksiyonlar iyi tolere edilmiştir, fakat astım kontrol anket skorunda (ACQ skoru, primer çıktı) anlamlı bir etki gözlemlenmemiştir .

IL-13 IL-4 ile %30 homoloji paylaşır. IL-13 Th2 hücreleri, ILC2ler (doğal lenfoid hücreler 2), mast hücreleri, bazofiller ve eozinofiller tarafından salgılanır. IL-13 goblet hücre farklılaşmasını artırma ve fibroblastları aktive etme potansiyeline sahiptir. IL-13 aşırı bronşiyal duyarlılıkta artışı ve B hücre antikoru üretiminin IgE'ye geçişini uyarabilir. IL-13 IL-4'e benzerdir ve aynı sinyal yollarını kullanır. IL-13'ün yüksek afiniteli reseptörü IL-4R α /IL-13R α 1 heterodimeridir. IL-13R α 1 eozinofil, B hücreleri, monositler, makrofajlar, düz kas hücreleri, akciğer epitel hücreleri, hava yolu goblet hücreleri ve endotelial hücreler üzerinde bulunmaktadır. IL-13'ü hedef alan biyolojikler anti-IL-13 monoklonal antikordur: anrukinzumab, dectrekumab, GSK679586, IMA-026, lebrikizumab, RPC-4046, andtralokinumab.

İleri derecede astımı olan hastalar yüksek doz inhale veya oral kortikosteroid tedavisine rağmen artmış balgam seviyelerine sahiptirler. Lebrikizumab IL-13'e bağlanarak fonksiyonunu inhibe etmesi için geliştirilmiş çok sayıda humanize monoklonal antikordan birisidir. Randomize, çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmada 219 hasta gözlemlenmiş ve lebrikizumabın astımın seyrini etkileyip etkilemediği araştırılmıştır. Lebrikizumab tedavisinin akciğer fonksiyonunun

iyileşmesiyle ilişkili olduğu görülmüştür. Tedavi öncesi serum periostin seviyeleri yüksek olan hastalarda lebrikizumab ile akciğer fonksiyonlarındaki iyileşmenin daha fazla olduğu görülmüştür. Bu terapi klinikte kullanılmadan önce daha derinlemesine değerlendirilmelidir. Tralokinumab adlı insan IL-13 nötralizan immünoglobulin G4 monoklonal antikoru hafiften ileri dereceye kadar kontrol tedavilerine tam cevap vermeyen hastalarda denenmiştir. Hastalar her iki haftada bir 13 hafta boyunca subkutan olarak tralokinumab veya plasebo almışlardır. Tedavi kabul edilebilir düzeyde tolere edilmiş ve güvenli olmasına rağmen, astım ataklarını azaltmamıştır .

ANTİTİMİKSTROMAL LENFOPOİETİN:

Timik stromal lenfopoietin (TSLP) epitel hücrelerden üretilen, alerjik inflamasyonu uyarabilen ve böylece astımda rol oynayabilen bir sitokindir. Epitelyal üretilen bir sitokindir ve IL-7 reseptör alfa zinciri (IL-7R α) ve TSLP reseptör alfa zincir 1 (TSLPR α) ikilisinin oluşturduğu bir heterodimer olan TSLP-R reseptörü aracılığıyla etkisini ortaya koyar. Hematopoietik hücrelerde, TSLP-R genellikle DCs (Dendritik hücreler), monositler, B hücreleri, T hücreleri, NK (doğal öldürücü) hücreleri, invariyan doğal öldürücü T hücreleri (iNKT), eozinofiller, bazofiller ve mast hücrelerinde bulunur .

Immünoglobulin G2 lambda izotipinde bir insan anti-TSLP monoklonali (AMP157) insan TSLP proteinine bağlanır ve reseptörüyle bağlantısını engeller. Bu antikor bir klinik denemede değerlendirilmiştir. Random olarak belirlenen 31 hafif alerjik astımlı hasta ayda bir olmak üzere 3 kere damardan AMG 157 (700 mg) veya plasebo almışlardır. Primer çıktı, geç astım cevabında FEV'deki maximum yüzde azalması AMG 157 grubunda plasebo gruba göre 84. günde %45.9 daha azdı. AMG 157 alerjen tarafından indüklenen bronkokonstriksiyon ve hava yolu inflamasyonunu azaltmıştır. Herhangi ciddi bir yan etki rapor edilmemiştir. Bu ilaç üzerinde klinik uygulamada kullanımını netleştirmek için daha ileri çalışmalar planlanmaktadır .

ANTI-IL-9 MONOKLONAL ANTİKORU:

IL-9 bir Th2 sitokini ve T hücre ve mast hücre büyüme faktörüdür. Anti-IL-9 antikor tedavisinin olgun mast hücre sayısı ve aktivasyonunda azalmayla beraber alerjen tarafından indüklenen hava yolu yeniden yapılanmasından (remodelling) koruduğu gösterilmiştir. Ayrıca profibrotik mediyatörler olan transforming büyüme faktörü (TGF)-b1, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), and fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2) gibi faktörlerin akciğerde ifadesini azaltabilmektedir. Alerjik hastalıklarla ilişkili hücre tipleri olan Th2 lenfositler, mast hücreleri, B hücreleri, eozinofiller ve hava yolu epitel hücreleri üzerindeki pleitropik (çok fonksiyonlu) aktivitelerinden dolayı IL-9'un alerjideki rolü araştırılmıştır. Bir anti-IL-9 monoklonal antikor (MEDI-528) bir klinik denemede 327 astımlı hastada denenmiştir. Hastalar normal astım ilaçlarına ek olarak plasebo veya MDI-528'in 3 dozundan birini almak üzere (30, 100 ve 300 mg subkutan, haftada iki kez 4 hafta boyunca) randomize edilmişlerdir. Normal ilaçlara ek olarak MEDI-528 eklenmesi ACQ-6 skorlarını, astım atak sıklığını veya FEV1 değerlerini iyileştirmemiştir. Bu ilacın astım seyrine etkisini araştırmak için daha fazla klinik çalışma yapılmalıdır. Bundan dolayı IL-9 veya reseptörünü hedef almanın klinik potansiyelinin açığa çıkarılması sonraki çalışmalara kalmaktadır .

ANTI-IL-2 ANTİKORU:

Alerjene maruz kalma IL-2 ve onun reseptörünün (IL-2R) a zincirinin (sCD25) ifadesini ileri derece astım hastalarının hava yollarında uyarabilir. Daclizumab yüksek afiniteyle IL-2R reseptörünün alfa altünitesine (CD25) bağlanan humanize bir monoklonal antikordur ve IL-2'nin bağlanmasını ve biyolojik aktivitesini inhibe eder. Daclizumab T hücre çoğalması ve sitokin üretimi gibi T hücre fonksiyonlarını bloke eder. Bu antikor randomize kontrollü bir çalışmada araştırılmıştır. İlaç hafiften ileri derecedeki kronik astıma kadar hastalarda

pulmoner fonksiyon ve astımı düzeltme potansiyeline sahiptir. Klinik uygulamada immünsupresyon riski açığa kavuşturulmalıdır.

ANTI-GATA3 SPESİFİK DNAZYME:

Yaklaşık olarak astım hastalarının yarısı alerjene maruz kaldıklarında Th2 tipinde bir cevap geliştirirler. Bu Th2 cevabı IL-4,5 ve 13 üreten Th2 hücrelerinin baskın olarak aktivasyonu ile karakterizedir. Tüm Th2 sitokinlerinin ifadesi ve üretimi Th2 hücre farklılaşması ve aktivasyonu için gerekli olan zinc-finger ailesinden bir transkripsiyon faktörü olan GATA3 tarafından kontrol edilmektedir. Bu faktör Th2 immün aktivasyon yolağının baş (master) transkripsiyon faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle GATA3 mesajcı RNA'sına bağlanarak onu kesen sentetik bir DNA molekülü (DNAzyme) Th2 immün ağını bozacak bir müdahale şeklinde çözüm olabilir. SB010 adlı bu sentetik molekül allerjik astım hastalarında alerjen provokasyonundan sonra erken ve geç astım cevabını anlamlı olarak azaltabilmiştir. Bu ilaçtan sonra yapılan biyomarkır analizi Th2 tarafından düzenlenen inflamatuvar cevaplarda azalma göstermiştir .

ANTI-IL-17ANTİKORU:

Astım hastalarının yarısı Th2 yönünde bir immün cevap gösterirken, kalanların bir kısmı Th17 yönünde bir cevap göstermektedir. Bu alt popülasyon Th17 tarafından yönlendirilen bir inflamasyon ile karakterizedir. Th17 hücreleri eozinofilleri ve nötrofilleri o bölgeye taşıyarak hava yolu aşırı duyarlılığına katkıda bulunabilirler. Bu nedenle, IL-17 reseptör bloklanmasının astım tedavisinde faydalı olacağı önerilmiştir. IL17'yi hedef alan biyolojikler bir anti-IL-17A monoklonal antikoru olan secukinumab ve bir adet anti-IL-17 reseptör monoklonal antikoru olan brodalumab içerir. IL-17A'nın inhibe edilmesinin tüm astım hastaları üzerine bir etkisi olmamasına rağmen, bir alt grup analizi kesin olmayan bir anlamlılıkta bir etki göstermiştir. Secukinumab'ın astımdaki rolü

üzerine daha fazla çalışma yapılmalıdır. Brodalumab (AMG 827) immunoglobulin G2 (IgG2) izotipinde bir insan anti-IL-17RA monoklonal antikordur. İnsan IL-17RA'ya yüksek afiniteyle bağlanarak, IL-17A, -17F, -17A/F heterodimer, ve -17E (IL-25)'nin biyolojik aktivitesini bloke eder. Brodalumab IL-25 ve IL-17A ve IL-17F'nin aktivitesini bloke edebilir. 302 kişilik randomize kontrollü bir deneyde Brodalumabın hastalar üzerinde bir etkinliği olmadığı görülmüştür. İleri çalışmalar bu ilacın potansiyelini açıklığa kavuşturabilir .

ANTI-TNF ANTİKORLARI:

Ayrıca, ileri derecede ve inatçı astım (SPA) tedavisinde değerlendirilen fakat faz II aşamasından sonra onay almayan hümanize monoklonal antikolar (HMA) aşağıdaki gibidir: Infliximab (Rekombinant insan-fare kimerik anti-TNF α monoklonal antikoru Infliximab), etanercept (Çözünür TNF α reseptör füzyon protein), and golimumab (Tamamen insan TNF α -bloklayıcı antikor) . Astımda TNF alfa hava yolu nötrofilisi ile bağlantılı olarak artar. Berty ve arkadaşları, dirençli astım hastalarında periferik kan monositlerinde membran-bağlı TNF- α , TNF reseptör 1, and TNF- α -dönüştüren enzim ifadelerindeki artışla delil sunulduğu üzere TNF-alfa ekseninin artış gösterdiğini göstermişlerdir. Golimumab ile tedavi ileri derecede ve inatçı astım hastalarında tercih edilebilir bir risk-fayda profili göstermemiştir. Etanercept ile yapılan randomize plasebo kontrollü bir çalışmada astım ataklarında küçük bir azalma görülmüştür. Bir vaka serisi raporunda, infliximabın ileri derecede, kontrol edilmeyen, steroid bağımlı astımda atakları ve hastane yatışlarını azaltabildiği bildirilmiştir. Bazı ileri derecede ve dirençli astım alt tiplerinde anti-TNF-alfa terapisinin bir rolü olabilir. Bununla birlikte, unutulmamalıdır ki bu ajanların hasta emniyetiyle ilgili bazı riskleri olabilir ve bu ilaçlar yalnızca dikkatli bir şekilde bazı ileri derecede ve dirençli astım alt tiplerinde kullanılabilir.

ANTI-IGE MOLEKÜLLERİ:

İlk üretilen anti-IgE monoklonal antikoru omalizumab olarak adlandırılmıştır. Günümüzde, bu antikor astım için onaylanmış bir tedavi opsiyonudur .

Diğer humanize umut vadeden, ancak henüz onaylanmamış monoklonal antikor ligelizimabtır. Ligelizimab IgE'nin Cε3 domainine çok yüksek afinite ile bağlanır. Ligelizimab IgE'nin daha uzun süre bastırılmasını sağlayabilir. Bu biyolojik ajanla ilgili denemeler devam etmektedir .

Kaynaklar:

Arzu Didem Yalcin, Kevser Onbaşı, Ruşen Uzun, Felix Herth, Philipp Albert Schnabel

Human(ized) monoclonal antibodies in Atopic patients - State of art.

Article in press C-European Journal of Immunology (SCI-E)• March 2017 (acceptance)

SİGARA VE ASTIM

Gülşen Göney*, Arzu Didem Yalçın**

*Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji
Bölümü, Ankara

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Hastanesi, Alerji ve Klinik
İmmünoloji Ünitesi, Antalya

Sigara bağımlılığı ve astım hastalığı son yıllarda prevalansı giderek artmakta olan önemli halk sağlığı problemleridir. İçerdiği dörtbin üzerindeki kimyasal madde nedeniyle sigara kullanımının, sigara dumanına pasif maruziyetin hatta üçüncü el maruziyetin insan sağlığını tehdit edici hastalıklara neden olabileceği ve önlemler alınması gerektiği bilinmektedir. Önemli bir toksik kimyasal madde maruziyet kaynağı olan sigara ile astım arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi her iki sağlık problemiyle mücadeleye yönelik bilgileri de içermesi bakımından önem teşkil etmekte olup sunulan derlemede her biri önemli birer halk sağlığı problemi olan sigara kullanımı ve astım ilişkisi değerlendirilmiştir.

SİGARA KULLANIMI VE ASTIM İLİŞKİSİ

Astım, genetik ve çevresel faktörlerin bir arada rol aldığı multifaktörel nedenler ile oluşabilen kronik bir hastalık olup son yıllarda hem yetişkinler hem de çocuklarda prevalansı geniş yayımlı artış ile seyretmektedir (1). Astım atağı, astımlı bir hastada gittikçe ilerleyen nefes darlığı, öksürük, hırıltı veya göğüste baskı hissi yakınmalarının ortaya çıkışı ve bunlara PEF, FEV1 azalması gibi solunum fonksiyon testi (SFT) bozukluklarının eşlik etmesi olarak tanımlanır. Birçok nedenle astım görülebilmekte olup sigara kullanımı ve sigara dumanına pasif olarak maruz kalınması da bu nedenler arasında gösterilmektedir (2). Sigara

kullanımının ve sigara dumanına maruz kalınmasının başta astım olmak üzere solunum fonksiyonları üzerine etkileri pek çok çalışma ile ortaya konulmuştur (3,4). Yetişkinlerde yapılan çalışmalar, sigara kullanan kişilerde astım görülme sıklığını, hiç sigara içmemiş kişilerde astım görülme sıklığı ile karşılaştırarak sigara kullanımı ve astım arasındaki ilişkiyi incelemeyi hedeflemiştir. Sigara kullanımı ve astım ilişkisini inceleyen epidemiyolojik çalışmalar sigara kullanımı ve sigara dumanına pasif maruziyetin astım riskini arttırabileceği yönündedir. İsveç'te 20-65 yaş aralığında bronşiyal astımlı kişiler üzerinde yapılan ve sigara kullanımı ile astım riski arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçlayan epidemiyolojik çalışma sonuçlarında sigara kullanım geçmişinde artış ile astım riskinde artış arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Özellikle üç yıl ve üzeri sigara kullanım geçmişine sahip kişilerde astım görülme riskinin iki kat artabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Bu duruma karşın çalışma ortamından kaynaklı olan sigara dumanına pasif maruziyet ile astım görülme riski arasında sigara kullanan kişilerle karşılaştırıldığında nispeten daha düşük bir risk söz konusudur (4). Benzer şekilde İsveç'te 20-50 yaş arası 15813 yetişkin üzerinde yapılan retrospektif çalışma sonuçları kadınlarda, erkeklerle kıyaslandığında astım görülme riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu duruma ek olarak sigara kullanmış olan kişilerde, hiç sigara kullanmamış kişilerle kıyaslandığında, astım görülme riskinde artış olabileceği ifade edilmiştir (5).

İKİNCİ EL (PASİF) SİGARA MARUZİYETİ VE ASTIM İLİŞKİSİ

En önemli “kapalı ortam hava kirliliği” nedenleri arasında sigara dumanı gösterilmekte olup kapalı ortam hava kirliliği de sağlık sorunlarının artmasına neden olabilmektedir. Parental faktörlerin, maternal ya da paternal sigara kullanımının, yeni doğanlarda özellikle doğum sonrası ilk yılda, önemli solunum yolu hastalıklarına neden olabileceği çalışmalarla gösterilmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl iki yüz binden fazla çocukta parental sigara maruziyeti nedeniyle astım görülmektedir. Yapılan araştırmalar, sigara dumanına

pasif maruziyetin bebeklerde astım riskinde artışa neden olabileceği yönündedir. Özellikle hamilelik döneminde sigara kullanımının bir başka ifadeyle maternal sigara maruziyetinin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fonksiyonel residual kapasitede (V'_{maxFRC}) düşüşe neden olabileceği bildirilmiştir (6,7). Sigara dumanına pasif maruziyet astıma neden olabilecek çevresel faktörler arasındadır (1). Geçtiğimiz on yılda ebeveynlerin ev ve arabalarında sigara kullanımını bırakmalarının çocuklarda astım gelişimini önleyebileceğine yönelik çalışmalar da yapılmış olup ev ve arabada sigara içiminin yasaklanması ile çevresel olarak sigara dumanına maruziyetin önlenebileceği, bu durumun sonucu olarak da astımlı çocuklarda yaşam kalitesinin arttırılabileceği sonucuna ulaşılmıştır (6). Pasif olarak sigara dumanına maruziyet ve çocuklarda bronşiyal astım gelişimi üzerine yapılan çalışmalar bebeklerde (1-12 aylık) pasif maruziyetin astım gelişimine etkisinin olabileceği buna karşın anne sütüyle beslenmenin bronşiyal astım gelişimine negatif etkili olabileceği bir başka değişle anne sütüyle beslenmenin astımın ortaya çıkışına karşı koruyucu etkisinin olabileceğine değinilmiştir (8). Yapılan araştırmalar sadece çocukluk çağında değil ergenlik döneminde de parental sigara maruziyetinin astımın ortaya çıkmasında etkili olabileceğini göstermektedir. Bulgular, özellikle maternal olarak sigara dumanına maruz kalan genç kızlarda pasif maruziyetin astım semptomlarının görülmesinde bir risk faktörü olabileceği yönündedir (9). Parental sigara maruziyeti ve çocukluk çağı astım ilişkisine yönelik olarak vaka kontrol ve longitudinal çalışmaların değerlendirildiği literatür sonuçlarına göre çevresel olarak sigara dumanına maruziyet hırıltılı solunum ataklarını tetikleyen bir kofaktör olarak düşünülmelidir (10). Pasif maruziyet ve astım ilişkisini araştırmaya yönelik 0-5 yaş grubu arasında 4331 çocuk maternal maruziyetleri bakımından incelenmiş olup sonuç olarak günde yarım paket ve daha fazla sigara içen annelerin çocuklarının, sigara içmeyen annelerin çocuklarıyla karşılaştırıldığında daha yüksek astım riskine sahip olduğu ortaya çıkartılmıştır. Diğer çalışmalarla benzer şekilde, annenin sigara içmesinin çocukta astım hastalığının daha erken

başlamasına, çocuklarda daha yüksek oranda astım hastalığının görülmesi ve astım ilacı kullanımında artışa neden olabileceği sonuçlarına ulaşılmıştır. Özellikle kadınların gebelik döneminde, çocukların ise çocukluk döneminin ilk 5 yılında sigara dumanına maruziyetten kaçınılması gerektiği vurgulanmıştır (11).

ÜÇÜNCÜ EL SİGARA MARUZİYETİ VE ASTIM İLİŞKİSİ

Sigara gibi tütün ürünlerinin kullanımı kapalı ortam hava kirliliğine ve içiminden sonra da dumanının yüzey tarafından emilmesi ve partikül maddelerin ortamda kalması nedeniyle de üçüncü el sigara dumanı maruziyeti ortaya çıkabilmektedir (12). Üçüncü el sigara dumanı maruziyeti ve astım arasındaki ilişkiye yönelik az sayıda çalışma olmakla birlikte, çevresel sigara dumanının astım insidansını arttırdığı bilindiği için ve sigara dumanı gibi zararlı etkilere karşı özellikle hassas oldukları düşünüldüğü için var olan çalışmalarda daha çok bebekler ve çocuklar üzerine yoğunlaşmıştır. İyi bilinmelidir ki çocuklar küçük yetişkinler olmayıp, kapalı ortamlarda daha fazla süre kalmaları, yetişkinlerle karşılaştırıldığında daha düşük yükseklikteki ortam havasını solumaları, yaşlarına özgü yerde oynama, üçüncü el sigara dumanının risklerini taşıyan cisimlere bilinçsiz olarak dokunmaları gibi özellikleri ile maruziyet miktarları da artabilmektedir (12-14). Özellikle sigara dumanı içerdiği ultrafine partiküller ile astıma neden olabilmektedir (15). Kamusal alanda sigara yasağının uygulanmasıyla pasif maruziyet ve üçüncü el maruziyet miktarının azalması sonucunda popülasyonda başta astım olmak üzere solunum yolları hastalıkları oranında bir düşüş görülmektedir (13).

TARTIŞMA

Yetişkinler üzerinde yapılan çalışmalar astım hastalığına sahip ve sigara kullanan kişilerin sigara kullanımından vazgeçemedikleri sonucunu ortaya koymaktadır. Özellikle astım hastası erişkinlerde sigara kullanımı önlenerek, sigara bağımlılığının terkedilmesine yönelik çalışmalar hedeflenmeli ve sigara dumanına pasif maruziyetten de kaçınmaları yönünde uyarılmaları gerekmektedir. Birçok çalışmada gebelik döneminde sigara kullanımı bebeklik, çocukluk hatta ergenlik döneminde astım riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle maternal sigara maruziyetinin önlenmesi çocuk sağlığı için önem arz etmektedir. Ayrıca üçüncü el maruziyetin de önlenmesi açısından sigara içen kişilerin sigara içerken üzerinde bulunan giysileri ile diğer insanlarla özellikle çocuk ve bebeklerle yakın temastan kaçınması akla gelen koruyucu bir yöntem olabilmektedir. Önemli bir halk sağlığı problemi olan sigara bağımlılığının terk edilmesine yönelik çalışmalar yapılması ile bir diğer önemli sağlık problemi olan astım hastalığının yaygınlaşmasının da önlenebileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Colilla S, Nicolae D, Pluzhnikov A, Blumenthal MN, Beaty TH, Bleecker ER, Lange EM, Rich SS, Meyers DA, Ober C, Cox NJ. Evidence for gene-environment interactions in a linkage study of asthma and smoking exposure. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;111(4):840-6.
2. Jafer AT, Mahmood AA, Fatah MA, Jasim MA. Guidelines for the diagnosis and management of asthma.
3. Flodin U, Ponsson P, Ziegler J, Axelson O. An epidemiologic study of bronchial asthma and smoking. *Epidemiology*. 1995; 6(5):503-5.
4. Toren K, Hermansson BA. Incidence rate of adult-onset asthma in relation to age, sex, atopy and smoking: a Swedish population-based study of 15813 adults. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 1999;

3(3):192-7.

5. Young S, Sherrill DL, Arnott J, Diepeveen D, LeSouëf PN, Landau LI. Parental factors affecting respiratory function during the first year of life. *Pediatric pulmonology*. 2000; 29(5):331-40.
6. Halterman JS, Fagnano M, Conn KM, Szilagyi PG. Do parents of urban children with persistent asthma ban smoking in their homes and cars?. *Ambulatory Pediatrics*. 2006; 6(2):115-9.
7. Office of Environmental Health Hazard Assessment. Health effects of exposure to environmental tobacco smoke: final report. Sacramento: California Environmental Protection Agency, 2005. (Accessed August 23, 2010, at http://www.oehha.org/air/environmental_tobacco/2005etsfinal.html.)
8. Wafula EM, Limbe MS, Onyango FE, Nduati R. Effects of passive smoking and breastfeeding on childhood bronchial asthma. *East African medical journal*. 1999; 76(11):606-9.
9. Van De Ven MO, Engels RC, Kerstjens HA, Van Den Eijnden RJ. Bidirectionality in the relationship between asthma and smoking in adolescents: a population-based cohort study. *Journal of Adolescent Health*. 2007; 41(5):444-54.
10. Strachan DP, Cook DG. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax*. 1998; 53(3):204-12.
11. Weitzman M, Gortmaker S, Walker DK, Sobol A. Maternal smoking and childhood asthma. *Pediatrics*. 1990; 85(4):505-11.
12. Ferrante G, Simoni M, Cibella F, Ferrara F, Liotta G, Malizia V, Corsello G, Viegi G, La Grutta S. Third-hand smoke exposure and health hazards in children. *Monaldi archives for chest disease*. 2015; 79(1).
13. Mackay D, Haw S, Ayres JG, Fischbacher C, Pell JP. Smoke-free legislation and hospitalizations for childhood asthma. *New England Journal of Medicine*. 2010; 363(12):1139-45.

14. Rehan VK, Sakurai R, Torday JS. Thirdhand smoke: a new dimension to the effects of cigarette smoke on the developing lung. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2011; 301(1):L1-8.
15. Deming D. The impact of second-hand tobacco smoke exposure on pregnancy outcomes, infant health, and the threat of third-hand smoke exposure to our environment and to our children. 2012

ASTIM BÜLTENİ

