

**PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ : Prof. Dr. BETÜL AYŞE SİN**

**PROJE NUMARASI : 2003-08-09-124**

**BAŞLAMA TARİHİ : 03.03.2004**

**BİTİŞ TARİHİ : 09.06.2005**

**RAPOR TARİHİ : 16.09.2005**

**T.C.  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJESİ  
KESİN RAPORU**

**ARI VENOMU ALLERJİSİ OLAN OLGULARDA VENOM İMMÜNOTERAPİSİNİN KLINİK ETKİNLİĞİNİN ERKEN DÖNEMDE DEĞERLENDİRİLMESİ ;**

**ARI VENOMU ALLERJİSİ OLAN VE VENOMA DUYARLI OLMAYAN SAĞLIKLI ARI YETİŞTİRİCİSİ İLE NONATOPİK KONTROL GRUPLARINDA HLA GENETİK ANALİZİ VE SİTOKİN GEN POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ : Prof. Dr. BETÜL AYŞE SİN**

**PROJE NUMARASI : 2003-08-09-124**

**BAŞLAMA TARİHİ : 03.03.2004**

**BİTİŞ TARİHİ : 09.06.2005**

**RAPOR TARİHİ : 16.09.2005**

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ**

**ANKARA - 2005**

Projenin gerçekleştirilmesi için önerileriyle destek veren çok değerli hocam Prof. Dr. Zeynep Mısırlıgil'e, araştırmancının laboratuvar ile ilgili bölümünün yaptığı AÜ Tıp Fakültesi Klinik İmmünloloji ve Romatoloji Bilim Dalı Laboratuvar sorumlusu Doç. Dr. Hüseyin Tutkak ve diğer laboratuvar çalışanlarına, projenin yürütülmesi sırasında büyük emek gösteren kliniğimizin emektaş hemşireleri Gülay Temiz ve Yelda Ateş'e, ayrıca arı yetiştircilerinin çalışmaya dahil edilmesinde bize yardımcı olan AÜ Ziraat Fakültesi öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Vasfi Gencer'e, araştırma tamamlandıktan sonra verilerin değerlendirilmesi için bize yol gösteren ve istatistik analizleri yapan AÜ Tıp Fakültesi Bioistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. S. Kenan Köse'ye ve projenin yürütülmesinde bana yardımcı olan Uz. Dr. Gülden Paşaoğlu'na içten teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Prof. Dr. Betül Ayşe Sin

## **I. PROJENİN TÜRKÇE ADI VE ÖZETİ**

**Arı venomu allerjisi olan olgularda venom immünoterapisinin klinik etkinliğinin erken dönemde değerlendirilmesi;**

**Arı venomu allerjisi olan ve venoma duyarlı olmayan sağlıklı arı yetiştircisi ile nonatopik kontrol gruplarında HLA genetik analizi ve sitokin gen polimorfizmlerinin araştırılması**

Arı sokması toplumda sık karşılaşılan bir durumdur. Arı venomuna karşı allerjik reaksiyonlar arasında özellikle anafilaksi hayatı tehdit edebilen ve bazen ölümle sonuçlanabilmesi nedeniyle ayrı bir öneme sahiptir. Ayrıca anafilaksi gelişme riski olan kişilerde arı sokacak endişesiyle yaşam kalitesini bozmaktadır. Arı sokması sonucu ciddi sistemik reaksiyon gelişen hastalarda tedavi için önerilen venom immünoterapinin %80-90 oranında koruyucu olduğu bildirilmektedir. Anafilaktik reaksiyon ve ölüm riski olan kişilerin saptanması, tedavinin planlanması, etkinliği ve süresi ile ilgili tartışmalar hala sürdürmektedir.

Bugüne kadar astım ve allerjik hastalıklarda allerjene IgE yanıtı oluşumunda genetik ve çevresel faktörlerin etkisi olduğu belirlenmiştir. Ancak arı venomu allerjisinde IgE yapımı ile HLA Class I ve Class II抗原leri arasındaki ilişkiyi araştıran çok az sayıda çalışma vardır. Bilindiği gibi arı sokan herkeste sistemik allerjik reaksiyon görülmemekte, çoğu kişide ya hiç belirti ortaya çıkmamakta ya da geçici lokal hafif reaksiyon görülmektedir. Buradan yola çıkarak, arı venomu allerjisinde risk oluşturabilecek ya da koruyucu olabilecek genetik özelliklerin araştırılması amaçlanmıştır. Bunun yanısıra, 3-5 yıl gibi uzun süreli uygulanan ve maliyeti yüksek olmakla birlikte arı venomu allerjisini önlemede en önemli tedavi yöntemi olan immünoterapinin bir yıl gibi erken dönemde etkinliğinin değerlendirilmesi planlanmıştır. Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı polikliniğine arı sokması sonucu sistemik allerjik reaksiyon öyküsü ile başvuran 21 hasta alındı. Hastalardan 17 tanesine ( 8 tanesine balarısı, 9 tanesine yaban arısı venomu ile) venom immünoterapi (ALK-Abello, Hørsholm, Denmark) başlandı. VİT öncesi ve 1. yıl sonunda spesifik IgE, spesifik IgG ve spesifik IgG4 düzeyleri ölçüldü (Pharmacia CAP

FEIA System, Uppsala, Sweden). Sadece 14 hastada 1 yıl sonra intradermal deri testleri tekrarlandı. Kontrol grupları olarak; arıcılık yapan ve arı venomuna öykü ve deri testleri ile duyarlı bulunmayan 19 kişi, ve öyküde arı sokması ile reaksiyon tanımlamayan nonatopik sağlıklı 18 kişi seçildi. Hasta ve kontrol gruplarında HLA Class I (HLA-A,B,C) ve Class II (HLA-DR,DQ,DP)抗jenlerine PCR yöntemi ile bakıldı (Olerup SSP AB, Sweden). Ayrıca bu grplarda sitokin genotiplendirmesi yapıldı (Cytokine CTS-Tray PCR SSP Typing Kiti, University Clinic, Heidelberg, Germany).

VİT yapılan hastalarda deri testleri, spesifik IgE ve spesifik IgG düzeyleri bakımından İT öncesi ve 1. yıl sonu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Buna karşın rush hızlı yöntemle VİT yapılan 14 hastanın spesifik IgG4 düzeyinde İT'den bir yıl sonra anlamlı yükselme bulundu ( $p<0.05$ ). VİT'ye bağlı önemli bir yan etki görülmeli.

HLA fenotipleri arasında; HLA-B\*18, HLA-DRB1\*14 ve HLA-DRB1\*03 aleller, arı allerjisi olan hastalarda nonatopik sağlıklı kontrollerden daha sık bulundu (sırasıyla %28.6 vs %0  $p=0.017$ , %23.8 vs %0  $p=0.035$ , %19 vs %0  $p=0.05$ ). HLA-A\*03, HLA-B\*52 ve HLA-Cw\*03 (sırasıyla %57.9 vs %14.3  $p=0.004$ , ve %26.3 vs %0  $p=0.018$ ) alellerinin taşınma sıklığı arı yetişiricisi olan kişilerde arı allerjili hastalardan daha yüksek iken, HLA-B\*07 ve HLA-Cw\*07 (sırasıyla %23.8 vs %0  $p=0.031$ , %61.9 vs %15.8  $p=0.003$ ) alellerinin bulunma sıklığı arıcılarda arı allerjili hastalara göre daha düşük idi. Bununla beraber, hem arı allerjisi olan hastalar (sırasıyla %38.1 vs %11.1  $p=0.058$ , %42.9 vs %5.6  $p=0.009$ ), hem de arıcılarda (sırasıyla %42.1 vs %11.1  $p=0.038$ , %47.4 vs %5.6  $p=0.004$ ) HLA-DRB5\*01/02 ve HLA-Cw\*12 aleller sağılıklı nonatopik kontrol grubundan daha fazla bulundu. Ayrıca, arıcılarda nonatopik sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında HLA-DRB1\*15 ve HLA-B\*40 aleller daha sık gözlendi (sırasıyla %31.6 vs %5.6  $p=0.052$ , %21.1 vs %0,  $p=0.03$ ).

Sonuç olarak; venom immünoterapi etkinliğinin ilk bir yılda deri testleri ve spesifik IgE ve spesifik IgG düzeylerinin takibi ile değerlendirilmesi uygun görünmemekte olup, tedavinin maliyetini artırabilir. Ancak rush gibi hızlı yöntemle yapılan VİT'nin erken dönemde deri test duyarlılığında kaybolma oluşturduğu ve IL-10 yapımını artttığı literatürde gösterilmiş olsa da, deri test cevabında ilk yılda bir değişiklik gözlemedik. Bununla beraber bu hastalarda spesifik IgG4 yapımının artmış olması IL-10 yapımındaki olası yükselmenin sonucunda ortaya çıkılmış olabilir.

HLA analiz bulgularımıza dayanarak; HLA-B\*07 ve HLA-Cw\*07 alellerinin taşınması arı sokması allerjisinde önemli risk oluşturabilir. HLA-B\*18, HLA-DRB1\*14 ve HLA-DRB1\*03 aleller ise arı venomuna duyarlanmada rölatif risk faktörü olarak kabul edilebilir. Oysa, çok daha sıkılıkla ve fazla sayıda arı tarafından sokulmalarına rağmen allerjik reaksiyon görülmeyen arıcılarda diğer çalışma gruplarına göre HLA-A\*03, HLA-Cw\*03 ve HLA-DRB1\*15 alellerinin daha fazla taşınması bunların koruyucu rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Hem arıcı hem de arı allerjili hastalarda HLA-DRB5\*01/02 ve HLA-Cw\*12 alellerinin daha sık bulunması nedeniyle genel antijen olabilir görüşündeyiz. Ancak, kesin bir yargıya varabilmek için daha fazla sayıda kişide yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **PROJENİN İNGİLİZCE ADI VE ÖZETİ**

**Hymenoptera sting allergy: evaluation of efficacy of venom immunotherapy in short-term, HLA-Class I and Class II associations with bee and wasp venom allergy and its relation to cytokine gene polymorphisms**

Allergic reactions to stinging insects cause significant morbidity, cause impairment in quality of life, and are sometimes fatal. Bee and wasp venoms contain protein allergens leading to specific IgE production. After sensitization, they can produce severe local swelling and systemic reactions, including 1 or more of the signs and symptoms of anaphylaxis. Adults with a clinical history of systemic reactions to stings have an increased risk of future systemic reactions for an indefinite period of time. As a result, allergists must detect with optimal sensitivity, all patients who are at risk for potentially life threatening reactions. Venom immunotherapy (VIT) has proven to be very effective in hymenoptera venom anaphylaxis. However, the underlying immunoregulatory mechanisms of VIT remain poorly understood.

It is well known that human leukocyte antigen (HLA) genes play important role in regulating the specific immune response to allergens. Identification of subjects who are predisposed to development of venom allergy would be helpful for the prevention strategies.

The first objective of this study was to assess the early effectiveness of VIT after one year in allergic patients to bee and/or wasp venom. Secondly, we investigated for possible relationship between HLA-Class I and Class II antigens and systemic reactions to these venoms. In addition, Th1 and Th2 cytokines gene polymorphisms were analyzed in the study groups. A total of 21 bee and/or wasp venom sensitive patients who had life-threatening allergic symptoms (Group 1), 19 healthy bee-keepers (Group 2) and 18 nonatopic controls (Group 3) with no sensitive to venoms were included in the study. HLA- Class I (A-C) and Class II (DR, DQ, DP) typing was performed by the PCR using sequence specific primers (Olerup SSP AB, Sweden). Cytokine genotyping was determined with PCR (Cytokine CTS-PCR SSP Tray Kit, Heidelberg, Germany). Among 21 patients who had exhibited systemic anaphylaxis to *Apis mellifera* and/or *Vespula* with a positive skin test reaction and positive serum venom specific IgE, 17 patients were treated with VIT. Eight patients received *Apis mellifera*, and 9 *Vespula* venom allergen extract. All injections were given according to standardized conventional or rush protocol. Serum specific IgE and IgG antibodies to bee and wasp venoms were detected by the UniCAP assay (Upjohn-Pharmacia, Uppsala, Sweden) according to the instructions of the manufacturer. Skin tests, sIgE, sIgG and sIgG4 measurements were performed before and after one year of VIT. Local and systemic reactions due to injections were recorded.

There were no differences in prick (mean diameter of reaction: 2.34 vs 3.66 mm), intradermal (mean concentration of antigen: 0.12 vs 0.11 µg/ml) skin test reactivity, and sIgE (mean: 9.4 vs 8.4 kU/L), sIgG levels (*Apis mellifera*; median: 4.54 mg/l vs 15 mg/l, *Vespula vulgaris*; median: 5.04 mg/l vs 4.91 mg/l) between before and after one year of IT ( $p>0.05$ ). However, sIgG4 levels (mean conc. before and after, 13037.4 vs 21851.9 mg/ml, respectively) were significantly increased after one year when compared with before VIT ( $p<0.05$ ). We did not observe any severe adverse events during the VIT. Among HLA phenotypes, HLA-B\*18, HLA-DRB1\*14 and HLA-DRB1\*03 alleles were observed more frequently in Group1 than Group 3 (28.6% vs 0%  $p=0.017$ , 23.8% vs 0%  $p=0.035$ , 19% vs 0%  $p=0.05$ , respectively). The frequencies of HLA-A\*03, HLA-B\*52 and HLA-Cw\*03 (57.9% vs 14.3%  $p=0.004$  and 26.3% vs 0%  $p=0.018$ , respectively) was increased in Group 2 than Group1 whereas reduced frequencies of HLA-B\*07 and HLA-

Cw\*07 were noted in Group 2 compared to Group 1 (23.8% vs 0% p=0.031, 61.9% vs 15.8% p=0.003, respectively). However, HLA-DRB5\*01/02 and HLA-Cw\*12 was found higher in both Group 1 (%38.1 vs %11.1 p=0.058, %42.9 vs %5.6 p=0.009, respectively) and Group 2 (%42.1 vs %11.1 p=0.038, %47.4 vs %5.6 p=0.004, respectively) than Group 3. Bee-keepers had a greater prevalence of HLA-DRB1\*15 and HLA-B\*40 haplotype compared to nonatopic controls (%31.6 vs %5.6 p=0.052, %21.1 vs %0, p=0.03).

These observations emphasize the importance of HLA-B\*07 and HLA-Cw\*07 alleles as a strong candidate for susceptibility to bee or wasp venom hypersensitivity, at least in our population. However, HLA-B\*18, HLA-DRB1\*14 and HLA-DRB1\*03 haplotype may be associated with relative risk to bee/wasp sting allergy while HLA-A\*03, HLA-Cw\*03 and HLA-DRB1\*15 play a protective role in controlling the IgE immune response.

The mystery of why some sensitized patients react to a sting and others do not remains unsolved. Extension of these studies in a larger populations will lead to a better understanding of genetic basis of human immune responsiveness in bee venom allergy.

During the first year of VIT, there is a rise in venom-specific IgG that subsequently decline in most patients and decrease in specific IgE in long-term. A common explanation for efficacy of VIT is that IgG acts as a blocking antibody to complex with allergen. Despite early evidence supporting the role of IgG antibodies in clinical protection, there is some conflicting reports on the role of IgG-blocking antibodies in which even patients with low IgG levels did not react to sting after 4 years of VIT. It was shown that IgG response after the first year is dominated by IgG4 whereas initial IgG response to VIT is primarily of IgG1 subclass. However, more recent studies demonstrate a Th2 to Th1 shift in cytokine responses during initial VIT with a prominent role for IL-10 (and/or TGF- $\beta$ ) produced by T regulatory cells suggesting a different mechanism for tolerance induced by long-term VIT. There is also evidence that a rush regimen can affect the long-term response, with earlier loss of skin test sensitivity and greater IL-10 response. Our results show that it is not reliable to predict the effectiveness of VIT in short-term such as one year. We can not suggest performing skin tests and measurement of specific IgE and IgG to follow-up patients undergoing VIT after one year as not cost effective.

## **II. AMAÇ VE KAPSAM**

### **GENEL BİLGİLER**

Arı sokması sonucu yaşamı tehdit eden anafilaksi gibi ciddi sistemik allerjik reaksiyonlar gelişebilmektedir. Genel toplumdaarıallerjisinin sıklığı %0.8 ile %5 arasında değişmektedir. Avrupada yapılan bir epidemiyolojik araştırmada İngiltere ve Avustralya'da bu oranın yetişkinlerde %1-4 arasında olduğu bildirilmiştir. Bu allerjik reaksiyonlar bazen ölümcül olabilmektedir. Avrupa'da her yıl yüzden fazla insanınarı sokması sonucu öldüğü tahmin edilmektedir. ABD'de ise yılda 40'dan fazlaarı sokmasına bağlı ölüm bildirilmekte ve bunun gerçek insidanstan düşük olduğu tahmin edilmektedir. Avrupa ve ABD'de yetişkinlerin %2 ile %19'u büyük lokal reaksiyon öyküsü vermiştir (1-4). Arı sokması sonucu sistemik allerjik reaksiyon gelişme öyküsü olan hastalarda ikinci birarı soktuğunda reaksiyonun görülmeye riski daha da artmaktadır ve ilkinde reaksiyon hafif bile olsa tekrarında daha ciddi reaksiyon gelişme olasılığı çok daha fazladır. Bu durum anafilaksi riski olan kişilerin yaşamını olumsuz etkilemeye,arı sokacak korkusuyla sıklıkla yaşam tarzlarını değiştirmelerine neden olmaktadır. Ciddi anafilaktik reaksiyon gelişmiş, cilt testi pozitif kişiler yaşlarına ve anafilaksi gelişme zamanına bakılmaksızın olası ölüm riski nedeniyle immünoterapiye alınmalıdır. Arı allerjisinin tedavisi için önerilen venom immünoterapisi (VİT) bu hastaları sistemik anafilaktik reaksiyonlara karşı önemli derecede korumaktadır. Bal arısı venomu için etkinlik %75-85 iken, tek bir yaban arısı (vespid venomu) ile yapılan immünoterapide %85-90 oranında tam korunma olduğu bildirilmiştir. (5).

Arı venomuna karşı bazı kişilerde sadece lokal reaksiyon görülürken neden bazlarında anafilaksi geliştiği ve neden bazı hastalar immünoterapiye iyi yanıt verirken diğerlerinin vermediği henüz tam netlik kazanmamıştır. Bu konuda genetik yapının etkili olabileceği iddia edilmektedir. Günümüzde birçok hastalığın oluşumunda genetik yapının rolü olduğu artık çok iyi bilinmekte olup araştırmalar gen tedavisi üzerinde odaklanmaya başlamıştır. Bugüne kadar birçok allerjik hastalıkların da gen analizleri yapılarak hastalıktan sorumlu genler saptanmaya çalışılmaktadır. Genetik özelliğin kişinin atopik yapısını ve IgE yanıtını da etkilediği belirtilmektedir. Çevresel faktörler kadar genetik

yapının da allerjene IgE yanımı oluşumunun herhangi bir basamağında katkısı olduğu bazı çalışmalarında gösterilmiştir. Ancak gen yapısı toplumdan topluma değişiklik göstergisinden karışıklıklara neden olmaktadır. IgE yanıtında kalıtsal değişiklikler spesifik allerjene yanımı etkilemektedir.

### Arı venomları

Sokan arılar İnsekta sınıfından *Hymenoptera* ailesinin üyeleridir. Bunlar “yellow jacket”, “hornet” ve “wasp” üyelerinin oluşturduğu “vespid” (yaban arısı), “honeybee” ve “bumble bee” üyelerinin oluşturduğu apis (bal arısı) olmak üzere iki ailedir. Hastalar bir ya da birden fazla venoma allerjik olabilir. Reaksiyona neden olan venomun ayırt edilmesi spesifik tedavinin planlanması açısından oldukça önemlidir. İnsanlarda en sık allerjik reaksiyona neden olan arılar sarı kanatlı arı (yellow jacket), bal arısı, yaban arısı ve eşek arısıdır.

“Honeybee” (bal arısı) ve “bumblebee” (iri tüylü arı) daha masum arılar olup ancak provoke edildiğinde sokarlar. “Bumblebee” nadiren sokar. “Honeybee” bal üretiminde ve bitkinin fertilizasyonunda sık kullanıldığı için bu arıyla sık karşılaşılır. Arı kovanları binlerce bal arısı içерdiği için çok fazla arı sokma tehlikesi vardır. Bal arısı birkez soktuğunda sokma yeteneğini kaybeder ve ölürl.

“Yellow jacket” (sarı yaban arısı) venomu en fazla allerjik reaksiyona neden olan venomdur. Bu arılar toprakta yuva yaparlar ve çim biçme gibi bahçe işleri sırasında kolaylıkla etrafa dağılırlar. Duvar boşluklarında, borular arasında, piknik ve çöp alanları gibi yiyecek bulunan yerlerde de sıklıkla yerleşirler. Yazın son ayları ve sonbahar başlarında sayıları artar. “Hornet’ler” “yellow jacket” (yaban arısı)’nın yakın akrabalarıdır. Çalılar arasında yuva yapar ve çitlerin yıkılması gibi işlemler sırasında provoke olurlar. “Wasplar” (eşek arısı) genellikle bal petekleri ve çatılar arasında yuva yaparlar ve yuvalarında sayıları azdır. Teksas gibi bölgelerde en fazla sokmaya neden olan arılardır. Bu yaban arısı ailesi insan yiyecekleriyle özellikle de tatlı besinlerle beslenir. Bu nedenle yiyecek ve içecekler bulunan yerlerde, örneğin reçel kavanozları, kola kutuları içinde yerleşebilirler (1,6-7).

*Hymenoptera* venomları, toksinler, vazoaktif aminler, asetilkolin ve kininler gibi nonallerjenik komponentlerin yanısıra protein yapıda allerjenler içerir. Çok sayıda

allerjen arasında bal arısı venomu için major allerjen fosfolipaz A2 (*Api m1*) ve vespid venomu için antijen 5 (*Ves v 5*)’dir.

Venomda bulunan major enzimler hyaluronidaz, fosfolipaz, asit fosfataz ve peptidazdır. Peptidler mellitin ve apamindir. Hyaluronidaz, fosfolipaz-A ve asit fosfataz venomda bulunan major allerjenlerdir. Bunlar ağrı, hemoliz, inflamasyon, kapiller permeabilite artışı, hipotansiyon ve histamin salınımına neden olurlar. Proteinler ve peptidlerin yanısıra venomalar, histamin, serotonin, kinin, 5-hidroksitriptamin, asetilkolin, dopamin ve norepinefrin gibi vazoaktif aminler de içerir. Bu biyolojik aminlerde lokal ve sistemik reaksiyonlara neden olurlar.

Hymenoptera venomları arasında allerjenik çapraz reaktivite entomolojik ilişkiye yakından bağlantılıdır. Yellow jacket ve hornet (*Vespula*, *Dolichovespula* ve *Vespa*) venomları arasında güçlü çapraz reaktivite vardır. Buna karşın bal arısı ile vespid venomları arasındaki çapraz reaktivite çok sınırlıdır. Farklı böcek ailelerinin üyeleri arasında venomların antijenik benzerliği çok azdır. Örneğin “bee” venomundaki fosfolipaz A ve “vespid” venomundaki fosfolipaz A arasında çapraz reaktivite yoktur. Oysa “bee” ve “vespid” venomundaki hyaluronidazlar çapraz reaksiyon verebilir. Her iki böcek ailesindeki major allerjen fosfolipaz A’dır. Bazı duyarlı kişilerde hem bee hem de vespid venomlarına karşı deri testi reaksiyonu pozitif olabilir. Bu durum venom komponentlerinin çapraz allerjenitesine bağlı olabilir ya da birçok venom içeriğine karşı duyarlanmadan dolayı olabilir. Bu durumda RAST inhibisyon testi ile kişinin gerçek duyarlılığı ortaya konabilir (8-9).

### **Venomlara karşı gelişen immünolojik cevaplar**

Son yıllarda allerjen spesifik IgE sentezinde rol oynayan moleküller ve hücresel regülasyon mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, venom allerjenlerine karşı immün cevap oluşumu konusundaki çalışmalara da ışık tutmuştur. Şimdiye kadar belirlenen Hymenoptera allerjenlerinin büyük kısmı molekül ağırlıkları 2000 ile 50.000 dalton arasında değişen suda eriyebilen protein maddeleridir. Organizmaya arının iğnesi ile yabancı proteinlerin enjeksiyonu bazı kişilerde venoma spesifik IgE antikorlarının yapımına neden olur. Bu cevap 3 aydan kısa sürede kaybolabileceği gibi 25 yıl kadar uzun süre kalıcı olabilir. Dokudaki mast hücreleri ve dolaşımındaki bazofiller IgE

antikorlarını bağlayarak duyarlı hale gelir. Tekrar venomla karşılaşıldığında ise anafilaksiye neden olan mediyatör salınımını başlatırlar. Bu duyarlanmanın başlaması ve sürmesi genetik ve bazı bilinmeyen faktörlere bağlıdır. Duyarlanma hayatın herhangi bir döneminde hatta birçok olaysız geçen böcek sokmasından sonra bile gelişebilir. Atopik yapı ile bağlantılı olarak, diğer allerjik hastalıkların bulunmasının böcek venomuna karşı duyarlanmaya yatkınlık oluşturmadığı düşünülmektedir. Ancak bu hastaları böcek soktuğunda reaksiyonların çok daha şiddetli seyrettiğine dair görüşler de vardır. Duyarlanmış bazofiller ve mast hücrelerinden mediyatör salınımı anafilaksiye ait klinik bulgulara neden olur. Semptomların spesifik hedef dokulara lokalizasyonu tam olarak anlaşılamamıştır. Fatal olgularda gözlenen patolojik bulgular, üst hava yollarında ödem ve obstrüksiyon, hipotansiyonun visseral organlardaki etkileri olabileceği gibi bazen de gözle görülebilir bir patolojiye rastlanmaya bilir. Bu kişilerin muhtemelen aritmiden öldüğü düşünülebilir. Bu reaksiyonlar mast hücrelerinden mediyatörlerin salınımıyla başlayan ve birçok hücreleri ve mekanizmaları içeren lokal inflamasyonla sonuçlanan bir dizi olaylar zincirini kapsar. Eozinofiller, bazofiller, lenfositler ve sitokinlerle kemokinlerin olası rolleri üzerinde durulmaktadır (1,5,8,9) .

Venoma karşı allerjik yanıtın oluşabilmesi için Th2 olarak tanımlanan ve IL-4 sentezlediği halde IFN-gama yapamayan yardımcı T hücrelerine抗原の供給が必要です。IFN-gama'nın B hücrelerinde IgG1 yapımı için izotip dönüşümüne neden olduğu, IL-4'ün ise IgE ve IgG4 yapımında önemli rol oynadığı gösterilmiştir. *Apis mellifera* (*Api m1*) fosfolipaz A2'ye karşı lenfosit cevabının incelendiği bir çalışmada, düşük antijen dozlarında IL-4 yapımıyla birlikte öncelikle Th2 benzeri immün cevabı oluştuğu, buna karşın yüksek antijen dozlarında fosfolipaz A2 spesifik IgE yapımının baskılantısı ve B hücrelerinde IgG4 sentezinin artışı yönünde poliklonal aktivasyon olduğu görülmüştür. Böcek sokması sonucu gelişen venoma spesifik IgG antikor cevabı genellikle birkaç ayda kaybolan kısa süreli bir durumdur. Anafilaktik reaksiyon gelişmeyen arıcılarda, venom immunoterapi yapılan immunize kişilerdeki gibi tekrarlayan sokmalar sonucunda blokan antikor olarak adlandırılan yüksek IgG antikor titreleri vardır ve allerjik reaksiyona karşı korur (10-12) .

Bilindiği gibi, allerjenlere karşı gelişen immünolojik cevaplar belli düzeyde HLA tipleri ile de belirlenmektedir. Yaşamları boyunca arı tarafından sokulmamış çok az kişi vardır.

Ancak bunların bir kısmında allerjik reaksiyonlar gelişmektedir. Örneğin *Api mI* ve *III*'e duyarlı kişilerde HLA-DR4/DQw3 alellerini daha az bulmuştur (13). Yeni bir çalışmada, sadece bal arısı venomuna duyarlı hastalarda DRB1\*07 alellerinin prevalansının daha fazla görüldüğü, buna karşın karşın yalnız yaban arısına duyarlı olanlarda DRB1\*11 alellerinin daha sık, DRB1\*04 alellerinin ise az olduğu bildirilmiştir (14). Ayrıca bazı ailelerde Hymenoptera duyarlılığının daha fazla görüldüğü bulunmuştur (15). Bu bulgulara dayanarak venom allerjisinde IgE cevabının kısmen HLA class II immün cevap genleriyle kontrol edilebileceği ileri sürülmektedir.

VİT yapılan hastaların ve arıcıların immünolojik cevapları da ayrıntılı olarak incelenmiştir. Yılda 200'den fazla arının soktuğu arıcılar, klinik bir reaksiyon ve deri test cevabının görülmemesi nedeniyle özellikle ilgi çekmiştir. İnvitro çalışmalarında venom spesifik IgE, spesifik IgG, spesifik IgG4 ve hücresel cevaplar araştırılmıştır. Arıcıların % 42'sinde deri testlerinin negatif olmasına rağmen duyarlı invitro yöntemlerle arı venomuna karşı çok düşük düzeylerde IgE antikorları olduğu gösterilmiştir. Venoma karşı IgE yapımına yatkın bir kişide tek bir böcek sokması, 4 hafta sonra saptanabilen düzeylerde venom spesifik IgE ve IgG yapımını primer olarak başlatmaktadır. Bununla birlikte, ilk IgE düzeyi ile başlangıçtaki reaksiyonun şiddeti ve daha sonra venomla tekrar karşılaşmadaki booster cevabı arasında belirgin bir ilişki yoktur. VİT'nin ilk 3 ile 12 ayı sırasında venom spesifik IgE düzeyinde yükselme olmaktadır. Bundan sonra IgE giderek azalmakta ve bazen de saptanamayan düzeylere inmektedir. Bu düşüşün altında yatan mekanizma tam olarak aydınlatılmamıştır, ancak şüphesiz lenfosit cevabındaki bazı değişikliklerin sonucunda ortaya çıkmaktadır (5,11).

Son araştırmalarda, VİT'nin yardımcı T hücre alt gruplarında Th1 yönünde bir dönüşüm neden olduğu bulunmuştur. Arı venomu ile yapılan İT'nin spesifik allerjene karşı T lenfositlerin sitokin cevabında değişime yol açarak, IFN-gama yapımında artma ve IL-4 ile IL-5 sentezinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (16). Bir başka çalışmada ise sCD23 (düşük affiniteli IgE reseptörü) düzeylerinde düşüş olduğu bulunmuştur (17). Bu bulgular IT sırasında IgE sentezindeki azalma ve IgG4 yapımındaki artışı açıklamaktadır. VİT'de ilk IgG cevabı esas olarak IgG1 alt grubunda görülür iken birinci yıldan sonra IgG4 egemen olmaktadır. Ayrıca çok fazla sayıda böceğin soktuğu arıcılarda ya da uzun süre arıcılık yapanlarda yüksek düzeylerde IgG ve IgG4 bulunmaktadır (18).

VİT'nin etkinliği, mast hücrelerine bağlı durumdaki IgE'nin mukozal yüzeyler ve dokularda bulunan allerjenle birleşmeden önce blokan antikor olarak IgG'nin bağlanması ile açıklanmaya çalışılmıştır. Arıcılardan elde edilen serumun intravenöz enfüzyonıyla daha önceden duyarlanan bireylerde böcek sokmalarına karşı gelişebilecek allerjik reaksiyonların önlenmesi de IgG'nin koruyucu mekanizmadaki rolünü desteklemiştir (5,11). Ancak yüksek düzeylerdeki spesifik IgG yada IgG4 her zaman böcek sokmasına karşı korunma sağlayamamaktadır. Buna karşın birçok hastada düşük titrelerdeki venom spesifik IgG2'nin ise koruyabildiği bildirilmiştir. IgG4 düzeyindeki artış, antijenik uyarı sürerse uzun süre devam etmektedir. Bununla beraber spesifik IgG4 düzeyleri 6 haftada bir idame dozlarda immünoterapi verilen hastalarda birinci yıldan sonra düşmektedir. Total venom spesifik IgG düzeyleri ve reaksiyonlardan klinik korunma arasındaki ilişki tedavinin erken döneminde belirgin iken, daha sonra çoğu hastada bu blokan antikorların titresi önemli olmamaktadır. Örneğin ultrarush (çok hızlı) VİT sonrası ilk günlerde hastalar 100 µg'a varan venom dozlarını belirgin IgG cevabı olmadığı halde gayet iyi tolere edebilmektedir (8,19).

Tüm bu nedenlerle alternatif immünoterapi mekanizmaları önerilmiştir. Venomla karşılaşıldığından anti-IgE otoantikorları ya da antiidiotip antikor cevabı görülmektedir. Arıcılar ve yeterli süre İT yapılan arıya duyarlı hastalarda, tedavi edilmeyen arıya duyarlı hastalar ve normal kontrollere karşı venom antiidiotipik antikorlar vardır. Bu antikorlar IgE anti-arı venom antikoruyla reaksiyon vermekte ve invitro arı venomuyla reaksiyona girmesini inhibe edebilmektedir (20). İT oluşan diğer olası koruyucu mekanizmalar halen araştırılmaktadır. Arıcıların lenfositleri bal arısı venomuyla proliferasyon cevabı oluşturmamaktadır. Invitro IgE ile induklenen trombosit agregasyonu, İT'ye başladıkten hemen sonra azalmaktadır (21). *Api m1* ile bazofillerden invitro histamin salınımı da İT'den sonra uzun bir süre azalmış olarak kalmaktadır. Ultrarush (çok hızlı, bir gün yada birkaç saat içinde) İT protokolu uygulanan hastalarda sağlanan hızlı klinik toleransın mekanizması ise immünregülator T lenfositlerin rol oynadığı spesifik mekanizmanın dışında, enflamatuar effektör hücreler olan mast hücreleri ve bazofillerden mediatörlerin salınabilirliği üzerindeki etkisi ile açıklanmaktadır. Fosfolipaz A2 ile yapılan ultrarush İT, bazofil lökositlerin total histamin içeriğinde ve LTC4 yapımında azalmaya neden olmuştur (22). Belki de çok daha önemlisi, rush (hızlı) İT protokolü uygulandıktan bir

hafta içinde IgE yapımında rol oynayan T süpresör hücre aktivitesinde belirgin artışın olması ve idame tedavi sırasında da yüksek kalmasıdır (23).

Çok daha yeni çalışmalar VİT nin başlangıç döneminde sitokin cevabında Th2'den Th1' kayma olduğunu ve IL-10 yapımının belirgin rol oynadığını göstermiştir. Tüm bu bulgular, uzun sürecli immün toleransın mekanizması çok net olmasa da venoma karşı immün cevabın regülasyonunda supresör ve regülatör T hücrelerin önemli rol oynadığını düşündürmektedir (16,24,25).

## **PROJENİN AMACI**

Bugüne kadar birçok allerjene karşı IgE yanıtı ile HLA class II genleri arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Ancak henüz literatürde arı allerjisi olan hastalarda venom allerjenlerine yanıt katkıda bulunan genlere ait çok az çalışma bulunmaktadır. Ülkemizde ise bu konuda herhangi bir veriye rastlanmamıştır. Bu konuya açıklık getirmek amacıyla çalışmamızda Türk toplumundaki arı allerjili hastalarda, arı yetiştircisi olan kişilerde ve sağlıklı kontrollerde HLA class I ve class II genlerinin venom allerjisiyle bağlantılı olup olmadıklarının belirlenmesi ve venom immünoterapisinin erken dönemde etkinliğinin araştırılması planlanmıştır.

Çeşitli çalışmalarda, allerjik hastalıklarda ve özellikle astımda Th2 kaynaklı sitokinlerin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Ancak literatürde arı venomu allerjisinde böyle bir gen polimorfizminin varlığı ile ilgili henüz bir çalışma ve bulgu yoktur. Arı venomu allerjisi, arı sokan bazı kişilerde görülmekte iken geri kalan birçok kişide allerjik reaksiyona yol açmamaktadır. Bu durum, diğer birçok hastalıkta olduğu gibi arı venomu allerjisinde kalıtsal yatkınlığın ve belki de gen polimorfizminin sorumlu olabileceğini akla getirmektedir. Arı allerjisinin altında yatan immün mekanizmalarda spesifik aday genler ve bu genlerdeki polimorfizmlerle ilişkisinin saptanması, arı sokması durumunda ciddi anafilaksi gelişme riski altında olabilecek kişilerin belirlenmesinde önemli bir yarar sağlayabilecektir. Bu nedenle, arı venomu allerjisinde, fonksiyonel olarak ilişkili olabilecek IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1R, IL-1RA, IL-4R $\alpha$ , IL-12,  $\gamma$ -IFN, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 gibi sitokinlerin gen polimorfizmleri, olası genetik temelin aydınlatılmasına katkıda bulunabilir. Bu amaçla, yukarıda adı geçen sitokinlerle ilgili gen polimorfizmine bakılması düşünülmüştür.

## **PROJENİN ÖNEMİ**

Yukarıda belirtildiği gibi kişinin genetik özelliği atopik yapı ve IgE yanıtında önemli rol oynamaktadır. Dolayısıyla tedaviye yanıtını da etkilebiyebilir. Bu konuda gen çalışmaları devam etmektedir. Ancak bugüne kadar arı allerjisi olan hastalarda HLA ile ilişkisini belirleyen çok az çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışma ile ülkemizde bugüne kadar çalışılmamış olan venom allerjili hastaların genetik yapılarını ve olası gen polimorfizmlerini araştırarak toplumumuzdaki venom allerjisine özgü gen yapılarını belirleyerek eğer bir fark saptayabilirsek, farklı bulunan bu özelliklerin tanıda ve tedavi seçiminde, прогнозu değerlendirmede yararlı olabileceği görüşündeyiz. Böylelikle gen tedavisi konusundaki gelişmeleri toplumuza daha kolay uyarlayabileceğimiz düşüncesindeyiz.

## **III. MATERİYAL VE YÖNTEM**

### **Olguların seçimi**

Çalışmaya Haziran 2002-Mayıs 2003 yılları arasında AÜTF Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı polikliniğine arı sokması sonucu sistemik allerjik reaksiyon gelişmesi nedeniyle başvuran 21 hasta alındı. Bunlardan 17 hastaya venom İT'si başlandı. Ayrıca kontrol grubu olarak daha önce arı sokmasına rağmen herhangi bir allerjik reaksiyon gelişmemiş sağlıklı nonatopik 18 kişi ile arı yetiştircisi olan 19 kişi HLA genetik analizi yapılmak üzere çalışmaya dahil edildi. Tüm olguların arı sokması ile ilgili ayrıntılı öyküleri alındı. Her 3 çalışma grubundan alınan EDTA'lı tam kan örneklerinden izole edilen DNA örnekleri AÜTF İmmünloloji-Romatoloji Bilim Dalı İmmünloloji laboratuvarında moleküller düzeyde PCR yöntemi ile HLA class I ve class II antijen tayinleri ve sitokin genotiplerinin analizi yapılmak üzere saklandı. VİT yapılan hasta grubunun İT öncesi ve sonrası spesifik IgE ve spesifik IgG düzeylerine bakılmak amacıyla serumları alınarak - 20 derecede donduruldu. *Apis mellifera* (bal arısı) ve *Vespula species* (yaban arısı)'na karşı sIgE ile sIgG düzeyleri FEIA yöntemi ile UniCAP 100 cihazında ölçüldü

(Pharmacia, Uppsala, Sweden). sIgE antikor konsantrasyonları  $\geq 0.35$  kU/L'nin üzeri pozitif kabul edildi ve class I ile class VI arasında sınıflandırıldı. sIgG konsantrasyonları ise, mg/l olarak verildi. Daha sonra 14 hastada spesifik IgE ve spesifik IgG4 düzeyleri tekrar tayin edildi.

### **Deri Testleri**

Arı allerjisi olan hasta grubu ile arı yetiştircisi olan gruba epikutan (prick) yöntemle deri testleri yapıldı. Deri testi için standart saflaştırılmış *Apis mellifera* ve *Vespula vulgaris* venom antijen ekstreleri kullanıldı (ALK-Abello, Hørsholm, Denmark). Reaksiyon 15 dakika sonra değerlendirilerek negatif kontrolden daha büyük 3 mm ve üzeri ödem çapı pozitif olarak yorumlandı. VİT yapılacak hasta grubunda ayrıca intradermal deri testlerine geçildi. Aynı firmaya ait allerjen ekstrelerini içeren solüsyonlar kullanılarak 0.0001  $\mu\text{g}/\text{ml}$  konsantrasyonla testlere başlandı. Düşük konsantrasyonlarda reaksiyon negatif ise 10 katı artışlarla 0.001  $\mu\text{g}$ , 0.01  $\mu\text{g}$ , 0.1 $\mu\text{g}$  ve maksimum 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 'ye ulaşınca kadar teste devam edildi. Her bir konsantrasyon yaklaşık 0.02 ml ön kolun iç yüzüne küçük bir bleb oluşturacak kadar yüzeyel olarak verildi. Aynı anda pozitif kontrol olarak histamin (intradermal testte 1/1000 lik solüsyon, prick testte 10 mg/ml), negatif kontrol olarak % 0.4 fenollü serum fizyolojik kullanıldı. Pozitif ve negatif kontrollerdeki reaksiyonlar ile karşılaştırılarak 15 dakika sonra değerlendirildi. En düşük konsantrasyonda gelişen ödem ve eritem çapı ölçülerek 5 mm ve üzeri ödem çapı olan reaksiyonlar pozitif olarak kabul edildi. İT'nin etkinliğini değerlendirmek amacıyla, VİT yapılan 17 hastanın 14 tanesinde tedaviden 1 yıl sonra prick ve intradermal deri testleri tekrarlandı.

### **VİT protokolü**

Hastaların tanımladıkları reaksiyonlar uluslararası konsensus raporunda belirtilen kriterlere göre sınıflandırıldı ve immünoterapiye başlanması uygun olan hastalar seçildi (26,27). Hastalardan 10 tanesine rush (hızlı) yöntemle, 6'sına konvansiyonel yöntemle, 1 hastaya da clustered (hızlandırılmış) yöntemle VİT uygulandı. Hızlı İT protokolü olası anafilaktik reaksiyonlara anında müdahale edebilecek ekipmanın hazır bulunduğu kliniğimizde hastalar yatırılarak uygulandı. Sekiz hastaya 801 *Apis mellifera* (balarısı)

venomu, dokuz hastaya ise 802 *Vespula vulgaris* (yaban arısı) venomu allerjen ekstresi kullanıldı (ALK-Abello, Hørshom, Denmark). Hızlı İT’de aköz ekstre kullanılarak Tablo 3’deki plana göre uygulandı ve idame doza ulaşıldıktan sonra İT’ye depo preparat Alutard ile devam edildi. Hızlı İT’ye sabah başlanıp tüm gün devam edildi. Enjeksiyonlar triseps kası üzerine yarım saat aralıklarla değiştirilerek subkutan yolla verildi. Günlük son dozun öğleden sonra saat 15:00’i geçmemesine dikkat edildi. Hastalar yaklaşık 7 gün süre ile yatırılarak tedavileri tamamlandı. Yedinci günde 100.000 SQ/ml’den 1 ml idame doza ulaşıldıktan sonra hastalar en az 24 saat daha gözetim altında tutularak taburcu edildi. İdame dozda 7., 10., 15., 20., ve 30. günlerde dozlar birer kez tekrarlandıktan sonra aylık enjeksiyonlarla tedaviye devam edildi. Doz artımı aşamasında ve idame fazında İT’ye bağlı lokal ve sistemik reaksiyonlar kaydedildi. 5 mm ve üzeri çapta erken, 8 mm ve üzeri çapta geç lokal reaksiyon geliştiğinde doz arttırılmadan aynı dozda enjeksiyon tekrarlandı. Erken ya da geç hafif sistemik reaksiyon geliştiğinde doz 2-3 basamak geriye gidilerek daha yavaş arttırmaya devam edildi. Ciddi sistemik reaksiyon geliştiğinde ise İT’nin kesilmesi planlandı.

Konvansiyonel İT’de enjeksiyonlar haftada bir verilerek yavaş şekilde giderek doz artırıldı ve idameye geçildi. Clustered yöntemde ise, kliniğe haftada iki gün gelen hastaya her seferinde 2 ya da 3 enjeksiyon yapılarak doz artırıldı ve idameye geçildi. Tüm hastalarda 100.000 SQ/ml’ den 1 ml idame doza ulaşıldıktan sonra ayda bir bu dozda devam edildi.

### **HLA ve sitokin genotip analizi**

Çalışma gruplarını oluşturan olgulardan EDTA’lı vakumlu tüplere 4.5 ml tam kan örnekleri alındı. Tam kan örneklerinden DNA’lar izole edildi (Puregene Genomic DNA Purification kit, Gentra systems, USA). PCR SSP yöntemi ile HLA Class I için Olerup SSP HLA-A-B-C Combi tray, HLA Class II için Olerup SSP DQ-DR SSP Combi Tray, Olerup SSP DPA1 ve Olerup SSP DPB1 (Olerup SSP AB, Sweden) kitleri kullanıldı. Çalışma gruplarında ayrıca IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1R, IL-1RA, IL-4R $\alpha$ , IL-12,  $\gamma$ -IFN, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 sitokin genotipleri PCR-SSP yöntemiyle Cytokine CTS-PCR SSP Typing Tray kiti (University Clinic Heidelberg, Department of Transplantation Immunology, Germany) kullanılarak çalışıldı. HLA ve sitokin genotip tayinleri Ankara

Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik İmmünoloji ve Romatoloji Bilim Dalı İmmünoloji Laboratuvarında yapıldı.

### **İstatistik analiz**

İstatistik analizler, SPSS for windows 11.5 programında yapıldı. Grupların yaş ortalaması  $mean \pm SD$  olarak verildi. HLA analizi için gruplararası karşılaştırmada chi-square testi ve Fisher exact testi kullanıldı. Ayrıca Odd's oranları ve %95 güven sınırları hesaplandı ve analiz edildi. Spesifik IgE ve spesifik IgG düzeylerinin VİT öncesi ve sonrası analizi için grup içi karşılaştırmada Wilcoxon testi kullanıldı. Tanımlayıcı değerler median (minimum-maksimum) olarak verildi. Değerlendirmelerde  $p < 0.05$  ise istatistiksel anlamlı kabul edildi.

## **IV. ANALİZ VE BULGULAR**

Çalışmaya alınan 21 hastanın 17 tanesi erkek 4 tanesi kadın idi. VİT uygulanan 17 hastanın 4 tanesi kadın, 13 tanesi erkek idi. 2 hastaya daha önce (birinde 801 *Apis mellifera* diğerinde 802 *Vespula* venomu ile rush VİT başlanmış, birinde kesilmiş olup diğerinde halen devam etmekte idi. 2 hastaya ise VİT yapılamadı. Hastaların yaşıları 18-53 arasında olup yaş ortalaması  $35.67 \pm 8.49$  yıl idi. Arı allerjisi olan hastaların 2 tanesi balarısı, 6 tanesi yaban arısı, 11 tanesi hem bal arısı hem de yaban arısı venomuna duyarlı idi. Arı allerjisi olan grubun özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. VİT başlanan hastaların intradermal deri testi sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

Yaban arısı venomu ile rush İT sırasında sistemik reaksiyona rastlanmadı. Bal arısı venomu ile yapılan rush İT sırasında gelişen sistemik reaksiyonun hepsi idame doza ulaşıldıktan sonra erken dönemde gelişti ve acil müdahale gerektirdi. Sistemik reaksiyonlar sadece bir kadın olguda toplam 4 enjeksiyon sırasında görüldü. Hastada doz 100.000 SQ/ml konsantrasyonda 0.5 cc'ye düşürülerek bu dozda devam edildi. Enjeksiyonlar sırasında gelişen geç lokal reaksiyonlar idame dönemde ortaya çıktı ve doz azaltılmasını gerektirdi.

Arı yetiştircisi olan grubun ise yaşıları 40-70 arasında değişiyordu (ortalama  $58.72 \pm 8.50$  yıl) ve hepsi erkekti. Bu olguların hiçbirini arı sokması ile sistemik allerjik reaksiyon öyküsü tanımlamadı. Sadece 2 kişi bir kez yaban arısı ile hafif kaşıntı ve kızarıklık

şeklinde hafif lokal reaksiyon öyküsü verdi. Arı yetişiricilerinde arıcılık ile ugraşma süresi 1 yıl ile 43 yıl arasında değişiyordu (ortalama:  $24.78 \pm 13.40$  yıl). Tüm arıcılarda arı venomları ile deri testleri negatif bulundu.

Arı sokması ile herhangi bir lokal ya da sistemik reaksiyon öyküsü tanımlamayan nonatopik kontrol grubunun (12 erkek/ 6 kadın) yaşları 23-57 arasında değişmekte olup, ortalama:  $41.22 \pm 10.11$  yıl idi.

Çalışmaya alınan 3 grupta HLA-A,B,C class I ve HLA-DR, HLA-DQ ve HLA-DP Class II抗原lerine bakıldı. Arı allerjili hastalarda tüm bu HLA genotiplerinin dağılımı, nonatopik kontrol grubu ve arıcı grupla karşılaştırıldı.

Analiz edilen HLA Class I抗原leri şöyle idi; HLA A\*01, A\*02, A\*03, A\*11, A\*23, A\*24, A\*25, A\*26, A\*29, A\*30, A\*31, A\*32, A\*33, A\*34, A\*36, A\*43, A\*66, A\*68, A\*69, A\*74, A\*80, B\*07, B\*08, B\*13, B\*14, B\*15, B\*18, B\*27, B\*35, B\*37, B\*38, B\*39, B\*40, B\*41, B\*42, B\*44, B\*45, B\*46, B\*47, B\*48, B\*49, B\*50, B\*51, B\*52, B\*53, B\*54, B\*55, B\*56, B\*57, B\*58, B\*59, B\*67, B\*73, B\*78, B\*81, Cw\*01, Cw\*02, Cw\*03, Cw\*04, Cw\*05, Cw\*06, Cw\*07, Cw\*08, Cw\*12, Cw\*14, Cw\*15, Cw\*16, Cw\*17, Cw\*18.

HLA Class II抗原leri ise şunlardan oluşuyordu; HLA-DRB1\*01, DRB1\*03, DRB1\*04, DRB1\*07, DRB1\*08, DRB1\*09, DRB1\*10, DRB1\*11, DRB1\*12, DRB1\*13, DRB1\*14, DRB1\*15, DRB1\*16, DRB3\*01, 02, 03, DRB4\*01, DRB5\*01, 02, HLA-DQB1\*02, DQB1\*03, DQB1\*04, DQB1\*05, DQB1\*06, HLA-DPA1\*0103, DPA1\*0104, DPA1\*0105, DPA1\*0106, DPA1\*0107, DPA1\*0108, DPA1\*02, DPA1\*0301, DPA1\*0302, DPA1\*0401, HLA-DPB1\*0101, DPB1\*0201, DPB1\*0202, DPB1\*0203, DPB1\*0301, DPB1\*0302, DPB1\*0401, DPB1\*0402, DPB1\*0501, DPB1\*0601, DPB1\*0801, DPB1\*0901, DPB1\*1001, DPB1\*1101, DPB1\*1301, DPB1\*1401, DPB1\*1501, DPB1\*1601, DPB1\*1701, DPB1\*1801, DPB1\*1901, DPB1\*2001, DPB1\*2201, DPB1\*2301, DPB1\*2401, DPB1\*2501, DPB1\*2601, DPB1\*2701, DPB1\*2801, DPB1\*2901, DPB1\*3001, DPB1\*3101, DPB1\*3201, DPB1\*3301, DPB1\*3401, DPB1\*3501, DPB1\*3601, DPB1\*3701, DPB1\*3801, DPB1\*3901, DPB1\*4001, DPB1\*4401, DPB1\*4501, DPB1\*4601, DPB1\*4701, DPB1\*4801, DPB1\*4901, DPB1\*5001, DPB1\*5101, DPB1\*5201, DPB1\*5301, DPB1\*5401, DPB1\*5501, DPB1\*5601, DPB1\*5701, DPB1\*5801, DPB1\*5901,

DPB1\*6001, DPB1\*6101N, DPB1\*6201, DPB1\*6301, DPB1\*6401N, DPB1\*6501, DPB1\*6601, DPB1\*6701, DPB1\*6801, DPB1\*6901, DPB1\*7001, DPB1\*7101, DPB1\*7201, DPB1\*7301, DPB1\*7401, DPB1\*7501, DPB1\*7601, DPB1\*7701, DPB1\*7801, DPB1\*7901, DPB1\*8001, DPB1\*8101, DPB1\*8201, DPB1\*8301, DPB1\*8401, DPB1\*8501, DPB1\*8601, DPB1\*8701, DPB1\*8801, DPB1\*8901, DPB1\*9001, DPB1\*9101, DPB1\*9201, DPB1\*9301, DPB1\*9401, DPB1\*9501, DPB1\*9601, DPB1\*9701, DPB1\*9801, DPB1\*9901.

#### *Grupların HLA genetik analiz sonuçları*

HLA A-B-C ve HLA-DR, DQ, DP抗原larının çalışmaya alınan 3 grup arasındaki karşılaştırma sonuçları Tablo 4-12'de verilmiştir.

HLA-A, HLA-B ve HLA-C抗原leri bakımından arı allerjisi olan hastalar nonatopik kontrol grubuyla karşılaştırıldığında;

HLA-B\*18 arı allerjili hastalarda istatistiksel olarak daha sık görüldü (%28.6 vs %0, Odd's oranı 1.40, 95% CI güvenilirlik oranı: 1.07-1.84, p=0.017). HLA-Cw\*12抗原i de yine arı allerjisi olan hastalarda nonatopik sağlıklı gruba göre anlamlı şekilde daha sık bulundu (%42.9 vs %5.6, Odd's oranı 12.75, 95% CI: 1.42-114.4, p=0.009).

HLA-DR ve HLA-DQ alellerinin taşınma sıklığı bakımından arı allerjisi olan hastalar nonatopik kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; HLA-DR\*14, HLA-DRB1\*03 ve HLA-DRB5\*01/02'nin arı allerjili grupta anlamlı şekilde daha sık olduğu saptandı. HLA-DR\*14 için %23.8 vs %0, Odd's oranı 1.31, 95% CI: 1.03-1.67, p= 0.035, HLA-DRB1\*03 için %19 vs %0, Odd's oranı 1.23 95% CI: 1.01-1.52, p=0.05, HLA-DRB5\*01/02 için %38.1 vs %11.1, Odd's oranı 4.92 95% CI: 0.89-27.32, p=0.058.

HLA-DPA1 ve HLA-DPB1 haplotiplerinin dağılımı bakımından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

HLA-A, HLA-B ve HLA-C Class I抗原leri bakımından arı allerjisi olan hasta grubu arı yetişirici grup ile karşılaştırıldığında;

HLA-A\*03 alelinin bulunma sıklığı arı yetişiricilerinde anlamlı olarak artmıştı. (%57.9 vs %14.3, Odd's oranı 0.12 , 95% CI: 0.03-0.56, p= 0.004). Aynı şekilde HLA-B\*52 alelini taşıma sıklığı arı yetişiricilerinde anlamlı şekilde daha yüksek saptandı (%26.3 vs

%0, Odd's oranı 0.74 95% CI: 0.56-0.96, p=0.018). HLA-Cw\*03 alelinin görülmeye sıklığı da arı yetişiricisi olan grupta arı allerjili hastalara göre anlamlı yüksek bulundu (%26.3 vs %0, Odd's oranı 0.74 95% CI: 0.56-0.96, p= 0.018). Buna karşın, HLA-B\*07 aleli arı allerjili grupta arı yetişiricisi olan gruptan anlamlı olarak daha fazla görüldü (%23.8 vs %0, Odd's oranı 1.31 95% CI: 1.03-1.67, p=0.031).

HLA-Cw\*07 alelinin de bulunma sıklığı arı allerjili grupta daha yüksek idi (%61.9 vs %15.8, Odd's oranı 8.67 95% CI: 1.90-39.44, p=0.003).

HLA-DR ve HLA-DQ ile HLA-DP A1 ve HLA-DP B1 alellerinin dağılım sıklığı bakımından her iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı.

HLA-A, HLA-B ve HLA-C class I抗原leri, nonatopik kontrol grubu ile arı yetişiricisi olan grup arasında karşılaştırıldığında;

HLA-A\*03 alelinin görülmeye sıklığı, arı yetişiricisi olanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (%57.9 vs %16.7, Odd's oranı 6.87 95% CI: 1.47-32.01, p=0.01). Aynı şekilde HLA-B\*40 ve HLA-B\*52 alellerinin taşınması da arıcılarda nonatopik kontrol grubundan anlamlı şekilde daha sık bulundu (sırasıyla %21.1 vs %0, Odd's oranı 1.27 %95 CI: 1.01-1.60, p=0.03; %26.3 vs %0, Odd's oranı 1.36 % 95 CI: 1.04-1.78, p= 0.027). HLA-Cw\*12 aleli de arı yetişiricisi olanlarda anlamlı olarak daha fazla saptandı (%47.4 vs %5.6, Odd's oranı 15.3 95% CI: 1.68-139.3, p=0.004).

HLA-DR ve HLA-DQ class II抗原lerinin dağılımına bakıldığından; arı yetişiricisi olan kişilerde HLA-DRB1\*15 ve HLA-DRB5\*01/02 alellerinin görülmeye sıklığı nonatopik kontrol grubundan anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. (HLA-DRB1\*15 için %31.6 vs %5.6, Odd's oranı 7.85 95% CI: 0.84-73.46, p= 0.052. HLA-DRB5\*01/02 için %42.1 vs %11.1, Odd's oranı 5.82 95% CI: 1.03-32.79, p=0.038).

HLA-DP A1 ve HLA-DP B1抗原lerinin dağılım sıklığında her iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı. Çalışma gruplarında HLA alellerinin dağılımı Tablolarda (4-12), sitokin gen polimorfizmleri Tablo (13-21)'de gösterilmiştir.

### *Spesifik IgE ve spesifik IgG*

VİT yapılan hasta grubundan 10 kişinin İT sonrası sIgE ve sIgG antikor düzeylerine teknik nedenlerle bakılamadı. Sadece 5 kişide hem İT öncesi hem de 1.yıl sonu sIgE ve sIgG ölçümleri yapılabildi. *Apis mellifera* için VİT öncesi spesifik IgE düzeyi median: 0.58 (0.35-100 kU/L), VİT sonrası median: 5.08 (0.35-58.5 kU/L) idi. *Vespula vulgaris* için VİT öncesi spesifik IgE düzeyi median: 0.66 (0.35-37.9 kU/L), VİT sonrası median: 0.6 (0.35-4.13 kU/L) bulundu. Her iki venom için VİT öncesi ve sonrası spesifik IgE düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Spesifik IgG düzeyi *Apis mellifera* için VİT öncesi median: 4.54 mg/l (0-40 mg/l), VİT sonrası median: 15 mg/l (0-16.9 mg/l) bulundu. Spesifik IgG düzeyi *Vespula vulgaris* için VİT öncesi median: 5.04 mg/l (0-24.1 mg/l), VİT sonrası median: 4.91 mg/l (0-15.2 mg/l) olarak saptandı. Hem bal arısı hem de yaban arısı venomu için VİT öncesi ve sonrası spesifik IgG düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Daha sonra VİT yapılan 17 hastanın 14’ünde Almanya’da bir merkezde CAP FEIA (Pharmacia, Uppsala, Sweden) yöntemiyle VİT öncesi ve sonrası spIgE ve spIgG4 düzeylerine tekrar bakıldı. SpIgE antikor konsantrasyonları 0.35 kU/l ve üzeri pozitif kabul edildi. 14 hastanın hepsinde rush hızlı yöntemle VİT uygulanmıştı. Bu hastalarda spIgG4 düzeyleri; VİT öncesi mean: 13037.4 mg/ml ve VİT sonrası 21851.9 mg/ml idi. Spesifik IgG4 düzeyinde VİT öncesine göre anlamlı yükselme bulundu ( $p<0.05$ ). Buna karşın, spIgE düzeyleri VİT öncesi mean: 9.4 kU/L iken VİT sonrası mean: 8.4 kU/L olarak saptandı. VİT öncesi ve 1 yıl sonrası değerler arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Bu 14 hastanın VİT’den 1 yıl sonra tekrarlanan venomla prick (ortalama reaksiyon çapı: 2.34 vs 3.66 mm) ve intradermal (ortalama antijen konsantrasyonu: 0.12  $\mu$ g/ml vs 0.11  $\mu$ g/ml) deri testlerinde tedavi öncesine göre deri test reaktivitesinde anlamlı değişiklik bulunmadı  $p>0.05$ ).

## V. SONUÇ VE ÖNERİLER

### TARTIŞMA

Allerjik hastalıklara yatkınlıkta kalitimın rolü iyi bilinmekte birlikte henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu konuda en yoğun araştırmalar atopi ve astımın genetik yönü ile ilgiliidir. Human lökosit antijeni (HLA) belirleyicileri ile allerjene reaktivite arasında ilişki olduğu bazı çalışmalar gösterilmiştir (28-30). HLA-class II genleri, antijenik peptidlerin intrasellüler olarak işlenerek CD4+ T helper hücrelere sunulması ve bu hücreler tarafından tanınmasındaki fonksiyonları nedeniyle, allerjenlere karşı immün cevabının kontrolünde en olası moleküller olarak durmaktadır (31,32). Bazı allerjenlere karşı atopinin ortaya çıkması ve genetik komponentler arasındaki ilişkiyi belirlemeye yönelik araştırmalar vardır, ancak genetik analiz yapmak güç olup sonuçlar her zaman uyumlu olmamaktadır.

Çevresel allerjenlere karşı IgE yapımındaki artış, astım ve rinit gibi birçok allerjik hastalığa eşlik etmektedir. Çeşitli allerjenler için spesifik IgE cevabının bazı major histokompatibilite antijenleriyle sınırlı olduğu gösterilmiştir. Ev tozu akarı (mite), hamamböceği (cockroach), polenler (ragweed, Japon sedir ağacı, huş ağacı gibi) ve fistığa duyarlı hastalarda çeşitliimmünogenetik çalışmalar yapılmış olup, HLA genleriyle bağlantının gösterildiği bazı bulgular mevcuttur. İlk kez Levine ve ark.ları HLA haplotipleri ve ragweed allerjenine IgE cevabı arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir (33). Daha sonra bunun minör allerjen Amb a VI ve HLA-DR'ye bağlı olduğu gösterilmiştir. Örneğin short ragweed poleni allerjeni olan Amb a V'e IgE yapımı ve HLA class II aleli arasında %90 birlilik saptanmıştır (34). Yine bazı histokompatibilite antijenleri ve bazı ragweed allerjenlerine IgE yapımını kontrol eden gen arasında yakın bir ilişki bulunmuştur. Fıstık allerjisi olan hastalar ve atopik kontroller arasında HLA-DRB1\*11' in sıklığında fark olduğu, bu alelin fıstık allerjisi olanlarda biraz daha fazla görüldüğü bildirilse de kesin bir sonuca varmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (35). Aynı şekilde sedir ağacı polenine spesifik IgE yanıtının daha önce HLA-DR4 ve mellitin arasında bildirildiğine benzer şekilde HLA-DR4 ile koruyucu yönde ilişkili olduğu bildirilmiştir. Diğer araştırmacılar ise, HLA-DQw8 taşıyanlarda Japon sedir ağacı polenine cevapsızlık olduğunu göstermiştir (36,37).

Hu ve ark.ları, ev tozu akarı (Der p1, Der p2 ve Der p5) major allerjenlerine karşı spesifik IgE yanıtı ve HLA-DPB1 alellerleri arasında ilişki bulmuşlardır. Ev tozuna spesifik IgE yanıtının önlenmesinden HLA-DPB1\*0201 ‘in sorumlu olabileceği ve bunun moleküller mekanizmasının aydınlatılması gereği üzerinde durulmuştur (38). Bir diğer çalışmada ise, aspirine bağlı olarak gelişen ürtiker fenotipini belirlemede HLA-DRB1\*1302, DQB1\*0609 ve DPB1\*0201 alellerinin güçlü bir genetik belirleyici olabileceği öne sürülmüştür. Zira, bu HLA-haplotipleri aspirine intoleran astımlı ve normal kontrollere göre aspirine bağlı ürtiker gelişen hastalarda daha yüksek sıklıkta bulunmuştur (39).

Besin allerjisi eşlik eden ya da etmeyen birch (huş ağacı) polenine duyarlı astımlı veya astımsız hastalarda HLA-class II DR4 ve/veya DR7 alellerinin bulunma sıklığında sağlıklı kişilere göre artış olduğu saptanmış, HLA-DR7 alelinin elma ve polen allerjenlerinin sunumunda sorumlu olabileceği bildirilmiş, allerjene spesifik yanıtta ziyade atopiyle daha çok ilişkilendirilmiştir (40). Ülkemizde hamamböceği allerjisi olanlarda yapılan bir çalışmada ise, HLA-DRB1\*0701 ve HLA-DQB1\*02 alellerine polisensitize atopik kişilerde daha yüksek sıklıkta rastlanmış, sağlıklı nonatopik kontrollerde ise HLA-DRB1\*15 aleli daha fazla bulunmuştur. Hamamböceği duyarlılığı ile diğer aeroallerjenlere deri reaktivitesi arasında ilişki olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle, HLA-DRB1\*0701 ve HLA-DQB1\*02 alellerinin yüksek sıklıkta bulunmasının, class II抗原leri ve hamamböceği allerjisinin ilişkisinden ziyade atopiyle bağlantılı olabileceği düşünülmüştür (41).

Atopi ile HLA-class II aleller DR4 ve DR7 arasında güçlü bir pozitif ilişki olduğuna dair bulgular mevcuttur. Bu alellerin allerjene spesifik yanıtta ziyade hastalığa duyarlılıkta önemli ve astımdan çok atopiyle daha ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Tersine, DQA1 ve DQB1 alelik sekansların ise hastalığa karşı koruyucu olabileceği düşünülmüştür (42). Bu bulgulara dayanarak, bazı HLA-class II alellerleri (DR, DQ, DP) çeşitli inhalan allerjenlere spesifik IgE yanıtında etkili olduğu, HLA-DQ7'nin ise inek sütü allerjisine eşlik etiği bildirilmiştir. HLA-DR ve DP moleküllerinin fistık antijenlerinin T hücresince tanınmasını sınırladığı gösterilmiştir (43,44).

Ancak arı venomu allerjisinde ise çok az sayıda bu konuda yapılmış çalışma vardır. Bilindiği gibi toplumda arı sokması oldukça sık rastlanan bir durumdur. Bir çok kişi bunu hafif lokal reaksiyonla sorunsuz şekilde tolere edebildiği halde az sayıda kişide arı

venomuna karşı duyarlılık gelişmekte ve anafilaktik reaksiyonlar ortaya çıkmaktadır. Bazen sistemik allerjik reaksiyon ölümle sonuçlanabilmektedir. Bu sistemik reaksiyonların sıklığı %0.15 ile %3.3 arasında değişmektedir. Arıcıların ise sık sık arılar tarafından sokulmalarına rağmen %16 ile %36'sında arı venomuna karşı spesifik IgE gelişmektedir (45). HLA-DR ve/veya DP restriksiyonunun bu IgE yanıtından sorumlu olabilmesi oldukça mümkün görülmektedir. Ayrıca arı allerjisi olan aileler de tanımlanmıştır (15). Bazı kişilerde arı venomuna duyarlanmadada ve sistemik allerjik reaksiyonların ortaya çıkmasında genetik bir yatkınlığın rolü olabilir diye düşünerek çalışmamız planlanmıştır. Eğer böyle bir genetik belirleyici sorumlu ise olası risk altındaki kişilerin önceden tanınması ve buna uygun korunma ve tedavi önlemlerinin alınması yaşam kurtarıcı olabilecektir.

Bal arısı ve yaban arısı sokan bazı kişilerde venomundaki bazı komponentlere karşı spesifik IgE yapımı olmakta ve duyarlı hale gelmektedir. Oluşan spesifik IgE antikorları istenmeyen reaksiyonlarda rol oynamaktadır. Bu immün yanıtta, human lökosit antijenleri (HLA) class II molekülleri tarafından antijen sunumu gereklidir. HLA-class II molekülleri DR ve DP' den oluşmaktadır ve antijen sunan hücreler üzerinde bulunur.

Lympany ve ark.ları, balarısı venomundaki esas major allerjen olan mellitine IgE yanıtı ile HLA-DR4 ve DQw3 arasında önemli koruyucu bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu araştırmacılar HLA-DR4 ve DQw3 alellerinin mellitine allerjik kişilerde daha düşük oduğunu, bir başka major allerjen olan fosfolipaz A2 (PLA2)'ye IgE yanıtı verebilme kapasitesi ile HLA-DR4 ve DQw3 alellerinin varlığı arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak bu bulguların HLA-DR ya da HLA-DQ'nun bulunmasının IgE immün yanıtının kontrolünde koruyucu rol oynayabileceği görüşünü desteklemektedir. Mellitin ya da PLA2'ye IgE yanıtının olmaması, muhtemelen allerjenin tanınamamasına bağlı olabilir denilmektedir (13).

Daha sonra Faux ve ark.ları, sadece bal arısı venomuna duyarlı hastalarda DRB1\*07 alelinin daha sık bulunduğu, yaban arısına duyarlı hastalarda ise DRB1\*11'in daha yüksek sıklıkta görüldüğü halde, DRB1\*04'ün venoma duyarlı olmayan kontrollerden daha düşük sıklığa sahip olduğunu bulmuştur. Bu nedenle DRB1\*04 alelinin bu hastalarda allerjiden koruyucu rol oynayabileceği düşünülmüştür. Tüm bu çalışmalara

dayanarak, sadece balarısına duyarlı olan hastalarda IgE yapımının en azından kısmen HLA-class II immün yanıt genleriyle kontrol edilebileceği ileri sürülmüştür (14).

Bizim çalışmamızda, arı allerjili hastalarda HLA-B\*18 ve HLA-Cw\*12 class I antijenleri nonatopik sağlıklı kişilerden daha yüksek sıklıkta sıklıkta bulunmuştur. HLA-class II antijenleri olan HLA-DRB1\*14, HLA-DRB1\*03 ve HLA-DRB5\*01/02'nin de aynı şekilde arı allerjisi olanlarda daha sık olduğu saptanmıştır. Çok sık arı tarafından sokulmalarına rağmen sistemik allerjik reaksiyon görülmeyen ve arı venomuna duyarlı olmayan arı yetişтирıcılerinde ise, HLA-A\*03, HLA-Cw\*03 ve HLA-B\*52 alellerini bulunma sıklığı arı allerjisi olanlardan daha yüksek idi. Bu alellerin arı allerjisinden korunmada önemli rol oynayabileceği düşünülebilir. Buna karşın, HLA-B\*07 ve HLA-Cw\*07 alellerinin arı allerjili hastalarda arıcılara göre daha sık taşınması nedeniyle, arı sokmasına duyarlanmada önemli risk faktörü olabilir. HLA-A\*03, HLA-B\*52 alellerinin çok daha sık ve fazla sayıda arı tarafından sokulan arıcılarda bulunma sıklığının hem arı allerjisi olan hem de nonatopik sağlıklı gruba göre daha fazla olması bu iki alelin arı allerjisinde koruyucu olabileceği görüşünü desteklemektedir. Bunun yanı sıra, HLA-DRB5\*01/02 ve HLA-Cw\*12 alellerinin hem arı allerjisi olanlarda hem de arıcılarda nonatopik sağlıklı kişilerden daha sık görülmesi bunların genel bir antijen olabileceğini akla getirmektedir. HLA-DRB1\*15 ve HLA-B\*40 haplotiplerinin sıklığı ise arıcılarda nonatopik sağlıklı kişilerden daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak, yaşamı boyunca arı tarafından sokulmamış çok az sayıda kişi vardır. Ancak sadece küçük bir kısmında ölümcül olabilen allerjik reaksiyonlar gelişmektedir. Venoma karşı spesifik IgE yapımı herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir ve kişinin atopik olması ya da etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı düşünülen rinit ve/veya astım gibi allerjik bir hastalığın bulunmasıyla bağlantılı değildir.

HLA genleri immün cevabın regülasyonunda önemli rol oynar. Bu lokuslardaki polimorfizmler, oldukça fazla sayıdaki immün aracı hastalıklara yatkınlıkta önemli etkiye sahiptir. HLA-class I alellerini (A-C)'nin apoptozisi etkilediği ve enfiamatuvar cevaplarda önemli regülato var bir fonksiyon gösterdiği bilinmektedir. Bu bölge içindeki polimorfizmler bundan dolayı enfiamasyonun şiddeti ve süresi ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte Class I molekülleri allerjen epitoplarının tanınmasında direkt olarak sorumlu olmadığı için bu alellerin atopiyle ilişkisi çok net değildir (46) .

*Arı venomu allerjisine yatkınlıkta ya da duyarlanmanın önlenmesinde rol oynayabilecek bazı ipuçlarını ortaya çıkarabilmek amacıyla yapılan çok az sayıdaki çalışmada HLA-class I ve class II haplotipleri ile ilişkiler gözlenmiştir. Bilindiği gibi toplumda genetik araştırmalar oldukça pahalı yöntemler gerektirmektedir. Bu nedenle çalışmamızın olgu sayıları HLA açısından değerlendirme yapılabilmesi için oldukça az olmakla beraber bazı önemli olabilecek ön bulgular elde edilmiştir. Bu konuda daha kesin sonuçlara varabilmek için geniş populasyonlarda ileri çalışmalarına ihtiyaç vardır.*

Arı venomuyla immünoterapi oldukça etkin koruyucu bir tedavi şeklidir ancak dikkatli hasta seçimi, başlangıç tedavi dönemi ve idame tedavi sırasında düzenli takip ve kesileceği zamana uygun şekilde karar verilmesi gereklidir. Arı sokmasına karşı daha önce sistemik allerjik reaksiyon gelişen ve venomla deri testleri pozitif saptanan yetişkin ve çocuklarda VİT endikasyonu vardır. Tanı ve tedavi kararında deri testlerinin in vitro testlerle birlikte kullanılmasının yararlı olacağı bildirilmiştir. Negatif deri testi olan hastalar VİT için uygun değildir. Ancak ciddi sistemik reaksiyon öyküsü olan hastalarda deri testi negatifliği venom spesifik IgE antikorları olmadığını reddettirmez denilmekte ve yine de koruyucu önlemler önerilmektedir. Bunlar duyarlılıklarını kaybetmiş olabilirler, ancak bazısında ise IgE aracılı olmayan reaksiyonlar bulunabilir. Arı sokmasına bağlı sistemik bir reaksiyon olmadan venomla deri testinin ya da spesifik IgE'nin pozitif olması da tedavi için bir endikasyon değildir. Çünkü bunlarda anafilaksi riskinin düşük olduğu düşünülmektedir. Büyük lokal reaksiyonların olduğu çocuk ya da yetişkinlerde İT önerilmemektedir (5-8).

VİT'de kullanılacak venom ekstrelerinin seçimi bu venomlara karşı deri test reaksiyonuna bağlıdır. Saf venomla ilk immünoterapi 1974 yılında uygulanmış olup en fazla korunma sağlama amacıyla çeşitli sürelerle değişik protokoller geliştirilmiştir. Genellikle 100 µg venom idame dozuna ulaşmak için yavaş doz artışı yapılan 8-16 haftalık konvansiyonel tedavi şeması ve günümüzde daha kısa sürede idame doza ulaşmayı amaçlayan bir hafta ya da daha az aralarla her vizitte bir kaç enjeksiyonun yapıldığı hızlandırılmış ve bir kaç gün içinde idame doza ulaşılan hızlı protokoller mevcuttur (47) .

VİT çok etkili bir tedavi yöntemi olup %98' varan oranda korunma sağladığı böcekle uyarı testi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bal arısı venomuyla İT'nin etkinliğinin yaban arısına göre daha az olduğu bildirilmiştir. Venomla deri testlerinin genellikle 2 ile 3 yılda bir tekrarlanması önerilmektedir. Birçok hastada venomla deri testi pozitifliği devam edebilmektedir. Ancak bir kısmında tedaviden 5 yıl sonra venom duyarlılığında 10 katı ya da daha fazla azalma olmaktadır. Hastaların %20'sinden azında 5 yıl sonra deri testi negatiftir, ancak %50-60'ında 7-10 yıl sonra negatifleşir. Eğer bir hastada deri testleri tedaviden 2-3 yıl sonra negatifleşir ise venom İT'nin kesilebileceği belirtilmektedir. Ancak, VİT'ye başlamadan önce ciddi anafilaksi tablosu gösteren hastalarda, İT sırasında sistemik reaksiyon gelişenlerde ve bal arısına duyarlı olanlarda tedavinin 5 yıla kadar sürdürülmesi önerilmektedir (6,48,49).

VİT sırasında, venoma spesifik IgE düzeyleri tedavinin ilk aylarında yükselir, 1 yıl sonra başlangıç değerlerin altına iner ve daha sonra idame tedavi sırasında 2-3 yılda ve hatta tedavi kesildikten sonra bile yavaş yavaş azalır. Ancak venom spesifik IgE düzeyleri çok az sayıda hastada normal düzeye inmektedir (47). Buna karşın venoma spesifik IgG düzeyi ise karşılaşmanın yoğunluğu ile ilişkili gibi görülmektedir. Sık sık arıların soktuğu arıcılarda ve VİT yapılan hastalarda en yüksek düzeylerde bulunmaktadır. Venom spesifik IgG, önceki reaksiyonların şiddeti ile korele değildir ve tanıda bir değeri yoktur denilmektedir. Bununla birlikte, VİT sonunda IgG antikor düzeyi 3 µg/ml'den düşük olduğunda sistemik reaksiyon riskinin artabileceği bildirilmiştir. Ancak klinik uygulamada, VİT'nin takibinde IgG antikor düzeyleri ölçümünün değeri tartışmalıdır.

Çalışmamızda bal arısı veya yaban arısı venomuyla immünoterapi yapılan hastalarda immünoterapiden öncesi ve 1. yıl sonunda yapılan karşılaştırmada, spesifik IgE ve spesifik IgG düzeyleri bakımından anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Daha önce yapılan bazı çalışmalara dayanarak tedavinin birinci yılında spesifik IgE düzeyinde belirgin düşme beklenmeyebilir. Irsch ve ark.ları, hızlı İT süresince erken dönemde spesifik IgE bağlayan effektör hücrelerin sayısının değişmediğini saptayarak, erken dönemde spesifik IgE'nin klinik duyarlığı yansıtmayacağını bildirmiştir (50). Ancak VİT'nin başlangıç döneminde hızla yükseldiği bildirilen total spesifik IgG düzeyinde artma olabilir idi. Zira, tedavi takibinde VİT'nin ilk 1-2 yılı sırasında serum spesifik IgG'nin prediktif değeri konusunda çelişkiler mevcuttur. Araştırmacılar, hafıza B

hücreleri ve antijen sunan hücreler üzerindeki özgüllük ve affinitelerindeki değişikliklere dayanarak, IgG blokan antikorların rolü konusundaki eski ilginin yenilenmeye ihtiyacı olduğunu belirtmektedir (5, 47). Buna karşın hasta sayımız az olmakla birlikte özellikle rush VIT yapılanlarda venoma deri test duyarlılığında anlamlı değişiklik olmamakla birlikte, spesifik IgG4 düzeyinde bir yıl sonra anlamlı yükselme olması bunun hızlı İT' nin etkisine bağlı olabileceğini düşündürmüştür. Zira son yıllarda yapılan çalışmalarda venom İT'si ile regülatör/supresör T lenfositler tarafından yapımı arttırlanan IL-10'nun IgG4 sentezini artturarak ve allerjene spesifik T hücre cevabını baskılayarak etki ettiğini göstermiştir (51,52).

*Sonuç olarak, biz de bulgularımıza dayanarak, venomla immünoterapi yapılan olgularda tedavinin etkinliğinin takibinde 1. yılda spesifik IgE ve spesifik IgG düzeylerine bakılmasının yanısıra deri testlerini tekrarlamanın yararlı olmadığı, ve pahalı olan bu gibi analizlerin tedavinin maliyetini daha da artttıracağı görüşündeyiz.*

## **VI. KAYNAKLAR**

1. Reisman RE. Allergy to Stinging Insect. In: Grammer LC, Greenberger PA (eds). Patterson's Allergic Diseases. 8<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams&Wilkins Philadelphia, USA 2002, p:225-237.
2. Charpin D, Vervloet D, Haddi E, et al. Prevalence of allergy to Hymenoptera stings. *Allergy Proc* 1990; 11: 290-32.
3. Golden DBK, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Prevalence of Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 124.
4. Müller UR. Insect sting allergy: clinical picture, diagnosis and treatment. Stuttgart: Gustav Fisher Verlag, 1990.
5. Golden DBK. Insect sting allergy and venom immunotherapy: a model and a mystery. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 439-447.
6. Reisman RE. Insect Sting. *New England J Med* 1994;25:523-27.
7. American Academy of Asthma Allergy and Immunology (AAAAI); The American College of Allergy, Asthma ve Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 103: 963-80.
8. Yunginger JW. Insect allergy. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, eds. *Allergy Principles and Practice*. 5 th ed. Mosby, St. Louis, 1998:1063-1072.
9. Graft DF, Valentine MD. Insect sting allergy. In: Kaplan AP ed. *Allergy*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia:WB Saunders, 1997: 652-663.
10. Sin B. Böcek Allerjisi. In: R Aydilek (ed.). *Allerjik Hastalıklar Bronşiyal Astım*. Bilmedya Grup, İstanbul, 2004: 187-213.
11. Smith DL, de Shazo R. Allergic and other reactions to insects. In: Rich RR, Fleisher TA, Schwartz BD, Shearer WT, Strober W (eds). *Clinical Immunology Principles and Practice*. St. Louis: Mosby, 1996: 877-888.

12. Akdiş C, Blesken T, Akdis M, et al. Induction and differential regulation of bee venom phospholipase A2-specific human IgE and IgG4 antibodies in vitro requires allergen-specific and non-specific activation of T and B cells. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 345-353.
13. Lympamy P, Kemeny DM, Welsh KI, et al. An HLA-associated nonresponsiveness to mellitin: a component of bee venom. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 160-170.
14. Faux JA, Moffatt MF, Lalvani A, et al. Sensitivity to bee and wasp venoms: association with specific IgE responses to the bee and wasp venom and HLA DRB1 and DPB1. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 578-583.
15. Freye HB, Litwin CM. Hymenoptera sensitivity occurring in families. *Allergy Proc* 1994; 15: 53-56.
16. Jutel M, Pichler WJ, Skrbic D, Urwyler A, et al. Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN- $\gamma$  secretion in specific allergen stimulated T-cell cultures. *J Immunol* 1995; 154: 4187-4194.
17. Forman SO, Reddy MM, Mazza DS, et al. Effect of immunotherapy on sCD23 levels in patients allergic to Hymenoptera venom. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77:282-284.
18. García-Robaina JC, de la Torre-Morín F, Vazquez-Moncholi C, et al. The natural history of *Apis*-specific IgG and IgG4 in beekeepers. *Clin Exp Allergy* 1996; 27: 418-423.
19. Müller UR. Venom allergy-where are we going? In: Basomba A, Sastre J(eds.). XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology ECACI'95 Madrid, Postgraduate Courses and Practical Workshops Syllabus. 1995: 280-287.
20. Khan RH, Szewczuk MR, Day JH. Bee venom anti-idiotypic antibody is associated with protection in beekeepers and bee sting sensitive patients receiving immunotherapy against allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 199-208.
21. Tsicopoulos A, Tonnel AB, Wallaert B, et al. Decrease of IgE-dependent platelet activation in Hymenoptera hypersensitivity after rush desensitization. *Clin Exp Immunol* 1988;71:433-438.

22. Jutel M, Müller UR, Fricker M, et al. Influence of bee venom immunotherapy on degranulation and leukotriene generation in human blood eosinophils. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1112-1118.
23. Lesourd B, Paupe J, Melani M, et al. Hymenoptera venom immunotherapy. T proliferative and T suppressive activities induced by vespula immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 572-580.
24. Akdis CA, Blesken T, Akdis M, et al. Role of IL-10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest* 1998; 102: 98-106
25. McHugh SM, Deighton J, Stewart AG, Ewan P. Bee venom immunotherapy induces a shift in cytokine responses from a TH2 to a TH1 dominant pattern: comparison of rush and conventional immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 828-838.
26. Malling HJ. Practical Immunotherapy. In: Kay A.B, eds. *Allergy and Allergic Diseases*. Blackwell Sciences Ltd, Oxford, London, 1997:1243-57.
27. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;1:466-9.
28. Dasgupta a, Misri N, Bala S. Population and family studies to demonstrate Ir genes: HLA haplotype in atopic allergy. *Monogr Allergy* 1977; 11: 75-79.
29. Chatila TA. Genetics of atopic diseases. *Curr Opin Pediatr* 1998; 10: 584-587.
30. Charron D. An update on HLA immunogenetics. In: Marsh DG, Lockhart A, Holgate ST, eds. *The genetics of asthma*. Oxford: Blacwell Scientific Publications, 1993: 193-200.
31. Marsh DG, Blumenthal MN, Ishikawa T, et al. HLA and specific immune responsiveness to allergens. In: Tsuji K, Aizawa M, Sasazuki T, eds. *HLA, Proceedings of the Eleventh International Histocompatibility Workshop and Conference*. Oxford: Oxford University Press, 1991: 765-771.
32. Major histocompatibility complex. In: Kuby Immunology. Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA, eds. New York: WH Freeman and Company, 2000: 173-199.
33. Levine BB, Stember RH, Fontino M. Ragweed hayfever: genetic control and linkage to HLA haplotypes. *Science* 1972; 178: 1202-3.

34. Marsh DG, Freidhoff LR, Ehrlich-Kautzky E, Bias WB, Roebber M. Immune responsiveness to Ambrosia artemisiifolia (short ragweed) pollen allergen Amb a VI (Ra6) is associated with HLA-DR5 in allergic humans. *Immunogenetics* 1987; 26: 230-236.
35. Hand S, Darke C, Thompson J, Sting C, et al. Human leucocyte antigen polymorphisms in nut-allergic patients in South Wales. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 720-724.
36. Reid MJ, Nish WA, Whisman BA, et al. HLA DR4 associated non responsiveness to mountain-cedar allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 593-598.
37. Matsushita S, Muto M, Suemura M, et al. HLA-linked nonresponsiveness to Cryptomeria japonica pollen allergen. Non responsiveness is mediated by antigen-specific suppressor cells. *J Immunol* 1987; 138: 109-15.
38. Hu C, Hsu PN, Lin RH, et al. HLA DPB1\*0201 allele is negatively associated with immunoglobulin E responsiveness specific for house dust mite allergens in Taiwan. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 538-545.
39. Kim SH, Choi JH, Lee KW, et al. The human leucocyte antigen-DRB1\*1302-DQB1\*0609-DPB1\*0201 haplotype may be strong genetic marker for aspirin-induced urticaria. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 339-344.
40. Senechal H, Geny S, Desvaux FX, et al. Genetics and specific immune response in allergy to birch pollen and food: evidence of a strong, positive association between atopy and the HLA class II allele HLA-DR7. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 395-401.
41. Kalpaklioğlu AF, Turan M. Possible association between cockroach allergy and HLA class II antigens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 155-158.
42. Aron Y, Desmazes-Dufeu N, Matran R, et al. Evidence of a strong, positive association between atopy and the HLA class II alleles DR4 and DR7. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 821-828.
43. Camponeschi B, Lucarelli S, Frediani T, et al. Association of HLA-DQ7 antigen with cow milk protein allergy in Italian children. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8:106-109.
44. Higgins JA, Lamb JR, Lake RA, O'Hehir RE. Polyclonal and clonal analysis of human CD4+ T-lymphocyte responses to nut extracts. *Immunology* 1995; 84: 91-97.

45. Bousquet J, Menardo JL, Aznar R, et al. Clinical and immunological survey in bee keepers in relation to their sensitisation. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 332-339.
46. Scherer MN, Graeb C, Tange S, et al. Soluble allogeneic MHC class I molecule gene transfer promotes CTL apoptosis in vivo. *Transplant Proc* 2001; 33: 583-584.
47. Müller U, Mosbech H. Position paper: Immunotherapy with Hymenoptera venoms. *Allergy* 1993; 48 (suppl.): 37-46.
48. Golden DBK. Allergic reactions to insect stings. In: Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Busse WW (eds.) *Allergy, asthma, and immunology from infancy to adulthood*. Philadelphia: WB. Saunders Comp., 1996:348-354.
49. Graft DF. Insect sting allergy in adults. In: Lichtenstein LM, Fauci AS (eds.). *Current Therapy in Allergy, Immunology, and Rheumatology*. St. Louis: Mosby, 1996: 163-166.
50. Irsch J, König C, Tesch H, et al. The frequency of phospholipase A2 binding of basophilic granulocytes does not decrease during bee-venom specific immunotherapy. *Allergy* 1999;45:742-747.
51. Akdis C, Blaser K. IL-10-induced anergy in peripheral T cell and reactivation by microenvironmental cytokines: two key steps in specific immunotherapy. *Faseb J* 1999;13:603-609.
52. Jutel M, Akdis M, Blaser K, Akdis CA. Are regulatory T cells the target of venom immunotherapy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 365-369.

**Tablo 1. Arı allerjisi olan hasta grubunun özellikleri**

		Yaş	Cins	Deri testi (prick)	Antijen	VİT tipi	Ek hastalık
1	H.B.	36	E	801:3x3mm 802:3x2mm	801	Rush	yok
2	H.C.	38	E	802:3x3mm	802	Rush	astım+rinit
3	Ş.A.	18	E	801:7x5mm	801	Konvans.	yok
4	M.Ç.	42	E	801:5x4mm	801	Konvans.	penisilin allerjisi
5	F.A.	22	K	801:3x3mm 802:3x4mm	801	Konvans.	atopik
6	H.A.G.	44	E	(i.d.)801:0.1 µg/ml 5x4 mm 802:1.0 µg/ml 10x10 mm	801	Rush	yok
7	A.K. I.	47	E	(i.d.)802: 0.01 µg/ml 7x8mm	802	Rush	atopik
8	Y. Y.	36	E	802:4x4mm	802	Konvans.	astım
9	Ş. A .	30	K	801:3x3mm	802	Rush	yok
10	S. Y.	22	E	802:3x3mm	802	Konvans.	yok
11	H. B.	39	E	802:3x2	802	Rush	yok
12	M. A .	42	E	801:4x4mm	802	Rush	yok
13	H. Ç.	30	E	801:4x4mm 802:4x4mm	801	Rush	yok
14	H. S.	35	E	802:5x4mm	802	Rush	atopik
15	B. Y.	40	K	802:5x4mm	802	Konvans.	yok
16	Y. K.	35	E	801:3x3mm	801	Clustered	atopik
17	A. K.	28	K	801:3x2 802:3x2	801	Rush	yok
18	D.A.	39	E	801:3x3mm			astım
19	S. H. A.	53	E	801:2x2mm 802:3x3mm			astım+analjezik intoleransı
20	M. A.	38	E	801:3x3mm	801	Rush	yok
21	Ö. B.	35	E		802	Rush	yok

**Tablo 2. Venom immünoterapi yapılan hastaların intradermal deri test sonuçları**

		Venom cinsi	Venom konsantrasyonu				
			0.0001µg/ml	0.001µg/ml	0.01µg/ml	0.1 µg/ml	1 µg/ml
1	H. B.	801 802		: 6x8mm	8x9mm	10x8mm	
2	H. C.	802			5x7mm	10x10mm	
3	Ş. A.	801 802	5x5 mm	7x7mm			4x5mm
4	M. Ç.	801			6x10		
5	F. A.	801 802	5x7 mm	7x10mm	5x7mm	10x10mm	
6	H.A.G.	801 802				5x4mm	10x12mm 10x10mm
7	A. K. I	802			7x8mm	10x10mm	
8	Y. Y.	802			5x8mm	12x12mm	
9	Ş. A.	801 802			6x5mm	5x5mm 5x6mm	7x10mm 10x8mm
10	S. Y.	802	3x3mm	7x5mm			
11	H. B.	802			5x4mm	10x8mm	
12	M. A.	801 802				5x5mm	6x9mm 6x10mm
13	H. Ç.	801 802				6x8mm 6x8mm	
14	H. S.	802				4x6mm	
15	B. Y.	802				8x11mm	
16	Y. K.	801 802			3x4mm	6x8mm 7x10mm	7x10mm
17	A. K.	801 802				5x5mm 5x7mm	5x5mm 5x6mm

**Tablo 3. Rush (hızlı) VİT protokolü**

Gün	Saat	Konsantrasyon (SQ/ml)	Volüm (cc)
1.	09.00	100	0.1
	10.00	1000	0.1
	10.30	1000	0.3
	11.00	1000	0.6
	11.30	10 000	0.1
	12.00	10 000	0.2
2.			
3.	09.00	10 000	0.2
	10.00	10 000	0.4
	10.30	10 000	0.6
	11.00	100 000	0.1
4.			
5.	09.00	100 000	0.1
	10.00	100 000	0.2
	10.30	100 000	0.4
	11.00	100 000	0.6
6.			
7.	09.00	100 000 (Alutard)	1

**Tablo 4. Arı allerjisi olan hasta–sağlıklı kontrol grubu karşılaştırmaları ( A-B için )**

HLA Alleleri	Sağlıklı Kontrol ( n = 18 )		Arı allerjisi olan ( n = 21 )		Odd's Ratio	95% CI	P
	n	%	n	%			
A*01	2	11,1	4	19,0	1,88	0,30-11,73	0,41
A*02	6	33,3	12	57,1	2,67	0,72-9,85	0,14
A*03	3	16,7	3	14,3	0,83	0,15-4,75	0,84
A*11	2	11,1	4	19,0	1,88	0,30-11,73	0,41
A*23	2	11,1	0	0,0	0,89	0,75-1,05	0,21
A*24	10	55,6	7	33,3	0,40	0,11-1,47	0,16
A*26	2	11,1	2	9,5	0,84	0,11-6,67	0,64
A*29	0	0,0	1	4,8	1,05	0,95-1,16	0,54
A*30	2	11,1	1	4,8	0,40	0,03-4,82	0,44
A*31	0	0,0	1	4,8	1,05	0,95-1,16	0,54
A*32	1	5,6	1	4,8	0,85	0,05-14,64	0,72
A*33	2	11,1	1	4,8	0,40	0,03-4,82	0,44
A*68	1	5,6	0	0,0	0,94	0,84-1,06	0,46
B*07	2	11,1	5	23,8	2,5	0,42-14,83	0,27
B*08	1	5,6	1	4,8	0,85	0,05-14,64	0,72
B*13	2	11,1	5	23,8	2,5	0,42-14,83	0,27
B*14	2	11,1	1	4,8	0,40	0,03-4,82	0,44
B*15	3	16,7	1	4,8	1,05	0,95-1,16	0,54
B*18	0	0,0	6	28,6	<b>1,40</b>	<b>1,07-1,84</b>	<b>0,017</b>
B*27	2	11,1	0	0,0	0,89	0,76-1,05	0,21
B*35	5	27,8	8	38,1	1,60	0,41-6,21	0,49
B*38	2	11,1	4	19,0	1,88	0,30-11,73	0,41
B*39	1	5,6	2	9,5	1,79	0,15-21,54	0,56
B*40	0	0,0	1	4,8	1,05	0,95-1,16	0,54
B*41	2	11,1	1	4,8	0,40	0,03-4,82	0,44
B*44	2	11,1	0	0,0	0,9	0,76-1,05	0,21
B*49	3	16,7	1	4,8	0,25	0,02-2,65	0,25
B*50	0	0,0	1	4,8	1,05	0,95-1,16	0,54
B*51	5	27,8	3	14,8	0,43	0,09-2,15	0,26
B*57	1	5,6	1	4,8	0,85	0,05-14,64	0,72
B*58	1	5,6	0	0,0	0,94	0,84-1,06	0,46

**Tablo 5. Arı allerjisi olan hasta– sağlıklı kontrol grubu karşılaştırmaları  
(Cw-DR-DQ için)**

HLA Alleleri	Sağlıklı Kontrol ( n = 18 )		Arı allerjisi olan ( n = 21 )		Odd's Ratio	95% CI	P
	n	%	n	%			
Cw*01	0	0,0	1	4,8	1,05	0,95-1,16	0,54
Cw*02	2	11,1	0	0,0	0,89	0,76-1,05	0,21
Cw*03	3	16,7	0	0,0	0,83	0,68-1,03	0,09
Cw*04	5	27,8	5	23,8	0,81	0,19-3,43	0,53
Cw*06	4	22,2	7	33,3	1,75	0,42-7,35	0,34
Cw*07	8	44,4	13	61,9	2,03	0,56-7,31	0,28
Cw*08	2	11,1	1	4,8	0,40	0,03-4,82	0,44
Cw*12	1	5,6	9	42,9	<b>12,75</b>	<b>1,42-114,4</b>	<b>0,009</b>
Cw*14	1	5,6	0	0,0	0,94	0,84-1,06	0,46
Cw*15	4	22,2	5	23,8	1,09	0,25-4,89	0,61
Cw*16	2	11,1	0	0,0	0,89	0,76-1,05	0,21
Cw*17	2	11,1	0	0,0	0,89	0,76-1,05	0,21
DRB1*01	3	16,7	1	4,8	0,25	0,02-2,65	0,25
DRB1*04	7	38,9	5	23,8	0,49	0,12-1,95	0,25
DRB1*07	5	27,8	7	33,3	1,30	0,33-5,13	0,71
DRB1*08	1	5,6	0	0,0	0,94	0,84-1,06	0,46
DRB1*09	1	5,6	0	0,0	0,94	0,84-1,06	0,46
DRB1*11	8	44,4	6	28,6	0,50	0,13-1,89	0,30
DRB1*12	1	5,6	0	0,0	0,94	0,84-1,06	0,46
DRB1*13	3	16,7	4	19,0	1,18	0,23-6,13	0,59
DRB1*14	0	0,0	5	23,8	<b>1,31</b>	<b>1,03-1,67</b>	<b>0,035</b>
DRB1*15	1	5,6	5	23,8	5,31	0,56-50,55	0,13
DRB1*16	1	5,6	3	14,3	2,83	0,27-29,96	0,36
DRB1*03	0	0,0	4	19,0	<b>1,23</b>	<b>1,01-1,52</b>	<b>0,05</b>
DRB5*01/02	2	11,1	8	38,1	<b>4,92</b>	<b>0,89-27,32</b>	<b>0,058</b>
DRB3*01/02/03	11	61,1	16	76,2	2,04	0,51-8,10	0,31
DRB4*01	10	55,6	10	47,6	0,73	0,21-2,57	0,62
DQB1*02	5	27,8	8	38,1	1,60	0,41-6,21	0,37
DQB1*03	15	83,3	13	61,9	0,33	0,07-1,49	0,14
DQB1*04	1	5,6	0	0,0	0,94	0,84-1,06	0,46
DQB1*05	6	33,3	8	38,1	1,23	0,33-4,60	0,76
DQB1*06	3	16,7	7	33,3	2,50	0,54-11,62	0,21

**Tablo 6. Arı allerjisi olan hasta –sağlıklı kontrol grubu karşılaştırmaları  
(DPA1\*0103-DPB1\*8801 için)**

HLA Alleleri	Sağlıklı Kontrol (n = 18)		Arı allerjisi olan (n = 21)				P
	n	%	n	%	Odd's Ratio	95% CI	
DPA1*0103	17	94,4	21	100,0	0,94	0,84-1,06	0,46
DPA1*0108	0	0,0	1	4,8	1,05	0,95-1,16	0,54
DPA1*0201	5	27,8	8	38,1	1,60	0,41-6,21	0,50
DPA1*0202	0	0,0	1	4,8	1,05	0,95-1,16	0,54
DPB1*0201	5	27,8	9	42,9	1,95	0,51-7,49	0,33
DPB1*0301	1	5,6	2	9,5	1,79	0,15-21,54	0,56
DPB1*0401	10	55,6	12	57,1	1,07	0,30-3,80	0,59
DPB1*402	5	27,8	6	28,6	1,04	0,26-4,22	0,96
DPB1*0501	0	0,0	2	9,5	1,10	0,96-1,27	0,28
DPB1*0901	0	0,0	2	9,5	1,10	0,96-1,27	0,28
DPB1*1001	0	0,0	1	4,8	1,05	0,95-1,16	0,54
DPB1*1101	1	5,6	0	0,0	0,94	0,84-1,06	0,46
DPB1*1301	1	5,6	0	0,0	0,94	0,84-1,06	0,46
DPB1*1401	1	5,6	3	14,3	2,83	0,27-29,96	0,36
DPB1*1701	3	16,7	1	4,8	0,25	0,02-2,65	0,25
DPB1*2301	0	0,0	2	9,5	1,10	0,96-1,27	0,28
DPB1*8801	1	5,6	0	0,0	0,94	0,84-1,06	0,46

**Tablo 7. Arı allerjisi olan hasta–arıcı kontrol grubu karşılaştırmaları ( A-B için )**

HLA Alleleri	Allerji Olmayan Arıcı ( n = 19 )		Arı allerjisi olan ( n = 21 )		Odd's Ratio	95% CI	P
	n	%	n	%			
A*01	1	5,3	4	19,0	4,23	0,43-41,80	0,21
A*02	8	42,1	12	57,1	1,83	0,52-6,43	0,34
A*03	11	57,9	3	14,3	<b>0,12</b>	<b>0,03-0,56</b>	<b>0,004</b>
A*11	2	10,5	4	19,0	2,00	0,32-12,41	0,38
A*23	1	5,3	0	0,0	0,95	0,85-1,06	0,48
A*24	9	47,4	7	33,3	0,56	0,16-2,00	0,37
A*26	0	0,0	2	9,5	1,10	0,96-1,27	0,27
A*29	0	0,0	1	4,8	1,05	0,95-1,16	0,53
A*30	2	10,5	1	4,8	0,43	0,03-5,11	0,46
A*31	3	15,8	1	4,8	0,27	0,03-2,82	0,26
A*32	0	0,0	1	4,8	1,05	0,95-1,16	0,53
A*33	0	0,0	1	4,8	1,05	0,95-1,16	0,53
B*07	0	0,0	5	23,8	<b>1,31</b>	<b>1,03-1,67</b>	<b>0,031</b>
B*08	0	0,0	1	4,8	1,05	0,95-1,16	0,53
B*13	3	15,8	5	23,8	1,67	0,34-8,18	0,41
B*14	0	0,0	1	4,8	1,05	0,95-1,16	0,53
B*15	2	10,5	1	4,8	0,43	0,03-5,11	0,46
B*18	2	10,5	6	28,6	3,40	0,59-19,46	0,15
B*27	1	5,3	0	0,0	0,95	0,85-1,05	0,47
B*35	7	36,8	8	38,1	1,06	0,29-3,80	0,94
B*38	1	5,3	4	19,0	4,23	0,43-41,80	0,20
B*39	1	5,3	2	9,5	1,90	0,16-22,75	0,54
B*40	4	21,1	1	4,8	0,19	0,02-1,85	0,12
B*41	0	0,0	1	4,8	1,05	0,95-1,16	0,53
B*44	3	15,8	0	0,0	0,84	0,69-1,02	0,09
B*49	0	0,0	1	4,8	1,05	0,95-1,16	0,53
B*50	1	5,3	1	4,8	0,90	0,05-15,47	0,73
B*51	3	15,8	3	14,3	0,89	0,16-5,04	0,62
B*52	5	26,3	0	0,0	<b>0,74</b>	<b>0,56-0,96</b>	<b>0,018</b>
B*53	1	5,3	0	0,0	0,95	0,85-1,05	0,48
B*55	3	15,8	0	0,0	0,84	0,69-1,02	0,09
B*57	0	0,0	1	4,8	1,05	0,95-1,16	0,53

**Tablo 8. Arı allerjisi olan hasta–arıcı kontrol grubu karşılaştırmaları  
( Cw-DR-DQ için )**

HLA Alleleri	Allerji Olmayan Arıcı ( n = 19 )		Arı allerjisi olan ( n = 21 )				P
	N	%	n	%	Odd's Ratio	95% CI	
Cw*01	3	15,8	1	4,8	0,27	0,03-2,82	0,27
Cw*02	2	10,5	0	0,0	0,90	0,77-1,04	0,22
Cw*03	5	26,3	0	0,0	<b>0,74</b>	<b>0,56-0,96</b>	<b>0,018</b>
Cw*04	5	26,3	5	23,8	0,88	0,21-3,66	0,57
Cw*05	3	15,8	0	0,0	0,84	0,69-1,02	0,09
Cw*06	3	15,8	7	33,3	2,67	0,58-12,33	0,18
Cw*07	3	15,8	13	61,9	<b>8,67</b>	<b>1,90-39,44</b>	<b>0,003</b>
Cw*08	0	0,0	1	4,8	1,05	0,95-1,16	0,53
Cw*12	9	47,4	9	42,9	0,83	0,24-2,90	0,51
Cw*15	2	10,5	5	23,8	2,66	0,45-15,69	0,25
DRB1*01	1	5,3	1	4,8	0,90	0,05-15,47	0,73
DRB1*04	7	36,8	5	23,8	0,54	0,14-2,11	0,37
DRB1*07	6	31,6	7	33,3	1,08	0,29-4,08	0,59
DRB1*10	1	5,3	0	0,0	0,95	0,85-1,05	0,48
DRB1*11	8	42,1	6	28,6	0,55	0,15-2,05	0,37
DRB1*13	3	15,8	4	19,0	1,26	0,24-6,50	0,56
DRB1*14	2	10,5	5	23,8	2,66	0,45-15,69	0,25
DRB1*15	6	31,6	5	23,8	0,68	0,17-2,73	0,58
DRB1*16	2	10,5	3	14,3	1,42	0,21-9,55	0,55
DRB1*03	1	5,3	4	19,0	4,23	0,43-41,80	0,20
DRB5*01/02	8	42,1	8	38,1	0,85	0,24-3,00	0,53
DRB3*01/02/03	13	68,4	16	76,2	1,48	0,37-5,96	0,42
DRB4*01	11	57,9	10	47,6	0,66	0,19-2,31	0,51
DQB1*02	7	36,8	8	38,1	1,06	0,29-3,80	0,94
DQB1*03	14	71,7	13	63,9	0,58	0,15-2,23	0,43
DQB1*04	1	5,3	0	0,0	0,95	0,85-1,05	0,48
DQB1*05	4	21,1	8	38,1	2,31	0,56-9,47	0,24
DQB1*06	6	31,6	7	33,3	1,08	0,29-4,08	0,91

**Tablo 9. Arı allerjisi olan hasta –arıcı kontrol grubu karşılaştırmaları  
(DPA1\*0103-DPB1\*8101için)**

HLA Alleleri	Allerji Olmayan Arıcı ( n = 19 )		Arı allerjisi olan ( n = 21 )				P
	n	%	n	%	Odd's Ratio	95% CI	
DPA1*0103	18	94,7	21	100,0	0,95	0,85-1,05	0,48
DPA1*0108	0	0,0	1	4,8	1,05	0,95-1,16	0,53
DPA1*0201	5	26,3	8	38,1	1,72	0,45-6,64	0,43
DPA1*0202	3	15,8	1	4,8	0,27	0,03-2,82	0,27
DPB1*0201	6	31,6	9	42,9	1,63	0,44-5,95	0,46
DPB1*0301	0	0,0	2	9,5	1,11	0,96-1,27	0,27
DPB1*0401	14	73,7	12	57,1	0,48	0,13-1,82	0,27
DPB1*0402	3	15,8	6	28,6	2,13	0,45-10,10	0,28
DPB1*0501	1	5,3	2	9,5	1,90	0,16-22,75	0,54
DPB1*0901	1	5,3	2	9,5	1,90	0,16-22,75	0,54
DPB1*1001	0	0,0	1	4,8	1,05	0,95-1,16	0,53
DPB1*1301	1	5,3	0	0,0	0,95	0,85-1,05	0,48
DPB1*1401	2	10,5	3	14,5	1,42	0,21-9,55	0,55
DPB1*1701	2	10,5	1	4,8	0,43	0,04-5,11	0,46
DPB1*2301	0	0,0	2	9,5	1,11	0,96-1,27	0,27
DPB1*8101	1	5,3	0	0,0	0,95	0,85-1,05	0,48

**Tablo 10. Sağlıklı kontrol –arıcı kontrol grubu karşılaştırmaları (A-B için)**

HLA Alleleri	Sağlıklı Kontrol ( n = 18 )		Allerji Olmayan Arıcı ( n = 19 )		Odd's Ratio	95% CI	P
	n	%	n	%			
A*01	2	11,1	1	5,3	0,44	0,04-5,38	0,48
A*02	6	33,3	8	42,1	1,46	0,38-5,54	0,58
A*03	3	16,7	11	57,9	<b>6,87</b>	<b>1,47-32,01</b>	<b>0,01</b>
A*11	2	11,1	2	10,5	0,94	0,12-7,50	0,68
A*23	2	11,1	1	5,3	0,44	0,04-5,38	0,48
A*24	10	55,6	9	47,4	0,72	0,20-2,63	0,62
A*26	2	11,1	0	0,0	0,89	0,76-1,05	0,23
A*30	2	11,1	2	10,5	0,94	0,12-7,50	0,68
A*31	0	0,0	3	15,8	1,19	0,98-1,44	0,13
A*32	1	5,6	0	0,0	0,94	0,84-1,06	0,49
A*33	2	11,1	0	0,0	0,89	0,76-1,05	0,23
A*68	1	5,6	0	0,0	0,94	0,84-1,06	0,49
B*07	2	11,1	0	0,0	0,89	0,76-1,05	0,23
B*08	1	5,6	0	0,0	0,94	0,84-1,06	0,49
B*13	2	11,1	3	15,8	1,50	0,22-10,22	0,53
B*14	2	11,1	0	0,0	0,89	0,76-1,05	0,23
B*15	3	16,7	2	10,5	0,59	0,09-4,01	0,47
B*18	0	0,0	2	10,5	1,12	0,96-1,30	0,26
B*27	2	11,1	1	5,3	0,44	0,04-5,38	0,48
B*35	5	27,8	7	36,8	1,52	0,38-6,09	0,56
B*38	2	11,1	1	5,3	0,44	0,04-5,38	0,48
B*39	1	5,6	1	5,3	0,94	0,06-16,33	0,74
B*40	0	0,0	4	21,1	<b>1,27</b>	<b>1,01-1,60</b>	<b>0,03</b>
B*41	2	11,1	0	0,0	0,89	0,76-1,05	0,23
B*44	2	11,1	3	15,8	1,50	0,22-10,22	0,53
B*49	3	16,7	0	0,0	0,83	0,68-1,03	0,11
B*50	0	0,0	1	5,3	1,06	0,95-1,17	0,51
B*51	6	27,8	3	15,8	0,49	0,10-2,43	0,31
B*52	0	0,0	5	26,3	<b>1,36</b>	<b>1,04-1,78</b>	<b>0,027</b>
B*53	0	0,0	1	5,3	1,06	0,95-1,17	0,51
B*55	0	0,0	3	15,8	1,19	0,98-1,44	0,13
B*57	1	5,6	0	0,0	0,94	0,84-1,06	0,49
B*58	1	5,6	0	0,0	0,94	0,84-1,06	0,49

**Tablo 11. Sağlıklı kontrol –arıcı kontrol grubu karşılaştırmaları  
( Cw-DR-DQ için )**

HLA Alleleri	Sağlıklı Kontrol ( n = 18 )		Allerji Olmayan Arıcı ( n = 19 )		Odd's Ratio	95% CI	P
	N	%	n	%			
Cw*01	0	0,0	3	15,8	1,19	0,98-1,44	0,13
Cw*02	2	11,1	2	10,5	0,94	0,12-7,50	0,68
Cw*03	3	16,7	5	26,3	1,79	0,36-8,90	0,38
Cw*04	5	27,8	5	26,3	0,93	0,22-3,96	0,61
Cw*05	0	0,0	3	15,8	1,19	0,98-1,44	0,13
Cw*06	4	22,2	3	15,8	0,66	0,13-3,45	0,47
Cw*07	8	44,4	3	15,8	0,23	0,05-1,09	0,06
Cw*08	2	11,1	0	0,0	0,89	0,76-1,05	0,23
Cw*12	1	5,6	9	47,4	<b>15,3</b>	<b>1,68-139,3</b>	<b>0,004</b>
Cw*14	1	5,6	0	0,0	0,94	0,84-1,06	0,49
Cw*15	4	22,2	2	10,5	0,41	0,07-2,59	0,30
Cw*16	2	11,1	0	0,0	0,89	0,76-1,05	0,23
Cw*17	2	11,1	0	0,0	0,89	0,76-1,05	0,23
DRB1*01	3	16,7	1	5,3	0,28	0,03-2,96	0,28
DRB1*04	7	38,9	7	36,8	0,92	0,24-3,46	0,90
DRB1*07	5	27,8	6	31,6	1,20	0,29-4,93	0,80
DRB1*08	1	5,6	0	0,0	0,94	0,84-1,06	0,49
DRB1*09	1	5,6	0	0,0	0,94	0,84-1,06	0,49
DRB1*10	0	0,0	1	5,3	1,06	0,95-1,17	0,51
DRB1*11	8	44,4	8	42,1	0,91	0,25-3,34	0,89
DRB1*12	1	5,6	0	0,0	0,94	0,84-1,06	0,49
DRB1*13	3	16,7	3	15,8	0,94	0,16-5,39	0,64
DRB1*14	0	0,0	2	10,5	1,12	0,96-1,30	0,26
DRB1*15	1	5,6	6	31,6	<b>7,85</b>	<b>0,84-73,46</b>	<b>0,052</b>
DRB1*16	1	5,6	2	10,5	2,00	0,17-24,19	0,52
DRB1*03	0	0,0	1	5,3	1,06	0,95-1,17	0,51
DRB5*01/02	2	11,1	8	42,1	<b>5,82</b>	<b>1,03-32,79</b>	<b>0,038</b>
DRB3*01/02/03	11	61,1	13	68,4	1,38	0,36-5,34	0,64
DRB4*01	10	55,6	11	57,9	1,10	0,30-4,04	0,57
DQB1*02	5	27,8	7	36,8	1,52	0,38-6,09	0,41
DQB1*03	15	83,3	14	73,7	0,56	0,11-2,79	0,38
DQB1*04	1	5,6	1	5,3	0,94	0,06-16,33	0,74
DQB1*05	6	33,3	4	21,1	0,53	0,12-2,33	0,32
DQB1*06	3	16,7	6	31,6	2,31	0,48-11,12	0,25

**Tablo 12. Sağlıklı kontrol –arıcı kontrol grubu karşılaştırmaları  
(DPA1\*0103-DPB1\*8801 için)**

HLA Alleleri	Sağlıklı Kontrol ( n = 18 )		Allerji Olmayan Arıcı ( n = 19 )		Odd's Ratio	95% CI	P
	n	%	n	%			
DPA1*0103	17	94,4	18	94,7	1,06	0,06-18,30	0,74
DPA1*0201	5	27,8	5	26,3	0,93	0,22-3,96	0,61
DPA1*0202	0	0,0	3	15,8	1,19	0,98-1,44	0,13
DPB1*0201	5	27,8	6	31,6	1,20	0,29-4,94	0,80
DPB1*0301	1	5,6	0	0,0	0,94	0,84-1,06	0,49
DPB1*0401	10	55,6	14	73,7	2,24	0,56-8,91	0,25
DPB1*0402	5	27,8	3	15,8	0,49	0,10-2,43	0,31
DPB1*0501	0	0,0	1	5,3	1,06	0,95-1,17	0,51
DPB1*0901	0	0,0	1	5,3	1,06	0,95-1,17	0,51
DPB1*1101	1	5,6	0	0,0	0,94	0,84-1,06	0,49
DPB1*1301	1	5,6	1	5,3	0,94	0,06-16,33	0,74
DPB1*1401	1	5,6	2	10,5	2,00	0,17-24,19	0,52
DPB1*1701	3	16,7	2	10,5	0,59	0,09-4,01	0,47
DPB1*8101	0	0,0	1	5,3	1,06	0,95-1,17	0,51
DPB1*8801	1	5,6	0	0,0	0,94	0,84-1,06	0,49

**Tablo 13. SİTOKİN GEN POLİMORFİZMİ  
NONATOPİK  
SAĞLIKLI KONTROL GRUBU**

Hasta Adı	IL-1alpha			IL-1beta			IL-1R			IL-4R alfa			IL-12			gama-IFN			TGF-beta			
	(-889)	(-889)	(-511)	(-511)	(+3962)	(+3962)	pst1 970	pst1 970	m1 11100	m1 11100	(+1902)	(+1902)	(-1188)	(-1188)	(+874)	(+874)	(+874)	C10:C25	C10:C25	C10:C25	C10	C10
1 S.T	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1
2 S.A	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1
3 Y.S	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1	1
4 Ö.S	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1
5 S.Y	0	1	1	0	1	1	0	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
6 M.A.G	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
7 S.F	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
8 M.K	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1
9 M.S	1	0	1	0	1	1	0	1	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0
10 K.G	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1
11 M.S	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1
12 T.Ö	1	0	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1
13 M.Z	0	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1
14 F.D	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
15 A.K	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0
16 L.A	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0
17 K.Y	0	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1
18 B.K	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1

**Tablo 14. SİTOKİN GEN POLİMORFİZİMİ  
NONATÖPIK SAĞLIKLI KONTROL GRUBU**

		TNF-alfa						IL-2						IL-4						IL-6					
		(-308;-238)	(-308;-238)	(-308;-238)	(-308;-238)	(-330;+166)	(-330;+166)	(-330;+166)	(-330;+166)	(-330;+166)	(-330;+166)	(-1098;-590)	(-1098;-590)	(-1098;-590)	(-1098;-590)	(-1098;-590)	(-1098;-590)	(-590;-33)	(-590;-33)	(-590;-33)	(-590;-33)	(-174;nt565)	(-174;nt565)	(-174;nt565)	(-174;nt565)
<b>GG</b>	<b>AG</b>	<b>GA</b>	<b>AA</b>	<b>TG</b>	<b>GG</b>	<b>GT</b>	<b>TT</b>	<b>TC*</b>	<b>GT*</b>	<b>GC*</b>	<b>GT*</b>	<b>*TT</b>	<b>*TC</b>	<b>*CT</b>	<b>*CC</b>	<b>GG</b>	<b>CG</b>	<b>GG</b>	<b>CG</b>	<b>GA</b>	<b>CA</b>				
1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0
2	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
3	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0
4	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
5	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
7	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1
8	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
9	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
10	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1
11	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
12	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0
13	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	1	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
15	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
16	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
17	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
18	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1

**Tablo 15. SİTOKİN GEN POLİMORFİZMİ  
NONATOPİK SAĞLIKLI KONTROL GRUBU**

	IL-10					
	(-1082;-819)	(-1082;-592)	(-1082;-819)	(-1082;-819)	(-1082;-592)	(-1082;-592)
	<b>GC*</b>	<b>G*C</b>	<b>AC*</b>	<b>AT*</b>	<b>A*C</b>	<b>A*A</b>
1	1	1	0	1	0	1
2	0	0	1	1	1	1
3	1	1	1	0	1	0
4	1	1	1	0	1	0
5	0	0	1	0	1	0
6	0	0	1	1	1	1
7	0	0	1	1	1	1
8	0	0	1	1	1	1
9	0	0	1	0	1	0
10	1	1	0	0	0	0
11	1	1	1	1	1	1
12	0	0	1	1	1	1
13	1	0	1	0	0	0
14	1	1	1	0	1	0
15	1	1	0	1	0	1
16	0	0	1	1	1	1
17	0	0	1	1	1	1
18	1	1	0	1	0	1

**Tablo 16. SİTOKİN GEN POLİMORFİZMLİ  
ARI ALLERJİLİ HASTA GRUBU**

Hasta Adı	IL-1 alfa			IL-1 beta			IL-1R			IL-1RA			IL-4R alfa			IL-12			gama-IFN			TGF-beta		
	T	C	T	C	T	C	T	C	T	G	A	C	A	T	CG	CC	TG	TC	C	T	C10	C10-C25	C10-C25	C10
1 B.Y	0	1	0	(-511)	(-511)	(+3962)	(+3962)	pst1 970	pst1 970	M1 11100	(+1902)	(+1902)	(-1188)	(-1188)	(+874)	(+874)	(+874)	(+874)	(+874)	0	1	0	1	1
2 M.A	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	1
3 M.A	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1
4 H.C	1	1	0	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	1
5 Y.K	0	1	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1
6 S.Y	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0
7 H.A.G	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	1	0	1	0	1	1
8 F.A	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1
9 S.A	1	0	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	0	1	1	1
10 A.K	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1
11 H.A	0	1	0	1	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	1	0	1	1	1
12 Ö.B	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	1	0	1	1
13 D.A	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	1
14 S.A	0	1	1	0	1	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	1
15 H.B	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1
16 Y.Y	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1
17 H.S	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1
18 A.K.I	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0
19 M.Q	0	1	1	0	1	0	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1
20 H.B	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
21 H.Q	0	1	0	1	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1

**Tablo 17. SİTOKİN GEN POLİMORFİZMİ  
ARI ALLERJİLİ HASTA GRUBU**

**Tablo 18. SİTOKİN GEN POLİMORFİZMİ  
ARI ALLERJİLİ HASTA GRUBU**

	IL-10					
	(-1082;-819)	(-1082;-592)	(-1082;-819)	(-1082;-819)	(-1082;-592)	(-1082;-592)
	<b>GC*</b>	<b>G*C</b>	<b>AC*</b>	<b>AT*</b>	<b>A*C</b>	<b>A*A</b>
1	0	0	1	1	1	1
2	1	1	0	1	0	1
3	1	1	0	1	0	1
4	0	0	1	1	1	1
5	0	0	1	1	1	1
6	1	1	1	0	1	0
7	0	0	0	1	0	1
8	0	1	0	1	0	1
9	0	0	0	1	1	1
10	1	1	1	0	1	0
11	0	1	1	1	1	1
12	1	1	0	1	0	1
13	1	1	0	1	0	1
14	0	0	1	1	1	1
15	0	0	1	1	1	1
16	1	0	1	0	1	0
17	1	1	0	1	0	1
18	1	1	1	0	1	0
19	1	1	0	1	0	1
20	0	0	1	0	1	0
21	1	1	0	1	0	1

**Tablo 19. SİTOKİN GEN POLİMORFİZMİ  
SAĞLIKLI ARICI KONTROL GRUBU**

<b>Hasta Adı</b>	IL-1alpha			IL-1beta			IL-1R			IL-1RA			IL-4R alfa			IL-12			gama-IFN			TGF-beta			
	(-889)	(-889)	(-511)	(-511)	(-511)	(+3962)	(+3962)	(+3962)	(+3962)	m1 11100	m1 11100	(+1902)	(+1902)	(+1902)	(+1902)	(+1902)	(+1902)	(+1902)	(+1902)	(+1902)	(+1902)	(+1902)	(+1902)	(+1902)	(+1902)
1 C.A	0	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0
2 M.G	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
3 V.G	0	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1
4 M.D	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	1
5 D.T	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1
6 M.G	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1
7 K.Y	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0
8 H.T.G	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1
9 A.Q	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1
10 C.G	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1
11 B.D	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1
12 D.E	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1
13 I.S	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	0	1	1	1
14 Y.G	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1
15 A.I	0	1	0	1	0	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1
16 A.A	1	0	1	1	0	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0
17 V.G	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0
18 H.G	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0
19 S.G	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0

**Tablo 20. SİTOKİN GEN POLIMORFİZMİ  
SAĞLIKLI ARICI KONTROL GRUBU**

		IL-2						IL-4						IL-6							
		TNF-alpha	AG	AA	TG	GG	GT	TT	TT*	TC	GT*	GC*	GC	*CT	*TC	*TT	*CC	GG	CG	GA	CA
		(-308:-238)	(-308:-238)	(-308:-238)	(-308:-238)	(-330:+166)	(-330:+166)	(-330:+166)	(-330:+166)	(-1098:-590)	(-1098:-590)	(-1098:-590)	(-1098:-590)	(-1098:-590)	(-1098:-590)	(-590:-33)	(-590:-33)	(-590:-33)	(-174:nt565)	(-174:nt565)	
1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
2	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
3	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	
4	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	
5	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	
6	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	
7	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	
8	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
9	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
10	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
11	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	
12	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
13	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
14	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	
15	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	
16	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
17	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
18	1	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	
19	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	

**Tablo 21. SİTOKİN GEN POLİMORFİZMİ  
SAĞLIKLI ARICI KONTROL GRUBU**

IL-10						
	(-1082;-819)	(-1082;-592)	(-1082;-819)	(-1082;-819)	(-1082;-592)	(-1082;-592)
	<b>GC*</b>	<b>G*C</b>	<b>AC*</b>	<b>AT*</b>	<b>A*C</b>	<b>A*A</b>
1	1	0	0	0	0	0
2	1	1	0	1	0	1
3	1	1	0	1	0	1
4	1	1	1	1	1	0
5	1	1	1	0	1	0
6	1	1	1	0	1	0
7	1	1	1	0	1	0
8	0	0	1	1	0	1
9	0	0	1	1	1	1
10	1	0	1	0	0	0
11	1	1	1	0	1	0
12	0	0	1	0	1	0
13	1	0	0	0	0	0
14	0	0	0	1	0	1
15	1	1	1	0	1	0
16	0	0	0	0	0	0
17	1	1	0	0	0	0
18	0	0	1	1	1	1
19	0	0	1	1	1	1

## **VII. EKLER**

### **a) MALİ BİLANÇO VE AÇIKLAMALARI**

1. Apis mellifera (801) soluprick 1 ml (balarısı venomu) prick deri testi antijeni
2. Vespa spp (802) soluprick 1 ml (yaban arısı venomu) prick deri testi antijeni  
ALK-Abello, Horsholm, Denmark
3. Apis mellifera aquagen ve liyofilize allerjen ekstraktı (intradermal deri testi için)
4. Vespa spp aquagen ve liyofilize allerjen ekstraktı (intradermal deri testi için)  
ALK-Abello, Horsholm, Denmark
5. Apis mellifera (I1) spesifik IgE kiti (60 test)
6. Vespa spp (I3) spesifik IgE kiti (60 test)
7. Apis mellifera (I1) spesifik IgG kiti (60 test)
8. Vespa spp (I3) spesifik IgE kiti (60 test)  
UniCAP FEIA System (Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Sweden)
- 5-7. maddelerin toplamı: 7. 321. 534.200.000 TL
8. HLA-DR SSP PCR kiti (60 test) moleküler HLA kiti
9. HLA-DQ SSP PCR kiti (60 test) moleküler HLA kiti
- 8-9. maddelerin toplamı: 4. 602. 000.000. TL
10. HLA-ABC SSP PCR kiti (60 test) moleküler HLA kiti
11. HLA-DPA1 SSP PCR kiti (60 test) moleküler HLA kiti
12. HLA-DPB1 SSP PCR kiti (60 test) moleküler HLA kiti
13. Sitokin genotiplendirme SSP PCR kiti (60 test) (moleküler sitokin gen polimorfizmi tiplendirme kiti. Sequence Specific Primer Typing)

**Genel Toplam:** Toplam Gelir: 38. 464. 000. 000 TL

Toplam Gider: 36. 172. 000. 000 TL

Kalan: 2. 291. 000. 000 TL

b) Makine ve teçhizat ile demirbaş alımı yoktur.