

## MEVSİMSEL ALLERJİK RİNİTLİ HASTALARDA MEVSİM ÖNCESİ İMMÜNÖTERAPİNİN ETKİNLİĞİ

### *EFFICACY OF PRESEASONAL IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS*

Gülfınar Çağlar KILIÇ\*, Bülent KARDEŞ\*, Ayşe ÇEFLE\*\*, Ayten YAZICI\*\*

#### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışma allerjik rinit (AR) tedavisinde nispeten yeni uygulanmaya başlanmış olan mevsim öncesi immünoterapinin (IT) mevsim sonundaki klinik ve laboratuvar etkinliğini değerlendirmek amacı ile tasarlandı.

**Gereç ve yöntem:** Çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Allerji Polikliniği'nde Eylül 2005-Eylül 2006 tarihleri arasında yapıldı.

Çalışmaya anamnez, fizik muayene ve farklı laboratuvar yöntemleriyle mevsimsel AR tanısı konulan 20-60 yaşları arasında 27'si kadın, 13'ü erkek toplam 40 hasta alındı. Bu hastalardan rastgele seçilen 20'si kontrol grubuna dahil edildi. Diğer 20 kişiye de mevsim öncesi IT uygulandı. Astım ve kronik metabolik hastalıkları olanlar çalışmaya alınmadı.

**Bulgular:** Mevsim öncesi IT alan hastalarda polen mevsimi boyunca görülen semptomlarda ve buna bağlı olarak ilaç kullanma ihtiyacında azalma gözlemlendi. Allerjen spesifik IgE düzeylerindeki mevsimsel artış engellendi. Polen allerjenlerine ve histamine olan deri testi duyarlılığında, serum allerjen spesifik IgG<sub>6</sub> düzeylerinde, serum ECP ve eozinofil değerlerinde azalma saptandı. Nazal sürüntüdeki eozinofil yüzdesinde ve serum triptaz düzeylerinde artış olduğu görüldü.

**Sonuç:** Sonuç olarak mevsim öncesi uygulanan IT'nin mevsimsel AR tedavisinde güvenilir ve etkili bir yöntem olduğu söylenebilir. Deri testi duyarlılığının azalması, allerjen spesifik IgE'lerin mevsimsel artışının baskılanması ve serum ECP düzeylerindeki azalma klinik etkinlik ile uyumlu bulundu. Mevsim öncesi IT'nin immünolojik etkilerinin erken dönemde ortaya çıktığı gösterildi. Serum allerjen spesifik IgG<sub>6</sub>, nazal eozinofil ve serum triptaz sonuçlarının klinik etkinlik ile uyumsuz olduğu görüldü. Kesin yargıya varabilmek için immünizasyonun ilerleyen dönemlerinde de IT'nin etkinliğini değerlendirecek daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır

**Anahtar kelimeler:** Allerjik rinit, Immünoterapi, IgE

#### ABSTRACT

**Objective:** Preseasonal immunotherapy (IT) is a relatively new form of treatment in allergic rhinitis (AR). In the present study we aimed to evaluate the clinical and laboratory efficacy of IM in patients with AR at the end of the season.

**Materials and methods:** The study was conducted in Kocaeli University Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Division of Allergy between September 2005-September 2006. Fourty patients(age:20-60 years; female/male:27/13), who were diagnosed with seasonal AR on the basis of history, physical examination and different laboratory methods, were enrolled in the study. Of them, 20 were randomized into the control group. The remaining 20 were treated with preseasonal IT. Individuals with asthma or metabolic diseases were excluded from the study.

**Results:** In the group of patients treated with IT, symptoms during the polen season were decreased with a concomitant decrease in the need for other medications. The seasonal increase in the level of allergen specific IgE antibodies was prevented. Skin tests showed that the sensitivity of the skin against polen allergens and histamine was decreased; also, serum levels of allergen specific IgG<sub>6</sub>, ECP and eosinophil counts were lower in the IT group. The percentage of the eosinophils in the nasal smear and serum tryptase levels were found to be increased.

**Conclusions:** In conclusion, it can be stated that preseasonal IT is a safe and efficient treatment in seasonal AR. Decreased skin sensitivity, suppression of the seasonal increase in allergen specific IgE antibodies and decreased serum

Dergiye geldiği tarih/ Date received: 02.02.2008 - Dergiye kabul edildiği tarih: 04.08.2008

\* Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı, Kocaeli,

\*\* Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli  
(İletişim kurulacak yazar: acefle@hotmail.com)

ECP levels correlated with clinical efficacy. We demonstrated that the immunological effects of IT occur early after initiation of therapy. There was no correlation between clinical efficiency and serum levels of allergen specific IgG<sub>6</sub>, nasal eosinophil counts and serum tryptase levels. For a firm conclusion, further studies are needed to evaluate the efficiency of IT in the later phase of immunisation.

**Key words:** Allergic rhinitis, immunotherapy, IgE

### GİRİŞ

Allerjik rinit (AR), allerjen maruziyetine bağlı olarak burun mukozasının IgE aracılı inflamatuvar hastalığıdır. Başlıca belirtiler kendiliğinden ya da tedaviyle gerileyen burun akıntısı, burun kaşıntısı, aksırma ve burun tıkanıklığıdır. Ek olarak hal-sizlik, keyifsizlik, yorgunluk, baş ağrısı, konsantrasyon bozukluğu da görülebilir. (3,9,16). AR gelişmiş toplumlarda, nüfusun % 25-35'ini etkilemekte ve çocuk ile erişkinlerdeki prevalansı giderek artmaktadır (35). AR ağır bir hastalık olmamasına rağmen hastaların sosyal yaşamlarında, okul ve iş performansında önemli derecede azalmaya yol açar (4). Prevalansının yüksek olması ve hayat kalitesi üzerindeki etkilerinden dolayı AR major respiratuvar hastalık olarak sınıflandırılmaktadır. AR'li hastaların çoğunda artmış nonspesifik bronş duyarlılığı vardır ve astım için risk oluşturur. Üst ve alt hava yolları ortak inflamatuvar süreç ile etkilendiğinden AR'ye sıklıkla astım da eşlik eder ve bu nedenle de hepsinin tek bir hastalık olduğu kabul edilerek "tek hava yolu, tek hastalık" kavramı kabul görmüştür (3).

AR tedavisinde allerjenden korunma ve çevre kontrolü, medikal tedavi ve immünoterapi (IT) kullanılmaktadır. İlaç tedavisi sadece semptomatik kontrolü sağlamada etkili olup hastalığın seyrini etkilememektedir. Hastalığın doğal seyrini etkileyebilen tek tedavi şekli ise IT'dir.

Allerjen spesifik tedavi de denilen IT uzun yıllardır allerjik hastalıkların tedavisinde uygulanan bir tedavi yöntemidir. IT'nin respiratuvar allerjik hastalıklarda, özellikle AR tedavisinde etkin olduğu bilinmektedir. IT ile klinik semptomlarda düzelmeye, ilaç kullanımında azalma, deri testi yanıtında ve bronş hiperreaktivitesinde azalma yanında, laboratuvar ve immünolojik parametrelerde de olumlu etkiler gösterilmiştir (9,13). IT'nin çocuklarda yeni duyarlılıkları ve rinitin astuma ilerlemesini önlediği gösterilmiştir (17).

Çalışmamızda mevsimsel allerjik rinit tanısı koyduğumuz hastalara polen mevsimi öncesi IT uygulayarak IT'nin mevsim sonunda klinik ve laboratuvar etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

### GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Allerji Polikliniği'ne başvuran 18-65 yaş grubu hastalar dahil edildi. Anamnez, fizik muayene ve farklı laboratuvar yöntemleriyle AR tanısı konulan hastalar incelendi. Çalışmaya çimen polenlerine allerjisi saptanan, mevsimsel allerjik riniti olan 40 hasta alındı. Rastgele seçilen 20 hasta kontrol, diğer 20 hasta ise IT grubuna dahil edildi. IT grubundaki hastaların 16'sı bayan, 4'ü erkek olup kontrol grubundaki hastaların ise 11'i kadın, 9'u erkekti. Geçmişte veya halihazırda astım semptomları veya astım ilacı kullanma öyküsü olanlar ve kronik hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Başlangıçta sistemik hastalığı dışlamak için rutin biyokimya,

**Tablo 1: Deri prick testi (19)**

Derece	Kabarıklık boyutu	Kızarıklık boyutu
0	<3 mm	0-5 mm
1+	3-5 mm	0-10 mm
2+	5-10 mm	5-10 mm
3+	10-15 mm	10-20 mm
4+	>15mm/psödopotlar	>20 mm

hemogram, tiroid hormonları, otoantikör paneli ve eritrosit sedimentasyon hızına bakıldı. Hastaların total IgE, ECP, triptaz ve periferik kanda eozinofil yüzde değerleri tespit edilip kaydedildi.

AR'li hastalara spesifik allerjen duyarlılığını tespit etmek için deri prick testleri uygulandı. Deri prick testleri derecelendirilmesi yapıldı (Tablo 1)(19). Deri testinin uygulanışı, sonuçları ve oluşabilecek yan etkiler açısından hasta bilgilendirildi. Adli sorumluluklar açısından hastanın onayını gösterir belge imzalatıldı. Deri testi sonucuna göre Polen IV grubu [Dactylis glomerata (Domuz ayrığı), Festuca pratensis (Çayır yumağı), Lolium perenne (İngiliz çimi), Pheleum pratense/timothy (Çayır kelp kuyruğu), Poa pratensis (Orman salkımı)] duyarlılığı olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

IT grubundaki hastalara mevsim öncesi (Ocak-Şubat) IT uygulandı ve polen mevsiminde ihtiyaç duyduklarında hastalar antihistaminik olarak Desloratidine tablet, burun spreyi olarak Mometazon Furoat kullandılar. Kontrol grubuna ise sadece ilaç tedavisi verildi; bu hastalar lüzum halinde günde tek doz Desloratidine tablet ve günde iki doz burun spreyi olarak Mometazon Furoat kullandı. Her iki gruptaki hastaların AR'ye ek olarak allerjik konjunktivit semptomları da vardı. Bu nedenle lüzum halinde göz damlası olarak Olopatadine kullandılar. IT grubundaki hastaların Polen IV grubuna spesifik IgE (g3, g4, g5, g6, g8), IgGg6 (timothy), nazal sürüntüdeki eozinofil düzeylerine bakıldı.

IT ve kontrol grubundaki hastalara nisan, mayıs ve haziran ayları boyunca burun akıntısı, burun tıkanıklığı, burun kaşıntısı, aksırma, gözlerde kızarıklık ve sulanma semptomları şikayetin şiddetine göre 0 ile 3 arasında bir değer verilerek skorlandı. Ayrıca hastaların ilaç kullanıp kullanmadıklarını belirtmeleri istendi. IT'nin klinik etkinliğini değerlendirmek için her iki gruptaki hastaların semptom ve ilaç skorları karşılaştırıldı. IT'nin laboratuvar etkinliğini değerlendirmek için IT grubundaki hastaların değişik parametrelerine bakıldı. IT öncesi ve IT sonrası polen mevsimi bitiminde (eylül ayı) yapılan deri prick testindeki polen IV grubuna ve histamine olan kabarıklık ve kızarıklık yanıt oranlarına bakıldı. IT öncesi ve IT sonrası polen mevsimi bitiminde (eylül ayı) bakılan spesifik IgE

**Tablo 2: IT grubunda bazal (IT öncesi), IT sonrası mevsim ortası (mayıs ayı) ve mevsim sonunda (eylül ayı) bakılan kan parametreleri**

	Bazal (Aralık) Ortalama ± SD	IT sonrası - 1 (Mayıs) Ortalama ± SD	IT sonrası - 2 (Eylül) Ortalama ± SD	p değeri
Total IgE	679,43 ± 852,45	872,83 ± 231,74	779,25 ± 231,74	0.03
IgE g3	4,30 ± 1,59	-	4,25 ± 1,51	>0.05
IgE g4	4,25 ± 1,55	-	4,25 ± 1,58	>0.05
IgE g5	4,25 ± 1,55	-	4,25 ± 1,58	>0.05
IgE g6	4,15 ± 1,59	-	4,25 ± 1,58	>0.05
IgE g8	4,30 ± 1,59	-	4,30 ± 1,55	>0.05
Timothy IgG g6	8,58 ± 4,27	8,03 ± 5,16	5,46 ± 2,20	0.000†
ECP	32,89 ± 27,52	32,51 ± 43,50	22,19 ± 24,98	0.047†
Triptaz	4,67 ± 2,68	5,02 ± 2,76	5,07 ± 3,10	>0.05†
Eozinofil	5,92 ± 5,05	-	4,58 ± 4,16	0.048

† Friedman testi kullanılmıştır. Diğerleri Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile yapılmıştır.

(g3, g4, g5, g6, g8) ve periferik kandaki eozinofil yüzde değerleri karşılaştırıldı. IT öncesi ve IT sonrası polen mevsim ortasında (mayıs ayı) ve mevsim bitiminde (eylül ayı) bakılan total IgE, IgGg6 (timothy), ECP, triptaz ve nazal smeardeki eozinofil düzeyleri karşılaştırıldı (Tablo 2).

Yeterli kit desteği sağlanamadığı için IT grubuna uygulanan testler kontrol grubuna uygulanamadı.

#### Periferik Kan Sayımı

Tüm hastaların periferik kan örnekleri Cell Dyn 3700 cihazında (Abbott, USA) ışık yöntemiyle incelenerek hücre sayımı yapıldı ve eozinofil değerleri % olarak kaydedildi.

#### Total IgE ve Spesifik IgE Düzeyi Tayini

Total IgE ve spesifik IgE tayini ImmunoCap technology yöntemiyle (Neopharma, İsveç) bakıldı. Spesifik IgE sonuçları şiddetine göre 4 dereceye ayrılarak sınıflandırıldı.

#### IgGg6 (timothy) Tayini

IgGg6 timothy antikoru Neopharma firmasının (İsveç) "ImmunoCap Antigen Gg6 timothy" kiti kullanılarak bakıldı.

#### ECP ve Triptaz Tayini

ECP ve triptaz düzeyleri ImmunoCap (Neopharma, İsveç) yöntemiyle tayin edildi.

#### Deri Prick Testleri

Biri negatif kontrol (serum fizyolojik) ve biri pozitif kontrol (histamin) olmak üzere 26 farklı test kiti deri prick test yöntemi ile uygulandı. Alk-Abello Danimarka firmasının allerjen ekstraktları kullanıldı. Deri testi sabah saatlerinde yapıldı ve gelişecek reaksiyonların gün içi değişimleri dışlandı. Hastaların en az 3 hafta antihistaminik ilaç kullanmamış olmasına dikkat edildi. Test için ön kol kullanıldı. Burası alkolle temizlendikten sonra allerjenler Quintest aplikatörü ile uygulandı. Hastanın kolu 20 dakika sabit şekilde bekletildikten sonra test değerlendirildi. Kabarıklık ve kızarıklık çapları milimetrik bir

çetvel ile ölçülerek kaydedildi. Polen IV deri testi sonucu ≥ 2(+) olan hastalar IT'ye uygun adaylar olarak belirlendi.

#### Nazal Sürüntü

Nazal sürüntü boğaz kültür çubuğu ile alt konkanın mukozal yüzeyinden alındı. Lamlar havada kurutulduktan sonra May Grunwald Giemsa yöntemi ile boyandı ve ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Solunum mukoza epiteli dışında kalan hücreler arasındaki eozinofillerin yoğunluğu dikkate alınarak skorlama yapıldı.

#### Subkutan IT Uygulaması

IT için Alk-Abello Danimarka (Avena elatior, Dactylis glomerata, Festuca pratensis, Lolium perenne, Pheleum pratense, Poa pratensis, Secale cereale) firmasına ait ALK7 aşısı kullanıldı. Enjeksiyonlar 1ml'lik insülin enjektörleriyle yapıldı. Enjeksiyon için deltoid bölge cildi öncelikle alkolle temizlendi ve iğne ucu yatay konumda olacak şekilde subkutan olarak uygulandı. Hastalar her aşılama sonrası gelişebilecek lokal ve sistemik yan etkiler açısından yarım saat gözlem altında tutuldu. Enjeksiyonlar Ocak-Şubat 2006 aylarında 7 hafta boyunca, her cuma günü sabah saatlerinde yapıldı. IT'ye 3 SE/ml ile başlandı ve haftalık 9 SE/ml, 30 SE/ml, 100 SE/ml, 300 SE/ml, 600 SE/ml ile devam edilerek en son haftada 1000 SE/ml uygulanarak IT sonlandırıldı. Hastalarda sistemik reaksiyon gelişmediğinden dolayı doz ayarlaması yapılmadı. Hastalar aşılama sonrası evde gelişebilecek reaksiyonlar yönünden bilgilendirildi; lüzum halinde enjeksiyon bölgesine soğuk uygulama ve antihistaminik kullanmaları önerildi. Polikliniğimize başvuran mevsimsel AR'li hastalara mevsim öncesi 3-5 yıl boyunca IT verilmesi planlandı. Bu çalışma IT'nin mevsim sonundaki klinik ve laboratuvar etkinliğini değerlendirmek üzere tasarlandı.

#### İSTATİSTİKSEL İŞLEMLER

Veriler "SPSS (Statistical Package for Social Science Inc., Chicago, Illinois) 13 for Windows Version" programında ana-

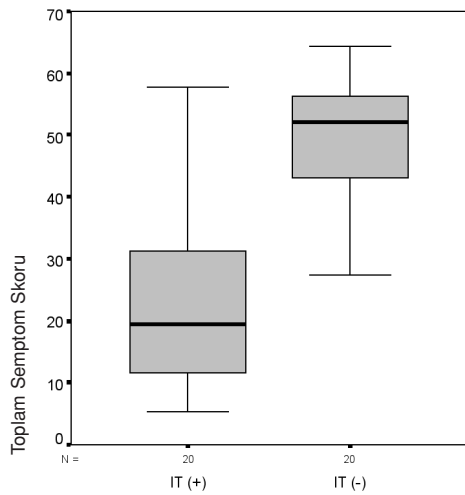
liz edildi. Verilerin analizinde verilerin “normal dağılıma uygunluk” testleri yapıldıktan sonra Mann-Withney U, Student-t testi, Friedman, Wilcoxon ve  $\chi^2$  testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

### BULGULAR

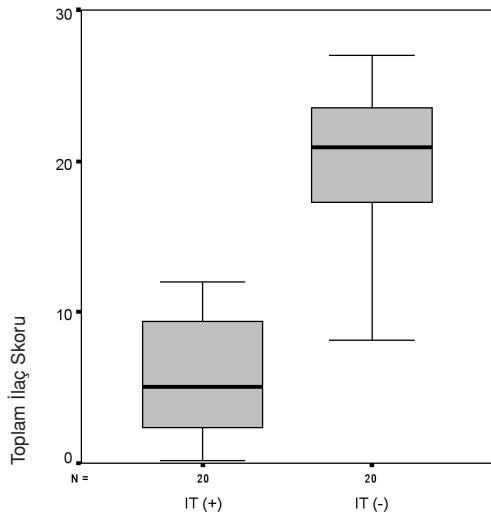
IT grubundaki hastaların 16’sı bayan, 4’ü erkek olup ortalama yaşı  $36,25 \pm 9,13$  (20-50 yaş arası) olarak bulundu. Kontrol grubundaki hastaların ise 11’i kadın, 9’u erkekti ve ortalama yaşı  $32,90 \pm 2,19$  (22-60 yaş arası) olarak saptandı ( $p > 0,05$ ).

IT alan hasta grubunda polen mevsimi döneminde (nisan, mayıs ve haziran ayları boyunca) kontrol grubuna göre burun akıntısı, burun tıkanıklığı, burun kaşıntısı, akırma ve göz yakınması aylık ve toplam ortalama semptom skorlarında tedavi sonrası anlamlı düşüş saptandı ( $p = 0,000$ ) (Şekil 1).

IT alan hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aylık ve toplam ortalama ilaç kullanma (Desloratidine, Mometazon



Şekil 1: IT ve kontrol gruplarının toplam semptom skorlarının karşılaştırılması



Şekil 2: IT alan ve almayan gruplarda toplam ilaç skorlarının karşılaştırılması

Furoat, Olopatadine) skorları açısından IT grubunda polen mevsimi dönemi (nisan, mayıs ve haziran ayları) boyunca anlamlı azalma gözlemlendi ( $p = 0,000$ ) (Şekil 2).

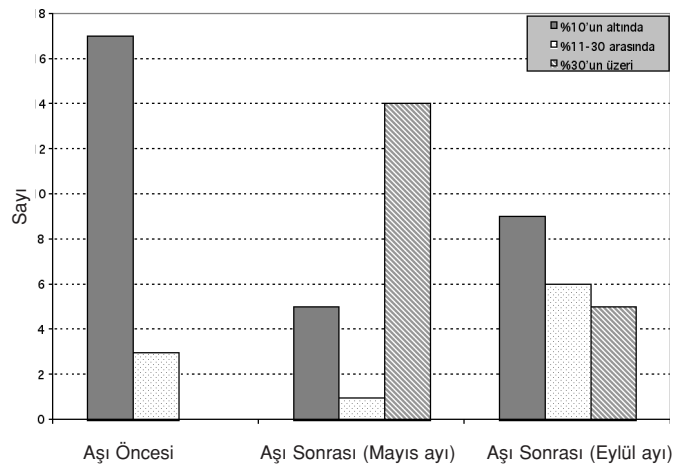
IT sonrası hastaların mevsim ortası ve mevsim sonunda bakılan total IgE ve spesifik IgE (g3, g4, g5, g6, g8) düzeylerinde bazal değere göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p = 0,03$ ). Allerjen spesifik IgGg6 timothy antikorunun mevsim ortası ve mevsim sonunda bakılan düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış ( $p = 0,000$ ) olmasına rağmen tedavi sonrası beklenildiği gibi değerlerde artış saptanmadı. Tam tersine allerjen spesifik IgGg6 düzeylerinde azalma tespit edildi. IT ile triptaz düzeylerinde bazale göre istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmedi ( $p > 0,05$ ). IT ile hastaların mevsim sonunda bakılan ECP düzeylerinde ise bazale göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ( $p = 0,047$ ). IT ile hastaların mevsim sonunda bakılan periferik kan eozinofil yüzdesinde bazale göre istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi ( $p = 0,048$ ) (Tablo 2).

IT ile hastaların mevsim ortası ve mevsim sonunda nazal smeardeki eozinofil yüzdelerindeki farklılık istatistiksel anlamlı bulundu ( $\chi^2$  testi = 10,7;  $p = 0,01$ ). Bazal değerlere göre IT sonrası eozinofil değerlerinde azalma beklenirken hastalarda artış saptandı (Şekil 3).

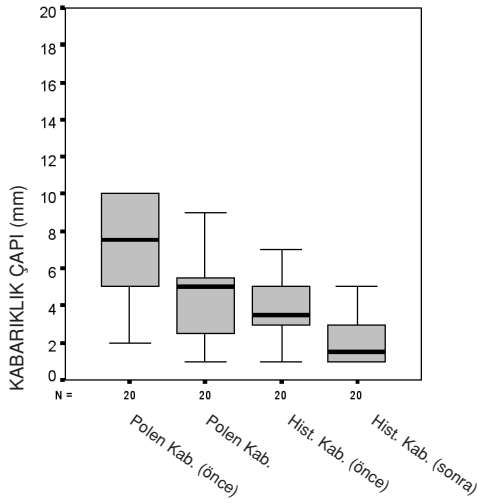
IT ile deri prick testinde polen IV’e karşı oluşan kabarıklık ve kızarıklık ortalama çapında bazale göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ( $p = 0,003$ ,  $p = 0,006$ ). IT ile deri prick testinde histamine karşı oluşan kabarıklık ve kızarıklık ortalama çapında da bazale göre istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ( $p = 0,003$ ,  $p = 0,000$ ) (Şekil 4, Şekil 5).

### TARTIŞMA

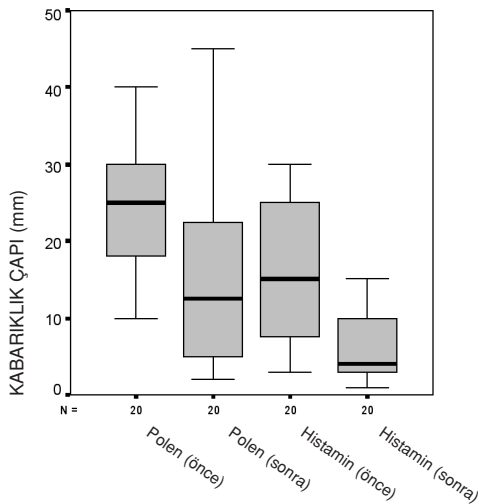
Allerjen spesifik tedavi de denilen IT uzun yıllardır allerjik hastalıkların tedavisinde uygulanan bir tedavi yöntemidir. 1911 yılında ilk kez İngiltere’de Leonard Noon ve ardından Freeman çayır polenine duyarlı AR’li hastalarda IT uygulamışlardır (25). O zamandan beri inhalan allerjenlerin neden olduğu allerjik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.



Şekil 3: IT öncesi (bazal), IT sonrası mevsim ortası (mayıs) ve mevsim sonunda (eylül) nazal smear eozinofil düzeylerindeki değişim



**Şekil 4: IT öncesi ve sonrası polen ve histamin kabarıklık ortalama çap değişimi**



**Şekil 5: IT öncesi ve sonrası polen ve histamin kızarıklık ortalama çap değişimi**

Klasik (konvansiyonel) subkutan yolla mevsim öncesi tedavi, mevsim süresince tedavi ve yıl boyu sürekli olarak verilebilmektedir. Konvansiyonel IT’de idame doza ulaşana kadar doz artırılır. İdame doza ulaşıldıktan sonra enjeksiyonların arası klinik cevaba göre 1-4 haftaya kadar değişebilir. Mevsim öncesi IT uygulamasında ise modifiye ve depo allerjen ekstraktları giderek artan dozlarda haftalık enjeksiyonlar şeklinde uygulanır. Böylece hedef maksimum doza 7 enjeksiyon sonucunda ulaşılabilir (2,25,37).

Çalışmamızda polen mevsimi öncesi haftalık 7 enjeksiyon şeklinde verilmek üzere tasarlanmış, alüminyum hidroksite adsorbe edilmiş ot polen allerjen ekstraktının depo formu kullanıldı. Kısa sürede yüksek dozda allerjen verilmesine rağmen hastalarda sistemik yan etki görülmedi. Enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, şişlik, ısı artışı gibi yan etkiler gözlemlendi. IT’den beklenen yarar genellikle ilk 6 ay ile 1 yılda ortaya çık-

maya başlar ve genellikle 3 yılda maksimuma ulaşır. İdame tedaviye geçildikten sonra en az bir yıl içinde klinik semptomlarda azalma olmayan hastalarda IT’ye yanıt olmadığı kabul edilerek kesilmesi, yanıt varsa 3-5 yıl daha devam edilmesi önerilmektedir (2,13). IT’nin uzun süreli etkinliğine dair veriler sınırlıdır. 1 yıllık IT’nin uzun süreli yarar sağlama açısından yeterli olmadığı gösterilmiştir (23). Diğer yandan 3 yıllık IT’nin uzun süreli yarar için yeterli olduğu ve 6 yıl etkinliğinin devam ettiği gösterilmiştir (12). Bizim çalışmamız mevsim öncesi uygulanan polen IT’nin mevsim sonundaki klinik ve laboratuvar etkinliğini değerlendirmek üzere tasarlandı. Klinik yanıtı göre hastalara 3-5 yıl boyunca IT uygulanmaya devam edilecektir.

IT antijene spesifik immünomodülatuar bir tedavi yöntemidir. Allerjen maruziyeti ile ortaya çıkan hem erken, hem de geç cevabı baskılamaktadır. Allerjenle doğal karşılaşma sırasında mast hücreleri ve eozinofillerde gözlenen artışın IT ile azaldığı gösterilmiştir. IT’den sonra allerjen spesifik deri reaktivitesinde azalma olduğu bildirilmiştir (13,26,34).

Inhalan allerjenlerle yapılan IT’nin klinik etkinliği esas olarak semptomlarda ve ilaç kullanımı ya da ihtiyacındaki azalma ile değerlendirilmektedir. Spesifik ve nonspesifik bronş aşırı duyarlılığının azalması, allerjene deri testi cevabının azalması gibi klinik parametrelerin yanı sıra etki mekanizmaları ile ilgili olarak örneğin spesifik IgE ve IgG4 antikoru, deri ve bronş biyopsilerinde CD<sub>25</sub>, CD<sub>4</sub> ve CD<sub>8</sub> gibi T lenfosit belirleyicileri, eozinofiller ve mast hücreleri, IL-4, IL-10, IL-12 ve IFN- $\gamma$  mRNA gibi Th1 ve Th2 kökenli sitokinler, serum ve sekresyonlardaki mediatör düzeyleri gibi immünolojik parametreler de etkinliğin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (26,32,34).

IT mevsimsel AR’de en etkili tedavi yöntemidir. IT ile medikal tedaviye dirençli allerjik rinit/rinokonjunktivit ve mevsimsel astım semptomlarının düzeldiği, bronş hiperaktivitesindeki mevsimsel artışların azaldığı ve saman nezleli hastaların yaşam kalitesinin iyileştiği gösterilmiştir (10,15,20,36,38). Mevsim öncesi IT uygulaması da allergoid-allerjenlerin veya alüminyum hidrokside adsorbe edilmiş allerjenlerin kullanılması esasına dayanan göreceli olarak yeni IT şeklidir. Mevsimsel AR’li hastalarda klinik ve immünolojik etkinliğin konvansiyonel IT’ye göre daha erken başladığı gösterilmiştir (6,15,20,29).

Çalışmamızda mevsim öncesi IT’nin mevsim sonu klinik ve laboratuvar etkinliği değerlendirildi. IT grubunun polen mevsimindeki ortalama 3 aylık nazal ve göz semptom skoru ile ilaç skorunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalma saptandı. Aylık idame tedavi gerektiren ve 6-12 ay sonrasında etkinliği ortaya çıkan konvansiyonel IT’ye göre mevsim öncesi IT’nin klinik etkinliğinin daha kısa sürede ortaya çıktığı gösterildi. Bu bulgular, mevsim öncesi IT’nin etkinliğine dair diğer çalışma bulgularıyla uyumludur (6,12,15,20,29).

IT’nin etki mekanizmasına dair yapılan çalışmalarda IT’den sonra deride mast hücre sayısında azalma ve allerjen spesifik deri reaktivitesinde azalma olduğu bildirilmiştir. Parietaria polen ile yapılan plasebo kontrollü IT çalışmasında semptomların ciddiyetindeki azalmaya paralel olarak spesifik deri reaktivitesinde azalma saptanmıştır (33). Can ve arkadaşlarının yap-

tiği çalışmada konvansiyonel tedavinin build-up (doz artırma) fazında IT alan ile idame IT'si tamamlanmış hastalarda, IT sonrası deri reaktivitesine bakılmış ve her iki grupta da azalma saptanmıştır (5). Yine Keskin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, mevsim öncesi başlanarak 1 yıl süreyle uygulanan allergoid IT'nin deri reaktivitesini anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (18).

Çalışmamızda IT grubundaki hastaların polen mevsimi bitiminde hem ödem, hem de kızarıklık anlamında polen IV deri reaktivitesinde (ödem:  $p=0,003$ ; kızarıklık:  $p=0,006$ ) ve histamin deri reaktivitesinde (ödem:  $p=0,003$ ; kızarıklık:  $p=0,000$ ) anlamlı derecede azalma saptandı. Bulgular önceki çalışma sonuçları ile uyumlu bulundu (5,18, 26,33). Çalışmamızda bu sonuç idame tedavisi olmaksızın elde edilmiştir. Böylece mevsim öncesi IT'nin aynı yanıtı daha kısa sürede oluşturduğunu göstermiş olduk.

IT sırasında allerjen spesifik IgE düzeylerinin başlangıçta yükseldiği ve aylar sonra giderek azaldığı bildirilmiştir. Polen IT ile spesifik IgE'deki mevsimsel artışların ortadan kalktığı gösterilmiştir (11,26,34). Keskin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, mevsim öncesi başlanarak 1 yıl süreyle uygulanan allergoid IT'nin phleum-spesifik IgE artışını engellediği gösterilmiştir (18). Ohashi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IT alan mevsimsel AR'li hastalarda, farmakolojik tedavi alanlara kıyasla spesifik IgE seviyelerinde azalma saptanmıştır. Bu azalma 3 yıllık IT sonrası saptandığından, bazal IgE azalması IT süresi ile ilişkilendirilmiştir (28).

Çalışmamızda IT sonrası mevsim ortası ve mevsim bitiminde bakılan total IgE ve spesifik IgE (g3,g4,g5,g6,g8) düzeylerinde bazal değerlere göre artış saptanmadı. Mevsim öncesi IT ile mevsim süresince beklenen spesifik IgE düzeyindeki artışın konvansiyonel IT'ye göre daha kısa sürede engellendiği gösterildi.

Ohashi ve arkadaşları yaptığı çalışmada IT alan mevsimsel AR'li hastalarda, farmakolojik tedavi alanlarla karşılaştırmalı olarak IgG<sub>4</sub> seviyesinde artma saptanmıştır. Bu bulgular 3 yıllık IT sonrası değerlendirildiğinde bazal IgG<sub>4</sub> artması IT süresi ile ilişkilendirilmiştir (28).

Rossi ve arkadaşlarının çalışmasında rekombinant ve native Timothy polen (Phleum pratense) kullanarak yapılan subkutan IT ile rPhl p1,2,5,6,7,11 ve nPhl'e karşı spesifik IgG seviyelerinde anlamlı artış saptanırken rPhl p 12'ye karşı spesifik IgG'nin oluşmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle IT etkinliğini değerlendirmede Timothy IgG<sub>12</sub> dışında diğer IgG alt grupların kullanılabilmesi önerilmektedir (30). Çalışmamızda IT etkinliğini değerlendirmek amacı ile Timothy IgG<sub>6</sub> bakılmıştır. Çalışmamızda mevsim öncesi IT uygulanmadan önce, IT uygulandıktan sonra mevsim ortasında ve mevsim sonunda bakılan Timothy IgG<sub>6</sub> antikor seviyeleri karşılaştırıldı. IT'nin mevsim sonunda ölçülen antikor titresinde bazal değerlere göre beklenen tersine azalma saptandı. Hastalarda IT uygulanması ile polen mevsimi boyunca semptom skorlarında ve ilaç kullanma ihtiyacında kontrol grubuna göre azalma saptandı. Bu bulgular doğrultusunda klinik düzelme ile Timothy IgG<sub>6</sub> antikor seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki yok gibi görünmektedir. Fakat önceki çalışmalarda IT'nin etkinliğini değerlendirmek için genellikle Timothy IgG<sub>4</sub> seviyelerine bakıldığından ve verilerin IT'nin ilk yıl verileri olduğundan kesin bir

sonuca varmak için immünizasyonun ilerleyen dönemlerinde tekrar değerlendirilmesi gerekmektedir. Literatürde Timothy IgG<sub>6</sub> antikorları ile yapılmış çalışma olmadığından bu konu ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Birçok çalışmada artmış serum total IgE'nin, serum allerjen spesifik IgE'lerin, serum ECP'nin, kan eozinofil konsantrasyonunun ve nazal eozinofil düzeyinin AR şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (8,31,40). Güncel bir çalışmada nazal eozinofil düzeyinin ve allerjen spesifik IgE'lerin bağımsız prediktörler olduğu saptanmıştır. Nazal eozinofil düzeyinin organ spesifik allerjik inflamatuvar belirteç olduğu, serum allerjen spesifik IgE'lerin de sistemik allerjik inflamatuvar belirteç olduğu bildirilmiş ve çocuklarda AR şiddeti ile korele oldukları gösterilmiştir (7).

Ohashi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mevsimsel AR'li hastalarda serum ECP düzeylerinde atopik olmayanlara göre anlamlı artış olduğu ve bu artışın serum eozinofil konsantrasyonu ile korele olduğu gösterilmiştir. İki yıl IT alan grupta serum ECP düzeylerine etki saptanmazken 3 yıl ve daha fazla süre IT alanlarda serum ECP düzeylerinde, tedavi olmamış ve atopik olmayanlara göre anlamlı azalma tespit edilmiştir. IT'nin serum ECP düzeyine etkisi IT süresi ile bağlantılı bulunmuştur. Üç yıllık IT sonrası dolaşımdaki eozinofil aktivasyonunun azaldığı saptanmıştır (27).

Bizim çalışmamızda IT'nin mevsim sonunda serum ECP ve eozinofil düzeylerinde bazal değerlere göre anlamlı azalma saptandı. Bu bulgu mevsim öncesi IT'nin immünolojik etkisinin erken dönemden itibaren başladığını göstermektedir.

AR'li hastalarda polen mevsiminde nazal mukozada eozinofillerde ve triptaz (+) metakromatik (mast hücre ve bazofiller) hücrelerde artış saptanmıştır (1,22). Allerjen provakasyonu sonrası nazal mukozada mononükleer hücrelerin çoğunlukta olduğu, nazal lavajda ise sadece nötrofillerin olduğu gösterilmiştir (21). Mevsim dönemlerinde bazofil ve eozinofil artışının IT ile azaldığı, fakat mast hücrelerinin ve nötrofillerin azalmadığı gösterilmiştir (24,39). Çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmada IT grubunda, kontrol grubuna göre eozinofil infiltrasyonunun azalmış olduğu gösterilmiştir (14). Güncel bir çalışmada build-up IT alan ve idame tedaviyi tamamlamış olan hastalarda nazal sürüntü ve biyopside eozinofil oranında, kontrol grubuna göre anlamlı azalma saptanmıştır. Her iki grupta da aynı etkinlik gözlenmiştir (5). Bu çalışmaların bulguları doğrultusunda IT ile nazal eozinofil oranında azalma beklenmektedir.

Çalışmamızda IT öncesi, IT sonrası mevsim ortası ve mevsim bitiminde nazal sürüntüdeki eozinofil oranı karşılaştırıldı. Ortalama nazal sürüntüdeki eozinofil yüzdesinin özellikle mevsim ortasında artmış olduğu saptandı. Önceki çalışmaların bulguları doğrultusunda, IT nazal smeardeki eozinofil oranını azaltmada etkisiz görünmektedir. Ayrıca çalışmamızda IT sonrası mevsim ortası ve mevsim sonrası bakılan serum triptaz değerlerinde bazal değerlere göre artış saptandı. Bu bulguya dayanarak IT'nin klinik düzelme sağlamış olmasına rağmen triptaz düzeylerine, dolayısıyla mast hücreleri ve bazofiller üzerine etkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Buna rağmen henüz IT'nin ilk yılı olması nedeniyle, kesin yargıya varabilmek için immünizasyonun ilerleyen dönemlerinde triptaz ve eozinofil düzeylerinin tekrar değerlendirilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak mevsim öncesi uygulanan IT'nin mevsimsel AR tedavisinde güvenilir ve etkili bir yöntem olduğu söylenebilir. Deri testi duyarlılığının azalması, allerjen spesifik IgE'lerin mevsimsel artışının baskılanması ve serum ECP düzeylerindeki azalma klinik etkinlik ile uyumlu bulundu. Mevsim öncesi IT'nin immünolojik etkilerinin erken dönemde ortaya çıktığı gösterildi. Kesin yargıya varabilmek için immünizasyonun ilerleyen dönemlerinde de IT'nin etkinliğini değerlendirecek daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- Bentley AM, Jacobson MR, Cumberworth V. Immunohistology of the nasal mucosa in seasonal allergic rhinitis: Grass pollen immunotherapy increases in activated eosinophils and epithelial mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:877-883.
- Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:558-562.
- Bousquet J. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:147-336.
- Bousquet J, Cauwenberge P, Khaltaev N. ARIA in the pharmacy: management of allergic rhinitis symptoms in the pharmacy. *Allergy* 2004;59:373-387.
- Can D, Tanaç R, Demir E, Gülen F, Veral A. Efficacy of pollen immunotherapy in seasonal allergic rhinitis. *Pediatrics International* 2007;49:64-69.
- Casanovas M, Fernandez-Caldas E, Alamar R, Basomba A. Comparative study of tolerance between unmodified and high doses of chemically modified allergen vaccines of *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;137:211-218.
- Chen ST, Sun HL, Lu KH, Lue KH, Chou MC. Correlation of immunoglobulin E, eosinophil cationic protein, and eosinophil count with severity of childhood perennial allergic rhinitis. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39:212-218.
- Ciprandi G, Vizzaccaro A, Cirillo I, Tosca M, Massolo A, Passalacqua G. Nasal eosinophils display the best correlation with symptoms, pulmonary function and inflammation in allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:266-272.
- Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2000;55:116-134.
- Corrigan CJ for the Study Group, Kettner J, Doemer C, Cromwell O, Narkus A. Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. *Allergy* 2005;60:801-807.
- Durham SR, Till SJ. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:157-164.
- Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Nobel W. Long-term clinical efficacy of grass pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468-475.
- Durham SR. Allergen immunotherapy (desensitisation) for allergic diseases. *Clin Med* 2006;6:348-351.
- Erel F, Karaayvaz M, Çalıřkaner AZ. Effects of allergen immunotherapy on the nasal mucosa in patients with allergic rhinitis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2000;10:14-19.
- Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:319-25.
- International Consensus Report on diagnosis and management of rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy* 1994;49:1-34.
- Kelly V, Bomer and Robert M. Naclerio. Embriology, Anatomy, and Physiology of The Upper Airway. Chapter 41. *Allergy: Principles and Practice*.
- Keskin O, Tuncer A, Adalioglu G, Sekerel BE, Saçkesen C, Kalaycı O. The effects of grass pollen allergoid immunotherapy on clinical and immunological parameters in children with allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:396-407.
- King HC, Mabry RL, Mabry CS. *Allergy in ENT Practice-A Basic Guide*. 1st ed. New York and Stuttgart: Thieme 1998; 103-54.
- Klimek L, Dormann D, Jarman ER, Cromwell O, Riechelmann H, Reske-Kunz AB. Short-term preseasonal birch pollen allergoid immunotherapy influences symptoms, specific nasal provocation and cytokine levels in nasal secretions, but not peripheral T-cell responses, in patients with allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1326-1335.
- Lim MC, Taylor RM, Naclerio RM. The histology of allergic rhinitis and its comparison to cellular changes in nasal lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:136-144.
- Masuyama K, Till SJ, Jacobson MR. Nasal eosinophilia and IL-5 mRNA expression in seasonal allergic rhinitis induced by natural allergen exposure: effect of topical corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:610-617.
- Naclerio RM, Proud D, Moylan B, Balcer S, Freidhoff L, Kageyo-Sobotka A. A double blind study of the discontinuation of ragweed immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:293-300.
- Nakamoto S, Ukai K, Sakakura Y. Effect of allergen immunotherapy on nasal responses in guinea-pigs with allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1103-1108.
- Nelson HS. Immunotherapy for inhalant allergens. Chapter 74. *Allergy: Principles and Practice*.
- Nivenka PJ, Tudor PT, Williams A, Rajakulasingham K. Mechanisms of immunotherapy in allergic rhinitis. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2007;29-33.
- Ohashi Y, Nakai Y, Kakinoki Y, Ohno Y, Okomato H, Sakamoto H, Kato A, Tanaka A. The effect of immunotherapy on the serum levels of eosinophil cationic protein in seasonal allergic rhinitis. *Clin Otolaryngol* 1997;22:100-105.
- Ohashi Y, Nakai Y, Tanaka A, Kakinoki Y, Masamoto T, Kato A, Sakamoto H. The Clinical role of specific IgE and IgG4 antibodies in patients having immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Clin Otolaryngol* 1998;23:128-135.
- Pastarello EA, Pravettoni V, Incorvaia C. Clinical and immunological effects of immunotherapy with aluminium-adsorbed grass allergoid in grass pollen-induced hay fever. *Allergy* 1992;47:281-290.
- Rossi RE, Monasterolo G. Evaluation of Recombinant and Native Timothy Pollen (rPhl p 1, 2, 5, 6, 7, 11, 12 and nPhl p 4)-Specific IgG4 Antibodies Induced by Subcutaneous Immunotherapy with Timothy Pollen Extract in Allergic Patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;135:44-53.
- Sin A, Terzioglu E, Kokuludag A. *Immunology and Infection*

- eosinophil cationic protein (ECP) levels in patients with seasonal allergic rhinitis and allergic asthma. *Allergy Asthma Proc* 1998;19:69-73.
32. Sin B, Mısırlıgil Z, Aybay C, Gürbüz L, İmir T. Effect of allergen specific immunotherapy (IT) on natural killer cell activity (NK), IgE, IFN- $\gamma$  levels and clinical response in patients with allergic rhinitis and asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996;6:341-347.
  33. Tari MG, Mancino M, Ghezzi E, Frank E, Cromwell O. Immunotherapy with an alum-adsorbed *Parietaria* pollen allergoid: a 2 year, double-blind, placebo controlled study. *Allergy* 1997;52:65-74.
  34. Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1025-1034.
  35. Van Cauwenberger P, De Belder T, Vermeiren J, Kaplan A. Global resources in allergy (GLORIA): allergic rhinitis and allergic conjunctivitis. *Clin Exp All Rev* 2003;3:46-50.
  36. Walker SM, Pajno GB, Lima MT, Wilson DR, Durham SR. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:87-93.
  37. Wheeler AW, Woroniecki SR. Allergy vaccines: new approaches to an old concept. *Expert Opin Biol Ther* 2004;9:1473-1481.
  38. Wilson DR, Nouri-Aria KT, Walker SM. Grass pollen immunotherapy: symptomatic improvement correlates with reductions in eosinophils and IL-5 mRNA expression in the nasal mucosa during the pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:971-976.
  39. Wilson DR, Irani A, Walker SM, Jacobson MR, Mackay IS, Schwartz LB and Durham SR. Grass pollen immunotherapy inhibits seasonal increases in basophils and eosinophils in the nasal epithelium. *Clinical and Experimental Allergy* 2001;Volume 31:1705-1713.
  40. Wimther L, Moseholm L, Reimert CM, Stahl Skov P, Kaergaard Poulsen L. Basophil histamine release, IgE, eosinophil counts, ECP and EPX are related to the severity of symptoms in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1999;54:436-445.
-