

Polen Allerjisi Olan Rinokonjuktivitli Olgularda Sublingual ve Konvansiyonel İmmünoterapinin Karşılaştırılması

CONVENTIONAL IMMUNOTHERAPY VERSUS SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY WITH STANDARDIZED FIVE-GRASS-POLLEN IN CHILDREN WITH SEASONAL ALLERGIC RHINOCONJONCTIVITIS

Gülbin BİNGÖL KARAKOÇ*, Derya UFUK ALTINTAŞ**, Mustafa YILMAZ**, Seval GÜNEŞER KENDİRLİ***

* Yrd.Doç.Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji-İmmunoloji BD,

** Doç.Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji-İmmunoloji BD,

***Prof.Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji-İmmunoloji BD, ADANA

Özet

Amaç: Bu çalışmada çayır polenlerine allerjisi saptanan mevsimsel rinokonjuktiviti olan çocuklarda sublingual (SLIT) ve konvansiyonel IT'nin (KIT) etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya yaşları 6-13 arasında değişen 23 olgu alındı. Olguların 12'sine (7 erkek, 5 kız, yaş ortalaması;10.41± 1.78) konvansiyonel IT (Stallergenes, France), 11'ine (6 erkek, 5 kız, yaş ortalaması;9.8±1.72) sublingual IT (APSIsublingual, Stallergenes, France) uygulandı. Tüm olgularda başlangıçta, 6.ayda ve 2.yılın sonunda semptom medikasyon skoru (SMS), deri prick testi (SPT), dilusyonlu deri testi (DDT), konjuktival provokasyon testi (KPT) ve polen spesifik IgE düzeyleri değerlendirildi.

Bulgular: Her iki grupta SMS 6.ayda ve 2.yılın sonunda başlangıca göre istatistiksel anlamlı düşme saptandı (p<0.05). SPT, DDT ve KPT'de 6.ayın sonunda değişiklik gözlenmezken (p>0.05), 2.yılın sonunda düzelme bulundu (p<0.05). Spesifik IgE düzeylerinde gerek 6.ayda gerekse 2.yılda anlamlı fark yoktu (p>0.05). Gruplar arasında 6.ayda ve 2.yılın sonunda SMS, SPT,KPT ve DDT yönünden fark saptanmadı (p>0.05). SLIT alan grupta bir olguda Henoch Schonlein Purpura nedeniyle IT sonlandırıldı, iki olgu 6.aydan sonra IT'ye devam etmedi.

Sonuç: Sonuç olarak polen allerjisi olan mevsimsel rinokonjuktivitli olgularda her iki IT yönteminin de etkili olduğunu gözledik. Her iki yöntemin de erken dönemde semptomları düzelttiğini ancak deri testlerinde geç dönemde değişiklik yaptığını saptadık. Sublingual IT'nin enjeksiyon fobisi olan çocuklarda önerilebileceği ancak bu yöntemle uyum sorunu olabileceğinden olguların IT sırasında yakından izlenmesi gerektiği görüşündeyiz.

Anahtar Kelimeler: Rinokonjuktivit, Çocuk, Sublingual immünoterapi, Konvansiyonel İmmünoterapi

T Klin Allerji-Astum 2003, 5:67-72

Summary

Purpose: In this study we aimed to investigate the efficacy of sublingual immunotherapy (SLIT) and conventional immunotherapy (CIT) with grass pollen in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis.

Materials and Methods: Twenty-three children with seasonal rhinoconjunctivitis were enrolled to the study. Patients were divided into two groups randomly. Twelve children (7 boys, 5 girls, mean age: 10.41± 1.78) received CIT with standardised five-grass pollen (Stallergenes, France) and 11 children received (6 boys, 5 girls, mean age:9.81± 1.72) SLIT (APSIsublingual, Stallergenes, France) Symptom and medication scores (SMS), skin prick test (SPT), diluted prick test (DPT), conjunctival provocation test (CPT), grass specific IgE were evaluated at baseline at the sixth months and at the end of second year.

Results: There were no significant differences between groups respect to age, sex and duration of illness. Symptom and medication scores improved at the sixth months in both groups. Although SPT, DPT, CPT did not change significantly at six months, both groups showed a significant change after 2 years. Grass specific IgE did not decrease at sixth month and at the second year in either groups. There was no difference between CIT and SLIT group in all parameters at baseline, at the sixth months and at the end of the second year. Two patients did not complete immunotherapy programme in the SLIT group.

Conclusion: In conclusion we demonstrated that both IT methods were effective in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. SLIT can be offered as an alternative route for children with a fear of injection. Since two cases in SLIT group discontinued IT, we should be aware of a problem with compliance in subjects receiving SLIT.

Key Words: Rhinoconjunctivitis, Children, Sublingual immunotherapy, Conventional immunotherapy

T Klin J Allergy-Asthma 2003, 5:67-72

Spesifik immünoterapi çok uzun yıllardan beri allerjik hastalıkların tedavisinde uygulanan yöntemlerden biridir. İmmünoterapinin respiratuar allerjik hastalıklarda, özellikle allerjik rinit tedavisinde oldukça etkin olduğu bilinmektedir. İmmünoterapi ile klinik semptomlarda düzelme, ilaç kullanımında azalma, deri testi yanıtında ve bronş hiperreaktivitesinde azalma yanında, laboratuvar ve immünolojik parametrelerde de olumlu etkiler gösterilmiştir (1-2).

Konvansiyonel immünoterapi yöntemleri yanında son 15 yılda farklı immünoterapi yöntemleri geliştirilmiş, farklı yöntem ve dozlarda IT protokolleri denenmiş ve lokal IT yöntemleri uygulamaya girmiştir (1-7). Sublingual IT, enjeksiyonla uygulanan IT'ye alternatif metodlardan biridir. Farklı çalışmalar sonucunda allerjik hastalıkların tedavisinde özellikle allerjik rinokonjuktivitde sublingual IT'nin etkin olduğu gösterilmiştir (5-9). Passalacqua ve ark. (6) SLIT ile Parietaria, D Pter/D Farinae ve ot polenlerine bağlı allerjik rinitli olgularda rinit semptomlarında gerileme olduğunu, allerjik inflamasyonun düzeldiğini göstermişlerdir. Sublingual IT'nin yaşam kalitesi üzerine de olumlu etkilerinin olduğu, konvansiyonel yöntemlere göre daha az yan etkisinin gözlemlendiği bildirilmiştir. (5,6,8,9). Rinit ve konjuktivitli olgularda SLIT ile inflamatuvar sürecin baskılandığı, IT sonrasında spesifik allerjenler ile yapılan provokasyonlarda belirgin düzelme olduğu saptanmıştır (6-9).

Bu çalışmada çayır polenlerine allerjisi saptanan mevsimsel rinokonjuktivitli çocuklarda sublingual (SLIT) ve konvansiyonel IT'nin (KIT) klinik, laboratuvar ve immünolojik parametreler değerlendirilerek etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Olgular ve Yöntem

Çalışmaya çayır polenlerine allerjisi saptanan mevsimsel allerjik rinokonjuktiviti olan 23 olgu alındı. Rinit tanısı Uluslararası Rinit Tanı ve Tedavi Uzlaşım raporuna göre kondu (10). Olguların 13'ü erkek (%56.5), 10'u kız (%43.5) idi ve yaşları 7-13 yaş arasında değişmekteydi (10.13±1.74 yıl). Olgular rastgele yöntemle iki gruba ayrıldı. Birinci

Tablo 1. KIT uygulama protokolü

Konsantrasyon (IR/ml)	Enjekte edilen doz (ml)	Hafta
0.01	0.2	1
	0.4	2
	0.8	3
0.1	0.2	4
	0.4	5
	0.8	6
1	0.2	7
	0.4	8
	0.8	9
10	0.1	10
	0.2	11
	0.4	12
	0.6	13
	0.8	14

İdame tedavisi: Ayda bir 10 IR/ml konsantrasyondan 0.8 ml olarak yapıldı.

gruba standardize 5 çayır poleni ile (Stallergenes, France, 5 ot: cocksfoot,rye-grass,timothy,meadow grass, sweet-wernal grass) konvansiyonel IT (KIT) uygulandı. İkinci gruba standardize 5 çayır poleni ile (Stallergenes, France, 5 ot: cocksfoot,rye-grass,timothy,meadow grass, sweet-wernal grass) sublingual IT (SLIT) uygulandı.Uygulanan IT yöntemleri Tablo 1 ve 2'de verilmiştir.

Başlangıçta, 6 ay ve 2 yıl sonra semptom ve medikasyon skoru, deri prick testi (SPT), dilüsyonlu deri testi (DDT), konjonktival provokasyon testi (KPT) ve spesifik IgE düzeyleri değerlendirildi.

Semptom ve Medikasyon Skoru

Semptom-medikasyon skoru Tablo 3'de verilen kriterlere göre belirlendi (11).

Prick Test

Tüm olgulara akarlar (D.pteronysinus/D.Farinae), çayır polenleri, hububat polenleri, yabancı ot polenleri, hayvan epitel ve tüyleri, mantarlar ve lateks (Stallergenes, France) ile prick test uygulandı. Ekstraktlarda kullanılan çözücü negatif kontrol, histamin pozitif kontrol olarak kullanıldı. Test yapıldıktan 20 dakika sonra değerlendirildi.

Tablo 2. Sublingual IT protokolü

Konsantrasyon (IR/ml)	Hafta	Günde alınan damla sayısı						
		1.gün	2.gün	3.gün	4.gün	5.gün	6.gün	7.gün
0.1	1	1	2	3	4	6	8	10
1	2	1	2	3	4	6	8	10
10	3	1	2	3	4	6	8	10
100	4	1	2	4	8	12	16	20

İdame tedavisi: Bir ay boyunca hergün 20 damla, sonra haftada 2 gün 20 damla olarak verildi.

Endurasyonun <4 mm, hiperemi <5 mm olması negatif yanıt kabul edildi. Endurasyon: 5-10 mm, hiperemi: 11-20 mm 1+, endurasyon: 5-10 mm, hiperemi: 21-30 mm olması 2+, endurasyon: 10-15 mm, hiperemi: 31-40 olması 3+, endurasyon: >15 mm, hiperemi: >40 mm olması 4+ olarak değerlendirildi (12). Beş çayır poleninden (cocksfoot, rye-grass, timothy, meadow grass, sweet-wernal grass) en az üçüne duyarlılığı olan olgulara IT programı uygulandı. Bu olguların diğer allerjenlere duyarlılığı yoktu.

Dilüsyonlu Deri Testi (DDT)

Farklı konsantrasyonlarda standardize çayır poleni (Stallergenenes, France) içeren solüsyonlarla yapıldı. 0.1 IR/ml ile başlandı, 1 IR/ml, 10 IR/ml ve 100 IR/ml olacak şekilde artırıldı. İlk uygulamadan 15 dakika sonra test değerlendirildi ve histaminle eşdeğer endurasyon çapı kutanöz tolerans indeksi olarak kabul edildi.

Konjuktival Provokasyon Testi (KPT)

Farklı konsantrasyonlarda standardize çayır poleni (Stallergenenes, France) içeren solüsyonlarla yapıldı. 0.1 IR/ml ile başlandı, 1 IR/ml, 10 IR/ml ve 100 IR/ml olacak şekilde artırıldı. İlk uygulamadan 15 dakika sonra test değerlendirildi ve konjunktivit bulgularının (gözlerde yaşarma, kızarma, kaşıntı) çıktığı dozda test sonlandırıldı.

Spesifik IgE

Çalışmanın başlangıcında, 6. ayda ve 2 yılın sonunda kan örnekleri alındı, kan örnekleri alındıktan sonra santifüje edildi, -40 °C'de saklandı ve polen spesifik IgE düzeyleri (Kua/L) incelendi (CAP system, Pharmacia, Sweeden).

Tablo 3. Allerjik rinit semptom ve medikasyon skoru değerlendirme kriterleri

Medikasyon skoru	Semptom skoru
0: İlaç kullanımı yok	0: Semptom yok
1: Antihistaminik/kromolin	1: Hafif
2: İnhaler steroid ve kromolin	2: Orta, mendile sık ihtiyaç
3: Antihistaminik ve inhaler steroid, kromolin	3: Ağır ve devamlı akıntı, tıkanıklık
4: Oral veya parenteral steroid	

İstatistik

Çalışmanın istatistiksel incelemeleri SPSS paket programı (Version 10.0) ile yapıldı. Veriler ortalama \pm SD olarak belirtildi. Tedavi öncesi ve sonrası grupların karşılaştırılmalarında Wilcoxon testi, grupların birbirleri ile karşılaştırılmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

On iki olguya KIT uygulandı (Grup 1). Olguların 7'si erkek, 5'i kız idi ve yaş ortalaması 10.41 \pm 1.78 olarak bulundu. On bir olguya SLIT uygulandı (Grup 2). Bu gruptaki olguların 6'sı erkek, 5'i kız ve yaş ortalaması 9.80 \pm 1.72 idi.

Sublingual IT alan grupta 1 olguda Henoch-Schonlein Purpura nedeniyle IT sonlandırıldı. İki olgu kendi istekleri ile tedavinin 8.ayından sonra IT programına devam etmedi.

Her iki grubun başlangıçta semptom ve medikasyon skoru, deri prick testi, dilüsyonlu deri testi, konjuktival provokasyon testleri ve polen spesifik IgE düzeylerinde farklılık yoktu (Tablo 4).

Tablo 4. Sublingual İmmünoterapi ve Konvansiyonel İmmünoterapi gruplarının izlem parametrelerinin karşılaştırılması

	Başlangıç (ort \pm SD)*		6.ay (ort \pm SD)*		2.yıl (ort \pm SD)*	
	Grup 1	Grup 2	Grup 1	Grup 2	Grup 1	Grup 2
Semptom-medikasyon skoru	5.66 \pm 0.49	5.63 \pm 0.5	3.1 \pm 0.73	3.27 \pm 0.90	1.41 \pm 0.51	1.50 \pm 0.53
Deri prick testi	3.79 \pm 0.45	3.54 \pm 0.5	3.41 \pm 0.51	3.36 \pm 0.50	2.41 \pm 0.53	2.37 \pm 0.51
Dilasyonlu deri testi	0.25 \pm 0.35 (Median:0.1)	0.25 \pm 0.36 (Median:0.1)	2.35 \pm 3.58 (Median:1)	2.39 \pm 3.78 (Median:1)	38.51 \pm 45.54 (Median:10)	42.60 \pm 47.60 (Median:0.1)
Konjuktival provokasyon testi	0.48 \pm 0.46 (Median:0.1)	0.42 \pm 0.45 (Median:0.1)	2.12 \pm 3.70 (Median:1)	2.19 \pm 4.38 (Median:1)	39.25 \pm 44.93 (Median:10)	43.75 \pm 46.57 (Median:10)
Sp.IgE	5.63 \pm 1.46	5.8 \pm 1.14	5.50 \pm 1.52	5.55 \pm 0.94	5.34 \pm 1.77	5.49 \pm 0.67

* Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05)

Altıncı ayda ve 2. yılın sonunda da her iki grupta semptom ve medikasyon skoru, deri prick testi, dilasyonlu deri testi, konjuktival provokasyon testleri ve polen spesifik IgE düzeylerinde farklılık saptanmadı (Tablo 4).

Hem SLIT hem de KIT alan grupların semptom medikasyon skorları 6.ay ve 2. yılda tedavi öncesi başlangıç değerlerine göre anlamlı azalmıştır (sırasıyla p=0.003, p<00.001, wilcoxon signed rank testi). Ayrıca 2.yılda 6.aya kıyasla da semptom medikasyon skorunun her iki grupta anlamlı azaldığı saptanmıştır (SLIT için p=0.001, KIT için p=0.002). Deri prick testi, dilasyonlu deri testi, konjuktival provokasyon testlerinde her iki grupta 6. ayda başlangıca göre değişiklik izlenmezken (SLIT için p değerleri sırasıyla; p=0.056, p=0.063, p=0.065, KIT için p değerleri; p=0.156, p=0.059, p=0.061, wilcoxon signed rank testi), 2.yılın sonunda anlamlı değişiklik gözlenmiştir (SLIT için p değerleri sırasıyla; p=0.001, p=0.002, p=0.002, KIT için p değerleri; p=0.007, p=0.011, p=0.011, wilcoxon signed rank testi). Spesifik IgE düzeylerinde gerek 6.ayda gerekse 2.yılda anlamlı fark saptanmadı.

Tartışma

Allerjen immünoterapisi allerjik hastalıkların tedavisinde çok eski yıllardan beri uygulanmaktadır. Konvansiyonel immünoterapinin etkinliğinin

kanıtlanmasına rağmen nadir de olsa fatal anafatik reaksiyonlara neden olduğu için farklı IT yöntemleri geliştirilmiş ve bu farklı yöntemlerin etkinliği üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. Sublingual IT de özellikle çocuklarda uygulanım kolaylığı nedeniyle gündeme gelmiş, farklı allerjenler ile oluşan farklı hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (6-8,13).

Biz de çalışmamızda polen allerjisi saptanan mevsimsel rinokonjuktiviti olan çocuklarda sublingual (SIT) ve konvansiyonel IT'nin (KIT) etkinliğini karşılaştırdık. Her iki yöntemin de SS ve MS'ünü erken dönemde düzelttiğini saptadık. Bu konuda daha önce yapılan çalışmaların sonuçları çelişkili olmakla birlikte, sonuçlar genel olarak bizim bulgularımızı destekler niteliktedir (7,14-18).SLIT ile yapılan araştırmaların hemen hepsinde allerjik rinitli olgularda SS ve ilaç ihtiyacının azaldığı bulunmuştur. Mungan ve ark. (19) *D.Pter/D.farinae* duyarlılığı olan allerjik rinitli ve astımlı olgularda SLIT'nin ilaç kullanımını azalttığını, rinitli olgularda semptom skorunun düzeldiğini ancak astım semptomlarında değişiklik olmadığını gözlemişlerdir. Benzer şekilde Yüksel ve ark. (20) astımlı olgularda SIT sonrası SS'da değişiklik saptamamışlardır. Bir diğer çalışmada polen allerjisi olan 126 rinokonjuktiviti olguya SLIT veya plasebo uygulanmış, konjuktivit skurunda IT uygulanan grupta düzelme saptanmış

ancak gerek rinit skorunda gerekse ilaç kullanımı, deri testi IgE düzeylerinde fark gözlenmediği bildirilmiştir (21).

Çalışmada her iki IT yönteminin etkinliğini değerlendirmek için laboratuvar parametrelerini incelediğimizde SPT ve DDT ve KPT'de 6. ayda değişiklik saptamazken, 2.yılda anlamlı düzelme saptanmıştır. Erken dönemde SPT, DDT ve provokasyon testlerinde düzelme olmaması IT'nin erken dönemde 'end organ' yanıtının yeterli olmaması ve karşılaşılan allerjen miktarı ile ilgili olabilir. Literatürde bu konuda farklı görüşler vardır. Lima ve ark. SS'da erken dönemde düzelme saptarken, SPT ve provokasyon testlerinin 18. ay sonunda düzeldiğini bulmuşlardır (8). Bahçeciler ve ark. (16) da *D.Pter/D.farinae* ile uyguladıkları SLIT sonrası SPT'de 6.ayda düzelme olduğunu, ancak astımlı olgularda provokasyon testlerinin değişmediğini gözlemişlerdir. Farklı ülkelerden yapılan diğer 3 araştırmada da erken dönemde SS,MS ve SPT'de değişiklik saptanmıştır (6,9,10). İmmünolojik parametreleri incelediğimizde biz spesifik IgE düzeyinde tedavi sonrası farklılık saptamadık. İtalya'dan bildirilen bir çalışmada da benzer olarak spesifik IgE düzeyinde değişiklik bulunmamıştır (18). Ancak daha spesifik immünolojik parametreler değerlendirildiğinde; nazal ECP, idrar lökotrienleri, nazal biyopsilerde nötrofil, eozinofil ve ICAM-I düzeylerinde anlamlı düşme olduğu gösterilmiştir (8,13,21-23). Tedavinin etkinliği konusunda daha doğru karar verebilmek için *in vivo* ve klinik yanıtın birlikte değerlendirilmesi ve bunların uyum içinde olması gerektiği düşüncesindeyiz.

Sublingual IT'nin popüler olmasında önemli noktalardan biri de lojistik avantajlarıdır (6,7,9). SIT özellikle çocuklar tarafından daha kolay kabul edilmekte, hastalar veya aileleri tarafından uygulanabilmekte, bu da aynı zamanda maliyeti düşürmektedir. Ancak bu konuda henüz yeterli araştırma yapılmamıştır. Öte yandan SLIT bazen tedaviye uyum problemlerine neden olabilmektedir. Bazı hastalar damla ile tedaviyi çok ciddiye almamakta ve tedaviyi yarım bırakabilmektedirler. Bizim çalışmamızda da SLIT grubunda iki olgu tedaviyi kendi istekleri ile yarım bırakmışlardır.

Sonuç olarak polen allerjisi olan mevsimsel rinokonjuktivitli olgularda her iki IT yönteminin etkili olduğunu gözledik. İmmünolojik ve klinik yanıtın daha iyi değerlendirilmesi için daha büyük serilerde, daha kapsamlı çalışmaların yapılması ve maliyet çalışmalarının da buna eklenmesi gerektiği görüşündeyiz. Sublingual IT'nin enjeksiyon fobisi olan çocuklarda önerilebileceği ancak bu yöntemle uyum sorunu olabileceğinden olguların IT sırasında yakından izlenmesi gerektiği görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. World Health Paper, an executive summary .Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases .Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 81:401-5.
2. The current status of allergen immunotherapy (hyposensitisation). Report of a WHO/IUIS working group. Allergy 1989; 44:369-79.
3. Horst M, Hejjaoui A, Horst V et al. Double-blind placebo-controlled rush immunotherapy with a standardized Alternaria extract. J Allergy Clin Immunol 1990; 85:460-72.
4. Akmanlar N, Altıntaş DU, Guneser SK. Comparison of conventional and rush immunotherapy with Der PI in childhood respiratory allergy. Allergol et Immunopathol 2000; 28(4):213-8.
5. Van-Metre TE J, Adkinson N Jr, Amodio Fj et al. A comparison of immunotherapy schedules for injection treatment of ragweed pollen hay fever. J Allergy Clin Immunol 1982; 69:181-93.
6. Passalacqua G, Canonica GW. Allergen-specific sublingual immunotherapy for respiratory allergy. BioDrugs 2001; 15(8):509-19.
7. Kagi MK, Wuthrich B. Different methods of local allergen-specific immunotherapy. Allergy May 2002; 57(5):379-88.
8. Lima MT, Wilson D, Pitkin L, Roberts A, Nouri-Aria K, Jacobson M, Walker S, Durham S. Grass pollen sublingual immunotherapy for seasonal rhinoconjunctivitis: a randomized controlled trial. Clin Exp Allergy Apr; 2002; 32(4):507-14.
9. Frew AJ, Smith HE. Sublingual immunotherapy. J Allergy Clin Immunol Mar 2001; 107(3):441-4.
10. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis. Allergy (Suppl) 1994; 19(49):13-18.
11. Bousquet J, Guerin B, Dottle A et al. Comparison between rush immunotherapy with a standardized allergen and an alum adjuved pyridine extracted material in grass pollen allergy. Clin Allergy 1985; 15:191-3.
12. Yunginger JW. Diagnostic Testing: skin test, IgE quantitation. In Allergy. Kaplan (ed). Second edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 1997: 326-33.
13. Andre C, Vatrinet C, Galvain S, Carat F, Sicard H. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults. Int Arch Allergy Immunol Mar 2000; 121(3):229-34.

14. Silvestri M, Spallarossa D, Battistini E, Sabatini F, Pecora S, Parmiani S, Rossi GA. Changes in inflammatory and clinical parameters and in bronchial hyperreactivity asthmatic children sensitized to house dust mites following sublingual immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002; 12(1):52-9.
 15. Voltolini S, Modena P, Minale P, Bignardi D, Troise C, Puccinelli P, Parmiani S. Sublingual immunotherapy in tree pollen allergy. Double-blind, placebo-controlled study with a biologically standardised extract of three pollens (alder, birch and hazel) administered by a rush schedule. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001 Jul-Aug; 29(4):103-10.
 16. Bahceciler NN, Isik U, Barlan IB, Basaran MM. Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Pulmonol* Jul 2001; 32(1):49-55.
 17. Valle C, Bazzi S, Berra D, Sillano V, Puccinelli P, Parmiani S. Effects of sublingual immunotherapy in patients sensitised to Ambrosia. An open controlled study. *Allergol Immunopathol (Madr)* Nov-Dec 2000; 28(6):311-7.
 18. Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* Sep 2000; 55(9):842-9.
 19. Mungan D, Mısırlıgil Z, Gürbüz L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma- a placebo controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82:485-90.
 20. Yuksel H, Tanac R, Gousseinov A, Demir E. Sublingual immunotherapy and influence on urinary leukotrienes in seasonal pediatric allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1999 Sep-Oct; 9(5):305-13
 21. Pradalier A, Basset D, Claudel A et al. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) with a standardized five grass pollen extract (Drops and sublingual tablets) versus placebo in seasonal rhinitis. *Allergy* 1999; 54:819-28.
 22. Marcucci F, Sensi L, Frati F, Senna GE, Canonica GW, Parmiani S, Passalacqua G. Sublingual tryptase and ECP in children treated with grass pollen sublingual immunotherapy (SLIT): safety and immunologic implications. *Allergy* 2001 Nov; 56(11):1091-5.
 23. Passalacqua G, Albano M, Riccio A, Fregonese L, Puccinelli P, Parmiani S, Canonica GW. Clinical and immunologic effects of a rush sublingual immunotherapy to *Parietaria* species: A double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* Nov 1999; 104(5):964-8.
-
- Geliş Tarihi:** 03.04.2003
- Yazışma Adresi:** Dr. Gülbin BİNGÖL KARAKOÇ
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Allerji-İmmunoloji BD
01330, ADANA
gulbin2@yahoo.com