

## Allergen Spesifik İmmünoterapi

Dr Ahmet BEKTAŞ\*  
Doç.Dr.Gülşay KINIKLI\*\*

Allerjik hastalıklar en sık rastlanan kronik hastalıklar arasındadır (1). Kişinin sosyal hayatını olumsuz yönde etkileyebilir. Bu hastaların semptomları ilaçlarla hafifletilmeye çalışılır. Bunun yanısıra a)Allergen spesifik immünoterapi de uygulanabilir. Allergen spesifik immünoterapi her allerjik hastalıkta uygulanmaz. Endike olduğu durumlarda hassas olunan allergenin düşük dozdan başlayıp, gittikçe artan dozlarda verilerek kişinin o allergene karşı immün toleransının geliştirilmesi amacıyla yapılan tedavidir. Buna, desensitizasyon, hiposensitizasyon veya immünoterapi de denmektedir (2,3). İlk kez 1911 yılında Noon tarafından saman nezlesinde uygulanmıştır (4). Etkinliği zaman zaman tartışılmış olmakla beraber, 1960'lı yıllardan beri etkin bir tedavi olduğu kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir (1,3,5).

### Allergen Spesifik İmmünoterapi Endikasyonları

Allergen spesifik immünoterapiden önce mümkünse allergenin eliminasyonu yapılır. Semptomatik tedaviye rağmen semptomlar kontrol altına alınamazsa bazı allerjenlerle spesifik immünoterapi yapılabilir (1,2,3,5,6).

Allerjik hastalık tanısı, iyi bir anamnez ile in vivo ve in vitro testlerle konur. İn vivo testler arasında, deri testleri ile bronşial, konjonktival, nazal ve oral provokasyon testleri sayılabilir. İn vitro testler ise total IgE ölçümü (RIST, PRIST, ELISA), spesifik IgE ölçümü (RAST), lökosit histamin salınımı, bazofil degranülasyon testi, sıçan ve tavşan mast hücre degranülasyonu olarak sıralanabilir (5,7,8,9). Allerjik hastalık tanısını ve allergen spesifik immünoterapi kararını bu konuda iyi eğitilmiş bir allerji uzmanının vermesi gerekir (1,5,6).

Allergen spesifik immünoterapinin kesin endikasyonu, arı sokması sonucu IgE'ye bağlı anafilaksi gelişen ve tekrar risk altında bulunan hastalardır (2). Astma ve rinokonjonktiviti hastalarda şu durumlarda immünoterapi düşünülür (2,5):

1. Allergenin başlatmış olduğu, IgE'ye bağlı hasfslıklann varlığı,
2. Allergenden uzaklaşmanın mümkün olmaması,
3. ilaç tedavisinin etkisiz olması veya yan etkilerinin tolere edilememesi,
4. Uygun, standardize edilmiş allergen ekstraterlerinin bulunması,
5. Hastanın uyumu,
- 6 Genel kontrendikasyonlarının olmaması gerekir.

Venom allerjisi, polenlere bağlı gelişen rinokonjonktivit ve/veya astmada allergen spesifik immünoterapi yapılabilir. Mite'lara bağlı astmada yüksek kalitede allergen ekstraktları ile fayda sağlanmıştır. Küf mantarları, hayvan epitelleri, ev tozu ve besin allerjisinde etkili olduğunu gösteren yeterli çalışma yoktur (2,6,10) Bu durumlarda allergen eliminasyonu yapılmalıdır.

Allergen spesifik immünoterapi, genellikle 3 5 yıl önerilmekte olup tedavi kesilmeden önce hasta asemptomatik hale gelmeli veya semptomlar önemli oranda azalmalıdır. Tedaviye cevap en az yılda bir değerlendirilmeli, cevap gözlenmezse immünoterapi tekrar gözden geçirilmeli ve gerekirse sonlandırılmalıdır (2,3)

### Allergen Spesifik İmmünoterapi Kontrendikasyonları

Beş yaşının altındaki hastalarda allergen immünoterapinin faydasını değerlendirmenin zor olması, bronko dilatörlere iyi cevap vermemesi, respiratuar rezervlerinin az olması ve atakların daha ağır seyretmesinden dolayı immünoterapi yapılmamaktadır (5).

İmmünoterapi, orta yaşlı hastalara yapılabilir. Ancak, mevsimsel rinokonjonktivitte yaşla birlikte sensitivitenin kaybolabileceği göz önünde tutulmalıdır. Astmatik hastalarda pulmoner fonksiyonlar bozulabilir. Bu hastalarda medikal tedaviye rağmen FEV1 %70'in altında kalırsa immünoterapi yapılmamalıdır (2,5).

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD

\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji BD  
ANKARA

Allerjen spesifik immünoterapiden dolayı gelişen yan etkilerin tedavisinde epinefrin gerekebilir. Koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve hipertiroidl gibi epinefrin kullanmanın riskli olduğu durumlarda immünoterapi tavsiye edilmemektedir (2,5,6).

Hamilelikte aileni şiddetlenebilir veya hafifleyebilir. Fetüs, anafaksi durumunda anoksi riski altındadır. Bu dönemde venom allerjisinin spesifik immünoterapisi dışında immünoterapi önerilmemektedir (2,5).

Elli yaşın üzerinde IgE'ye bağlı allerjik hastalık nadiren gelişir. Bunlarda immüri cevap sıklıkla değişir. Anafaktik reaksiyonlar daha ağırdır. Bu hastalarda çok nadiren risk/yarar oranı gözönüne alınarak immünoterapi uygulanabilir (5).

Beta adrenerjik reseptör bloker tedavisi alan hastalarda anafaksi riski ve şiddeti daha fazladır. Bu hastaların, epinefrin tedavisine dirençli olmasının yanında dengelenmemiş alfa adrenerjik reseptör etkilen de gözlenebilir. Bunlardan dolayı bu hastalara immünoterapi uygulanmaz (2,5,6,11,12).

Ağır atopik dermatitli hastalarda, immünoterapi ile alevlenme bildirildiğinden bu hastalara immünoterapi yapılırken dikkat edilmesi gerekir (5).

Aşağıdaki tabloda allerjen spesifik immünoterapinin kontrendike olduğu hastalık ve durumlar sıralanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Ailerjen spesifik immünoterapinin kontrendike olduğu hastalık ve durumlar

Mutlak kontrendikasyonlar
• Ciddi immünopatolojik durumlar (immüri yetmezlikler, otoirnmün hastalıklar)
• Maligniteler
• Ağır psikolojik bozukluklar
• Hastanın uyumsuzluğu
• Beta bloker tedavisi
Epinefrin kontrendikasyonu olan durumlar
• Koroner arter hastalığı
• Hipertansiyon
• Hipertiroidi
Relatif kontrendikasyonlar
• 5 yaşın altındaki çocuklar
• Hamileler
• Yaşlılar

## Allerjen Spesifik İmmünoterapinin Etki Mekanizmaları

Allerjen spesifik immünoterapinin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber bazı görüşler ileri sürülmüştür (Tablo 2).

IgE, Tip I aşırı duyarlık reaksiyonlarda görev almaktadır. Mast hücresi ve bazofilleri etkileyerek anafaksi, monosit, makrofaj, trombosit, eozinofil ve B lenfositleri etkileyerek geç faz allerjik reaksiyonları oluşturmaktadır (14,15). Allerjen spesifik immünoterapi ile IgE

Idblo 2. Allerjen spesifik immünoterapide ileri sürülen etki mekanizmaları (13,14)

- Blokan antikörlerin oluşumu
- Supresor T hücre fonksiyonunun düzelmesi ile spesifik IgE'nin azalması
- Hücre duyarlılığı veya aktivasyonunda değişiklik, geç faz allerjik reaksiyonların önlenmesi
- Oto anti idiotop antikörlerin oluşması
- IgE bağlayan faktörler, IgE sentezinin supresyonu

seviyesi önce yükselmekte, fakat birkaç ay sonra düşmektedir (1). Bu, immünoterapide başlangıçta görülen faydalı etkiyi açıklayamaz (1,16).

Allerjen spesifik IgG, allerjeni, hücreye bağlı IgE ile etkileşmeden önce bloke edebilir. Bu durum venom spesifik immünoterapide etkindir (5,16). Polen allerjisi olan hastalarda yapılan bir çalışmada IgE ile IgG i ve IgG4 düzeyi arasında düzenleyici bir ilişkinin olduğu öne sürülmüştür (17). Tedavinin başlangıcında IgG1, daha sonra IgG4 düzeyinde artış saptanmakta olup, tedavinin 12. haftasında IgG4 yüksek düzeyde bulunursa tedaviye cevabın iyi olmayacağına dikkat çekilmektedir (18). Başka bir çalışmada tedavinin başarısı ile total IgG, IgG1 ve IgG4 artışı arasında ilişki saptanamamıştır (16).

Bazı hayvan çalışmalarında IgG alt gruplarının lenfosit Fc reseptörüne bağlanıp IgE sentezini inhibe ettiği, hayvana allerjen verilince IgE'de düşme olurken IgG1'de artış olduğu saptanmıştır (19).

IgE sentezi, antijen sunan hücreler (APC), T helper (Th) ve T supresor (Ts) hücreleri arasındaki etkileşimle düzenlenir. Bu etkileşimde değişik sitokinler rol almaktadır. IL-4 (interlökin-4) istirahatteki B hücrelerini aktive eder, IL-5 ile aktive B hücre farklılaşması ve büyümesi artar. IL-6 ise terminal farklılaşmayı amplifiye edip immünoglobulin sentezini artırmaktadır. Değişik hastalıklarda IgE'nin aşırı yapılması, T hücre grupları arasındaki imbalansa bağlanmıştır. Th-2 tipi hücreler (IL-4 yapan) ile IgE sentezinde artma, Th-1 tipi hücreler (interferon-gama yapan) ile IgE sentezinde azalma saptanmıştır. AIDS'li hastalarda Th-1 depleasyonu ile poliklonal B hücre aktivasyonu ve IgE'de artma olduğu söylenmektedir (20).

Yapılan çalışmalarda immünoterapi ile Th/Ts oranının Ts hücreler lehine bozulduğu saptanmıştır (21).

Allerjen spesifik immünoterapide, ileri sürülen etki mekanizmalarından biri de anti-idiyotop antikörlerle IgE cevabının baskılanmasıdır. Yapılan çalışmalarda immünoterapi ile oto anti-idiyotop antikörlerde artış saptanmıştır.

Allerjen spesifik immünoterapi ile allerjene cilt hassasiyeti gittikçe azalmaktadır. Cilt, akciğer ve burun mast hücrelerinin duyarlılığı ve mediatör salgısında azalma oluyor denmektedir (1). Spesifik immünoterapi ile bazofil-

lorden histamin salgısı ve/veya trombosit aktivasyonu azalmaktadır. Vazoaktif ve kemotaktik mediatörlerin salgılanmasında azalma sonucu eozinofil akümüasyonu ve aktivasyonu bloke olmakta, özellikle astmada geç faz inflamatuvar olaylar azalmaktadır (1,22).

Allerjik olaylarda sitokinlerin de rolü vardır. IL-4 IgE ve IgG1 sentezini artırmaktadır. Anti-IL-4 antikorları ile in vivo IgE cevabının azaldığı gösterilmiştir (15). interlökin-1 inflamatuvar olaylarda, interlökin-3 mast hücreleri gelişmesinde, interlökin-5 eozinofil diferansiyon ve büyümesinde ve interlökin-6 plazma hücreleri oluşumunda etkilidir (23). İmmünoterapi sonrasında IL-2 ve IL-2 reseptöründe azalma saptanmıştır (24).

### Allerjen Spesifik İmmünoterapinin Yan Etkileri

Allerjen spesifik immünoterapinin muhtemel riskleri hastaya anlatılmalıdır. Uzun süreli bir tedavi olduğu, her hastada etkili olmadığı ve antiallerjik başka tedavilerin gerekebileceği söylenmelidir.

Allerjen immünoterapi ile lokal şişlik, entern ve geç fazda (immünoterapiden 6-8 saat sonra) lokalize şişlik görülebilir. Sistemik reaksiyon olarak kaşıntı ve anafilaksi gelişebilir (6,10,11). Bu reaksiyonlar genellikle ilk yarım saat içinde geliştiğinden tedavi sonrası, hastaları 30 dakika gözlem altında tutmalı, çok hafif de olsa sistemik bir reaksiyon görüldüğünde bu süre uzatılmalıdır. Gerekli görüldüğünde hospitalize edilmelidir (6,14). Allerjen spesifik immünoterapi, çok nadiren de mortaliteye neden olmaktadır. Araştırmalarda, dozun yanlış uygulanışı, tedavinin semptomatik hastaya verilmesi ve hastalarda astmatik tablonun gelişmesi mortaliteye neden olan faktörler olarak dikkati çekmektedir (2,6). Allerjen spesifik immünoterapide genel olarak şunlara dikkat edilmesi gerekmektedir (5,6):

1. Kullanılan allerjen ekstresi, etki potansiyelini kaybetmeyecek şekilde saklanmalıdır.
2. Aşırı duyarlı bireylerde ortalama dozdan daha düşük dozda tedavi başlanmalıdır. Hastanın duyarlılığına göre doz ayarlaması yapılmalıdır.
3. Enjeksiyondan sonra hasta 30 dakika gözlem altında tutulmalı, allerjik reaksiyon varsa daha uzun süre gözlenmelidir.
4. Tedaviyi yapan personel iyi eğitilmeli, kardiyopulmoner resusitasyon yapabilmeli, lokal ve hayatı tehdit eden anafilaksi gibi sistemik reaksiyon geliştiğinde tanıyıp tedavi edebilmelidir.

5. Acil müdahale için gerekli alet ve ilaçlar hazır bulundurulmalı, ilaçların son kullanma tarihi geçmiş ise değiştirilmeli, her hafta alet ve ilaçlar kontrol edilmelidir.
6. Allerji veya immünoloji uzmanı diğer doktorlara hasta gönderirken yukarıda anlatılan konular hakkında bilgi vermelidir.

Allerjen spesifik immünoterapi, immün sistemin kronik stimülatörü olarak düşünülebilir (25). Tedavi sırasında halsizlik, ateş, baş ağrısı, artralji, hematüri ve aitte döküntü gibi serum hastalığını düşündüren semptom ve bulgular ortaya çıkabilir (26,27). İmmün kompleks oluştuğunu bildiren (28,29) yayınlar yanında, aksini iddia eden yayınlar da vardır (25,27,30,31).

Allerjen spesifik immünoterapi sırasında sporadik poliarteritis nodoza (32), pemfigus vulgaris (33), serum hastalığı (28), brakial pleksus nöropatisi (34), multiple myeloma ve Waldenstrom makroglobulinemisi (35) geliştiğini bildiren yayınlar mevcut olup, immünoterapi ile kesin ilişki kanıtlanamamıştır. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada, immünoterapi ile immün kompleks oluşumunda artma, immünoterapiye ara vermekle immün komplekslerin kaybolduğu görülmüştür. Aynı çalışmada bazı hastalarda pannikülit ve protein elektroforezinde, immünoterapiye ara verince kaybolan, benign monoklonal gamapati saptanmıştır (36).

### SONUÇ

En sık rastlanan kronik hastalıklardan olan allerjik hastalıklarda, allerjen eliminasyonu ve semptomatik medikal tedavi yanında Hymenoptera venom allerjisi ve diğer tedavi yöntemleriyle kontrol edilemeyen, IgE'ye bağlı geliştiği kanıtlanan, polenlere bağlı rino-konjonktivit ve astmada allerjen spesifik immünoterapi başarılı olarak kullanılmaktadır. Etki mekanizması tam bilinmemekle beraber allerjen spesifik immünglobulinlerin modülasyonu, lenfosit alt gruplarının ve hedef organın allerjene cevabının değişmesi gibi görüşler ileri sürülmektedir.

Allerjen spesifik immünoterapinin yan etkileri mevcuttur. Bunu en aza indirmek için bu tedaviye kararı, iyi eğitilmiş bir allerji uzmanının vermesi ve önlemlerin önceden alınarak hastaların yakından izlenmesi gerekmektedir.

Uzun süredir uygulanan bir tedavi yöntemi olan allerjen spesifik immünoterapi konusunda, uzun süreli ve yorucu çalışmalar devam etmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Bousquet J, Hejjaoui A, Michel FB. Specific immunotherapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:292-302.
2. Thompson RA, Bousquet J, Cohen S, et al. Current status of allergen immunotherapy. *Lancet* 1989; 1:259-61.
3. Terr AI. Allergy desensitization. In: Stites DP, Terr AI, eds. *Basic and clinical immunology*, 1991: 742-6.
4. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1991;1:1572-73.
5. Mailing HJ. Immunotherapy. *Allergy* 1988; 43 (Suppl 6):9-33.
6. Norman PS, Van Metre TE Jr. The safety of allergenic immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85(2):522-5.

7. Sin B, Mısırlıoğlu Z. Penisilin ve diğer beta laktam grubu antibiyotik allerjisi. *T Klin Tıp Bilimleri* 1991; 11:215-9.
8. Şimşek C. Bronş provokasyon testleri. *T Klin Tıp Bilimleri* 1992; 12:309-14.
9. Mısırlıoğlu Z, Gürbüz L, Bilgiç H. Ev tozuna duyarlı bronş astmalı hastalarda IgE ve bazofil degranülasyon testi. *Ankara Tıp Mecmuası* 1985; 38:85-94.
10. Rieckenberg MR, Khan RH, Day JH. Physician reported patient response to immunotherapy: a retrospective study of factors affecting the response. *Ann Allergy* 1990; 64:364-7.
11. Hepner MJ, Owrby DR, Anderson JA, et al. Risk of systemic reactions in patients taking beta-blocker drugs receiving allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:407-11.
12. Jacobs RL, Rake GW Jr, Fournier DC, et al. Potentiated anaphylaxis in patients with drug-induced beta-adrenergic blockade. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68:125-7.
13. Mailing HJ, Djurup R. Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. VII. IgG subclass response and relation to the clinical efficacy of immunotherapy with *ctadosporium*. *Allergy* 1987; 43:80.
14. Executive Committee. American academy of allergy and immunology. The waiting period after allergen skin testing and immunotherapy (Position statement). *J Allergy Clin Immunology* 1990; 85:526-7.
15. Vercelli D, Geha RS. IgE system. *Ann Allergy* 1989; 63:4-8.
16. Birkner T, Rumpold H, Jarolim E, et al. Evaluation of immunotherapy induced changes in specific IgE, IgG and IgG subclasses in birch pollen allergic patients by means of immunoblotting. *Allergy* 1990; 45:418-26.
17. Sondergaard I, Poulsen LK, Osterbaile O, et al. A computational approach to the description of individual immune responses (IgE and IgG-subclass allergen specific antibodies formed during immunotherapy). *Allergy* 1991; 46:10-9.
18. Djurup R, Osterbaile O. IgG subclass antibody response in grass pollen allergic patients undergoing specific immunotherapy. *Allergy* 1984; 39:433-41.
9. Lee WY, Schon AH. Suppression of reaginic antibodies. *Immunol Rev* 1978; 41:200-47.
0. Enrico M. The IgE response in atopy and infections. *Clinical and Experimental Allergy* 1991; 21(Suppl 1):72-8.
1. Tamir R, Castracane JM, Rocklin RE. Generation of suppressor cells in atopic patients during immunotherapy that modulate IgE synthesis. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79:591.
22. Pruzansky JJ, Patterson R. Immunologic changes during immunotherapy. *JAMA* 1968; 203:289.
23. Herrod HG. Interleukins in immunologic and allergic diseases, *Ann Allergy* 1989; 63:269-72.
24. Bsieh KH. Decreased production of interleukin-2 receptors after immunotherapy to house dust. *J Clin Immunol* 1988; 8:171-7.
25. Yang WH, Dorval G, Osterland CK, et al. Circulating immune complexes during immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63:300-7.
26. Reisman RE. Late onset reactions following venom immunotherapy and venom skin tests. *Ann Allergy* 1988; 81:383-7.
27. Clausen URW, Yanari SS. Immune complex mediated disease not a factor in patients on maintenance venom immunotherapy, *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72:199-203.
28. Umetsu DL, Hahn JS, Perez-Atayde AR, Geha RS. Serum sickness triggered by anaphylaxis: A complication of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76:713-8.
29. Cano PC, Chow M, Jerry LM, et al. Circulating immune complexes in patients with atopic allergy. *Clin Allergy* 1977; 7:167.
30. Stein MR, Colonel L, Brown GL, et al. A laboratory evaluation of immune complexes in patients on inhalant immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 62:211-6.
31. Levinson AI, Summers RJ, Lawley TJ, et al. Evaluation of the adverse effects of long-term hyposensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 62:109-14.
32. Phanuphak P, Kühler PF. Onset of polyarteritis nodosa during allergic hyposensitization treatment. *Am J Med* 1980; 68:479-85.
33. McCombs CC, Michalski JP, Jerome DC. Pemphigus vulgaris after hyposensitization injections, *N Eng J Med* 1980;303:1179.
34. Wolpow ER. Brachial plexus neuropathy: Association with desensitizing antiallergy injections. *JAMA* 1975; 234:620-1.
35. Penny R, Hughes S. Repeated stimulation of the reticuloendothelial system and the development of plasma cell dyscrasias. *Lancet* 1970; 1:77.
36. Kmikli G, Turgay M, Sengui A, Bektas A. The incidence and type of adverse reactions to immunotherapy. *J Ankara Medical School* 1992; 14(3):301-6.