

Allerjik Rinitte Subkutan Allerjen Spesifik İmmünoterapi

Subcutaneous Allergen-Specific Immunotherapy in Allergic Rhinitis

Dr. Fadlullah AKSOY,^a
Dr. Hasan DEMİRHAN,^a
Dr. Orhan ÖZTURAN,^a
Dr. Yavuz Selim YILDIRIM^a

^a1. Kulak Burun Boğaz Kliniği,
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 27.08.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 24.11.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Hasan DEMİRHAN
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
1. Kulak Burun Boğaz Kliniği,
İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
hdemirhan23@hotmail.com

ÖZET Amaç: Allerjik rinit nedeniyle subkutan allerjen spesifik immünoterapi uyguladığımız hastaların immünoterapi sonrası sonuçlarının değerlendirilmesi. **Gereç ve Yöntemler:** Dünya Sağlık Örgütünün belirlediği kriterlere uygun olarak, Ocak 2002 ile Aralık 2008 tarihleri arasında immünoterapi tedavisi uygulanmış ve tedavisi tamamlanmış 42 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. Buna göre subkutan allerjen spesifik immünoterapi uygulaması öncesi ve sonrasındaki ortalama semptom şiddeti, toplam semptom skoru, allerjen deri testine olan duyarlılık, medikal tedavi gereksinimi ve vizüel analog skala ile iyileşme düzeyleri ortaya konuldu. **Bulgular:** Çalışmaya yaşları 10-54 (ort; 27.9 ± 10.4) arasında değişen 42 hasta (15 erkek ve 27 bayan) alındı. Hastaların %90.5'inde yıl boyu süren allerjik rinit mevcut idi. Hastaların %33.3'ünde ise pozitif aile hikayesi vardı. Hastaların yarısında tek allerjene, diğer yarısında ise birden fazla allerjene karşı duyarlılık söz konusuydu. Hastaların çoğunda (%85.7) immünoterapide tek allerjen kullanıldı. Ancak az sayıda olguda (%14.3) paralel tedavi yapıldı. Tedavi sonrası hastaların ortalama semptom şiddetlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P < 0.05). Toplam semptom skorları subkutan allerjen spesifik immünoterapi öncesinde 6-12 arasında (ort; 9.50 ± 1.48) iken, tedavi sonunda 0-6 arasına (ort; 3.64 ± 0.94) düştüğü saptandı ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P < 0.05). Subkutan allerjen spesifik immünoterapi sonrasında olgularımızın %62'si medikal tedaviye ihtiyaç duymadı. Olgularımızda immünoterapi sonrasında yapılan deri prick testine karşı cilt duyarlılıklarında, istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (P < 0.05). Olgularımızda subkutan allerjen spesifik immünoterapi sonrası iyileşme düzeyleri tespiti için yapılan vizeül analog skala ortalama değeri 8.56'dan 3.17'e düştü ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P < 0.05). **Sonuç:** Subkutan allerjen spesifik immünoterapi, hasta ve doktor açısından uzun ve zahmetli bir tedavi sürecidir. Ancak, allerjik rinit tedavisinde doğru endikasyonda ve uygun şekilde kullanıldığında güvenilir ve etkin bir tedavi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Rinit, allerjik,yılboyu; immünoterapi; deri testleri; ağrı ölçümü

ABSTRACT Objective: To evaluate the results of subcutaneous allergen-specific immunotherapy administered to patients with allergic rhinitis. **Material and Methods:** The medical records of 42 patients who received immunotherapy between January 2002 and December 2008 according to the criteria specified by the World Health Organization and completed the treatment, were retrospectively evaluated. Median symptom severities, total symptom scores, skin sensitivities to allergic skin tests, need for medical treatment and levels of recovery according to the visual analogue scale were recorded before and after subcutaneous allergen-specific immunotherapy. **Results:** A total of 42 patients (15 men and 27 women), between 10-54 (median age 27.9 ± 10.4 years) years of age were included in the study. Among the study group, 90.5% had perennial allergic rhinitis and 33.3% had a positive family history. Half of the patients were allergic to one substance and the other half was found to be allergic to more than one substance. Single allergen immunotherapy was used in the majority (85.7%) of the patients and few cases (14.3%) received parallel therapy. The decrease in the median symptom severity was found to be statistically significant (P < 0.05). Before the administration of subcutaneous allergen-specific immunotherapy, total symptom scores were between 6-12 (median 9.50 ± 1.48) and after treatment, total symptom scores decreased to levels between 0-6 (median 3.64 ± 0.94). This decrease was statistically significant (P < 0.05). The decrease in the median value of total symptom scores was 61.6%. In 62% of our patients, medical therapy was not required after the administration of allergen-specific immunotherapy. Skin reactions to the post treatment prick tests diminished and the difference was statistically significant (P < 0.05). After subcutaneous allergen-specific immunotherapy, the median value in the visual analogue scale (VAS) decreased to 3.17, from the pretreatment value of 8.56 (P < 0.05). **Conclusion:** Subcutaneous allergen-specific immunotherapy is a long and demanding treatment process both for the patients and the physicians. However it is proven as a safe and efficient treatment modality in allergic rhinitis if used properly and with a correct indication. VAS can be used in the evaluation of the response to therapy in patients with allergic rhinitis.

Key Words: Rhinitis, allergic, perennial; immunotherapy; skin tests; pain measurement

doi:10.5336/medsci.2009-15131

Copyright © 2011 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2011;31(3):674-8

Allerjik rinit (AR), burun mukozasının allerjen ile karşılaştıktan sonra IgE aracılığı ile oluşan inflamasyondur.¹ AR'nın majör semptomları hapşırma, burun kaşıntısı, burun akıntısı ve burun tıkanıklığıdır.² AR, hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir durumdur.³ Türkiye'deki AR prevalansı %10-30 arasında bildirilmiştir.⁴⁻⁶

Allerjik rinit tanısı anamnez, fizik muayene, in vivo ve/veya in vitro testlerle konulur. İn vivo allerji testleri içerisinde cilt testleri güvenilirliği yüksek testlerden biridir.⁷ Spesifik immüno globulin E ölçülmesi gibi in vitro testler; daha çok dermatografizm, yaygın egzama veya anaflaksi öyküsü olan olgularda tercih edilir.⁸

Allerjiden kaçınma ve farmakolojik tedaviye rağmen kontrol altına alınamayan hastalarda, allerjen spesifik immünoterapi (ASİ) bir başka tedavi seçeneğidir. ASİ, ilk kez 1911'de Noon ve Freeman tarafından uygulanmaya başlanmış, 1960'lı ve 1970'li yıllarda allerji tedavisindeki etkinliği kabul edilmiştir.⁹

Allerjik inflamasyonun esaslı, sitokinlerin başlıca rol oynadığı mast hücreleri, bazofiller ve doku eozinofillerinin IgE'ye bağlı aktivasyonudur.¹⁰ İmmünoterapi bu aktivasyonu etkileyerek hastalığın doğal seyrini değiştiren tek tedavi yöntemidir.¹¹ ASİ, birçok değişik yolla bu aktivasyonu bozar. Bu yollardan bazıları allerjen spesifik IgG ve özellikle IgG₄ alt tipinin artması,¹² spesifik IgE antikorlarının (Ab) azalması¹³ ve T regülator hücre indüksiyonu yaparak Th2/Th1 aktivitesinin dengelenmesidir.¹⁴ İmmünoterapinin özellikle serum IgA₂ Ab'u artırarak nazal mukozal TGF-β üretimi ve major immünesüpresif/regülator sitokin olan IL-10'unun kandaki üretimini arttırdığı belirtilmiştir.¹⁵

Bu çalışmanın amacı, AR nedeniyle subkutan allerjen spesifik immünoterapi uygulanan hastaların immünoterapi sonrasında ortalama semptom şiddetlerini, total semptom skorlarını (TSS) medikal tedavi gereksinimlerini, prik testine karşı duyarlılıklarını belirlemek ve hastaların tedavi sonrası iyileşme düzeylerini visual analog skala (VAS) ile tespit etmektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2002 ile Aralık 2008 tarihleri arasında AR tanısı konulmuş, subkutan ASİ tedavisi uygulanmış ve tedavisi tamamlanmış, yaşları 10 ile 54 arasında değişen (ort; 27.9 ± 10.4) AR tanılı 42 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Hasta dosyalarından; cinsiyet, yaş, prick test sonuçları, kullandıkları ilaçlar, immünoterapiye başlama ve bitiş tarihleri, semptom şiddetleri elde edildi. ASİ sonlandırıldıktan sonraki birinci ay kontrolündeki değerler tedavi sonrası değerler olarak ele alındı.

Prick testi Allergopharma panelindeki standardize allerjenlerle ve 1mm'lik lanset kullanılarak yapıldı. Pozitif kontrol olarak histamin hidrogen klorid 10mg/ml ve negatif kontrol amacıyla serum fizyolojik kullanıldı. Test, pozitif kontrol 3mm'den büyük olduğunda değerlendirmeye alındı. Hastalarda son iki hafta içinde testin sonucunu etkileyecek ilaç kullanımının olmamasına dikkat edildi.

ASİ açısından bilgilendirilerek onamları alınan hastalara immünoterapi için standart dozda Novo-Helisen®Depo (Allergopharma Inc., Reinbek, Germany) formlar kullanıldı. Başlangıç dozu olarak 0.5 TU (therapeutical units) subkutan uygulandı ve haftalık artan dozlarla, bireysel olarak tolere edecekleri idame doza yaklaşık 16 haftada ulaşıldı. Doz arttırma döneminde, belirgin lokal yan etkiler izlenen hastalarda bir önceki doza dönüldü ve reaksiyonun görülmediği haftadan itibaren tekrar doz arttırımına devam edildi. Hastaların çoğunun idame dozu 5000 TU idi. İdame dozlar 4-6 haftada bir yapılarak tedavi 3-5 yıl sürdürüldü. Tüm uygulamalar, olabilecek tüm sistemik komplikasyonların üstesinden gelebilmek için yeterli donanımın sağlandığı allerji ünitesinde yapıldı. Uygulama, hasta takip kartlarına işlendi ve uygulama sonrasında hastalar 30 dakika gözlem altında tutuldu.

Hastaların majör semptomları (burun kaşıntısı, hapşırık, burun akıntısı, burun tıkanıklığı) 0 (yok), 1 (hafif), 2 (orta), 3 (şiddetli) olarak derecelendirilerek kaydedildi. Hastaların majör semptomları toplanarak TSS'leri elde edildi. Göz semptomları ayrıca not edildi. Hastalardan tüm semptomları bir arada düşünerek tedavi öncesi ve sonrası hastalığının de-

recesini 10cm'lik VAS'da işaretlemeleri istenerek hastalığın derecesi belirlendi.

Hastaların histamin ve ASİ'de kullanılan allerjen ile meydana gelen cilt yanıtları prick testi ile değerlendirildi.

İstatistiksel analiz için SPSS 16.0 paket programı kullanıldı. ASİ öncesi ve sonrası semptomları, total semptom skorları, VAS değerleri, prick testi-ne olan cilt duyarlılıkları eşleştirilmiş t testi ile ana-lize tabi tutuldu. P değeri <0.05 olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

AR tanısı konulan hastaların %90.5'inde yıl boyu süren AR mevcuttu. Bu hastaların %33.3'ünde ise pozitif aile hikayesi vardı. Hastaların yarısında tek allerjene, diğer yarısında ise birden fazla maddeye allerjene karşı duyarlılık söz konusuydu. Hastaların çoğunda (%85.7) immünoterapide tek alergen kullanıldı. Ancak az sayıda olguda (%14.3) aynı anda farklı allerjen ile her iki koldan paralel tedavi yapıldı (Tablo 1). Paralel tedavi grubunda farklı allerjenlerin hangi kola yapıldığı titizlikle not edildi. İmmünoterapi süresi 39-63 ay (ort; 47.9 ± 6.8 ay) arasında değişmekteydi.

Hastaların subkutan ASİ öncesi ve sonrası major semptomları ve göz semptom şiddetindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı idi (P< 0.05) (Şekil 1).

Hastaların ASİ öncesi ve sonrasındaki prick testinde histamin ve allerjene karşı alınan cilt yanıtları, TSS'leri Tablo 2,3 belirtilmiştir. TSS ortalamasındaki azalma %61.6 oranında saptandı (Şekil

2). VAS ile hastalarda tedavi öncesi durumlarına göre %68.3 oranında iyileşme saptandı. Prick testinde histamine ve allerjene karşı elde edilen ortalama cilt yanıtlarında sırasıyla %19.5, %27.6 oranında azalma görüldü. Bu azalma istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (P< 0.05).

ASİ sonlandırıldıktan sonraki birinci ay kontrolünde; 26 (%61.9) hasta herhangi bir medikal tedaviye ihtiyaç duymadı. On üç hastada (%31) aralıklı antihistaminik (< 3 tablet antihistaminik/ay), üç hastada (%7.1) düzenli antihistaminik ve/veya nazal steroid gereksinimi oldu (Şekil 2).

Uygulamaya bağlı orta ve ciddi sistemik yan etki saptamadık. Sadece uygulama alanında hafif kızarıklık, kaşıntı gözlemlendi.

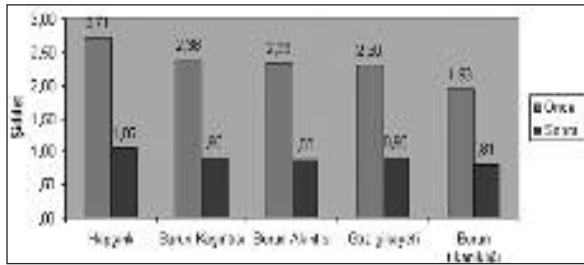
TARTIŞMA

Subkutan allerjen spesifik immünoterapi AR'in doğal seyrini değiştirme potansiyeline sahip tek tedavi şeklidir.¹¹ ASİ etkinliğinin kontrolünün; semptom skorları, prik testi ve buna ek olarak nazal eozinofilik katyonik proteinin saptanması ile yapılabileceği belirtilmiştir.^{16,17} Olgularımızda ASİ etkinliği; semptom skorları, prick testi, medikal tedavi gereksinimi ve VAS ile değerlendirildi.

Randomize çift-kör kontrollü çalışmalarda subkutan ASİ'nin AR ve astımda uzun süreli remisyon sağladığı ve hastaların yaşam kalitesine olumlu yönde belirgin katkı yaptığı gösterilmiştir.^{15,18,19} Polosa ve ark.²⁰ üç yıllık plasebo kontrollü çalışmalarında non-astmatik AR'lı hastalarda astıma ilerlemenin, ASİ grubunda plaseboya göre daha az olduğunu bil-

TABLO 1: Allerjen spesifik immünoterapi için kullanılan allerjenler.

Uygulama şekli	Kullanılan allerjenler	Sayı	Yüzde
Tek kol	Otlar-Tahıllar %100	2	4.8
	D. farinae (akar I) %50 + D. pteronyssinus (akar II) %50	31	73.8
	Isırgan otu (Urtica dioica) %50 + Yapışkan otu (Parietaria officinalis) %50	1	2.4
	Otlar (Karışım) %100	2	4.8
İki kol (Paralel tedavi grubu)	Sağ kol: D. farinae %50-D. Pteronyssinus %5	4	9.50
	Sol kol: Otlar Karışım (Grass mix) %100		
	Sağ kol: D. farinae %50-D. Pteronyssinus %50	2	4.8
	Sol kol: Otlar-Tahıllar %100		
Toplam		42	100.0



ŞEKİL 1: Allerjen spesifik immünoterapi öncesi (Ö) ve sonrası (S) ortalama semptom şiddetleri.

TABLO 2: Prik testine alınan cilt yanıtları (mm).

		N	Min.	Mak.	Ort.	S.S	*
Histamin	Önce	42	3.00	9.00	6.00	1.54	P< 0.05 t= 5.352
	Sonra		3.00	8.00	4.83	1.20	
Allerjen	Önce	42	4.00	13.00	8.35	1.92	P< 0.05 t=6.864
	Sonra		2.00	11.00	6.04	2.35	

*Eşleştirilmiş t testi, Min.: Minimum, Mak.: Maksimum, Ort.: Ortalama, S.S: Standart Sapma, ASİ: Allerjen spesifik immünoterapi, VAS: Vizüel analog skala, T.S.S. Toplam semptom skoru

TABLO 3: ASİ öncesi ve sonrası VAS ve T.S.S'daki değişim

		N	Min.	Mak.	Ort.	S.S	*
VAS (cm)	Önce	42	5.00	9.80	8.56	1.06	P< 0.05 t= 20.626
	Sonra		.50	5.50	3.17	1.31	
T.S.S	Önce	42	6.00	12.00	9.50	1.48	P< 0.05 t= 6.3972
	Sonra		.00	6.00	3.64	.93	

*Eşleştirilmiş t testi, Min.: Minimum, Mak.: Maksimum, Ort.: Ortalama, S.S: Standart Sapma



ŞEKİL 2: Allerjen spesifik immünoterapi tamamlanan hastalarda medikal tedavi ihtiyacı.

dirmişlerdir. Semptomatik medikal tedavinin aksine ASİ, gelişebilecek yeni allerjen duyarlılığını önlemektedir.²¹

Bødtger ve ark.²² 35 hastada, Walker ve ark.²³ 40 hastada çift-kör plasebo kontrollü olarak uyguladıkları subkutan ASİ sonunda semptomlarda, ilaç gereksiniminde ve cilt testinin reaktivitesinde azalma saptamışlardır. Benzer şekilde Karakoç ve ark.²⁴ semptom medikasyon skorlarında ve deri prick testinde ASİ ile anlamlı değişiklik gözlemişlerdir. Çalışmamızda da ASİ sonrasında ortalama semptom şiddetleri, TSS'leri, prick testine karşı alınan cilt yanıtlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptadık (p< 0.05). Çalışmamızdaki hastaların %61.9'u ASİ sonrası medikal tedaviyi tamamen bıraktı. Düzenli medikal tedaviye ihtiyaç duyan hasta oranı ise %7.1 olarak tespit edildi. Bu elde edilen klinik etkinlik sadece immünoterapi süresince değil, tedavi sonlandırıldıktan sonra da devam etmektedir.¹⁸

AR'de semptomların ciddiyetini belirlemede VAS kullanılabileceği, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.²⁵ VAS, semptomları tek tek değerlendirme olanağı sunmakla birlikte tüm semptomları bir arada düşünüp hastalığın ciddiyetini belirleme olanağı da verir.^{25,26} Bousquet ve ark.²⁶ VAS< 5 olduğunda hafif derecede, VAS> 6 olduğunda ise orta/ciddi derecede hastalık olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda tedavi öncesi VAS ortalaması 8.35 iken tedavi sonrasında 3.17'e düştü ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p< 0.05).

AR tedavisinde yeni lokal immünoterapi yöntemleri tanımlanmasına rağmen subkutan uygulama altın standart olarak kabul görmektedir. Altı yıllık ASİ deneyimimizde olgularımızda orta ve ciddi derecede yan etki saptamadık. Sadece uygulama sonrasında uygulama alanında hafif düzeyde kaşıntı ve kızarıklık görüldü.

SONUÇ

AR'ın yetersiz tedavisi, beraberindeki diğer hastalıkların ilerlemesine neden olabilir Erken tanı ve tedavi sadece AR'ın değil, beraberindeki diğer hastalıkların da tedavisine katkıda bulunur. ASİ, hasta ve doktor açısından uzun ve zahmetli, ancak AR tedavisi doğru endikasyonda ve uygun şekilde kullanıldığında güvenilir ve etkin bir tedavi yöntemidir.

KAYNAKLAR

1. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5 Suppl):S147-334.
2. Önerci M. [Definition and classification of rhinitis]. *Allerjik Rinosinüzit*. 1. Baskı. Ankara: Rekamay; 2002. p.13-8.
3. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy* 2000;55(2):116-34.
4. Başak O, Başak S, Gültekin B, Tekin N, Söylemez A. The prevalence of allergic rhinitis in adults in Aydin, Turkey. *Rhinology* 2006;44(4):283-7.
5. Dinmez S, Oğus C, Erengin H, Cilli A, Ozbudak O, Ozdemir T. The prevalence of asthma, allergic rhinitis, and atopy in Antalya, Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2005;26(5):403-9.
6. Cingi C, Cakli H, Us T, Akgün Y, Kezban M, Ozdogru E, et al. The prevalence of allergic rhinitis in urban and rural areas of Eskişehir-Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005;33(3):151-6.
7. Krouse JH, Mabry RL. Skin testing for inhalant allergy 2003: current strategies. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(4 Suppl):S33-49.
8. Miman MC, Özerol İH, Özturan O, Erdem T. [Determination of allergen-specific IgE in patients with atopy or allergy symptoms]. *The Turkish Journal of Ear Nose and Throat* 2003;10(5):188-93.
9. Norman PS. Immunotherapy past and present. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(1):1-10.
10. Wilson DR, Irani AM, Walker SM, Jacobson MR, Mackay IS, Schwartz LB, et al. Grass pollen immunotherapy inhibits seasonal increases in basophils and eosinophils in the nasal epithelium. *Clin Exp Allergy* 2001;31(11):1705-13.
11. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(4 Pt 1):558-62.
12. Aalberse RC, van der Gaag R, van Leeuwen J. Serologic aspects of IgG4 antibodies. I. Prolonged immunization results in an IgG4-restricted response. *J Immunol* 1983;130(2):722-6.
13. Van Ree R, Van Leeuwen WA, Dieges PH, Van Wijk RG, De Jong N, Brewczynski PZ, et al. Measurement of IgE antibodies against purified grass pollen allergens (Lol p 1, 2, 3 and 5) during immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1997;27(1):68-74.
14. Varney VA, Hamid QA, Gaga M, Ying S, Jacobson M, Frew AJ, et al. Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen-induced late-phase cutaneous responses. *J Clin Invest* 1993;92(2):644-51.
15. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341(7):468-75.
16. Akbas Y, Saatci MR. [Monitoring the efficacy of immunotherapy by symptom scores and the skin prick test in patients with allergic rhinitis]. *The Turkish Journal of Ear Nose and Throat* 2003;10(6):221-5.
17. Tahamiler R, Yener M, Canakçioğlu S. [The use of serum and nasal eosinophilic cationic protein in the evaluation of the effectiveness of immunotherapy in patients with allergic rhinitis]. *The Turkish Journal of Ear Nose and Throat* 2006;16(4):155-9.
18. Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002;57(4):306-12.
19. Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR; UK Immunotherapy Study Group. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(2):319-25.
20. Polosa R, Gotti F Li, Mangano G, Paolino G, Mastruzzo C, Vancheri C, et al. Effect of immunotherapy on asthma progression, Bhr and sputum eosinophils in allergic rhinitis. *Turkiye Klinikleri J Allergy-Asthma* 2004;6(3):117-22.
21. Reha CM, Ebru A. Specific immunotherapy is effective in the prevention of new sensitivities. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007;35(2):44-51.
22. Bødtger U, Poulsen LK, Jacobi HH, Malling HJ. The safety and efficacy of subcutaneous birch pollen immunotherapy - a one-year, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2002;57(4):297-305.
23. Walker SM, Varney VA, Gaga M, Jacobson MR, Durham SR. Grass pollen immunotherapy: efficacy and safety during a 4-year follow-up study. *Allergy* 1995;50(5):405-13.
24. Karakoç GB, Altıntaş DU, Yılmaz M, Kendirli SG. [Conventional immunotherapy versus sublingual immunotherapy with standardized five-grass-pollen in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis]. *Turkiye Klinikleri J Allergy-Asthma* 2003;5(2):67-72.
25. Spector SL, Nicklas RA, Chapman JA, Bernstein IL, Berger WE, Blessing-Moore J, et al.; Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology; American College of Allergy, Asthma, and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma, and Immunology. Symptom severity assessment of allergic rhinitis: part 1. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91(2):105-14.
26. Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, Klossek JM, Méchin H, Daures JP, et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy* 2007;62(4):367-72.