

İmmünoterapi

Betül SİN*

*Doç.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Allerjik Hastalıklar BD, ANKARA

Allergen spesifik tedavi de denilen immünoterapi (İT), uzun yıllardır allerjik hastalıkların tedavisinde uygulanan bir tedavi yöntemidir. İT ile ilgili ilk veriler bu yüzyılın başlarına aittir. 1911' de Noon ve ardından 1914'de Freeman allerjik rinitte polen ekstraları ile İT yapmışlardır. Daha sonraki yıllarda standardize ekstralar ile yapılan çalışmalara rastlamak mümkündür. Ancak son yıllarda biyoteknolojideki gelişmelere paralel olarak daha saf ve standart, kaliteli allerjen ekstralarının elde edilebilmesi ile birlikte hem tanıda hem de tedavide kullanılmaları mümkün olmuştur. İT' nin ilk uygulandığı dönemlerde saf ve standart olmayan, antijen içeriği tam bilinmeyen allerjen ekstralarının tedavide kullanılması yanında, yapılan çalışmaların plasebo kontrollü olmayışı İT' nin klinik etkinliği ile ilgili kuşkulara neden olmuştur. İT' nin klinik etkinliği konusundaki kuşular, ciddi , hayatı tehdit edici yan etkilerin varlığı ve allerjik hastalıkların tedavisinde geliştirilen potent yeni antiinflamatuvar ilaçların kullanılmaya başlaması, bazı ülkelerde İT'nin daha az tercih edilmesine neden olmuştur. Ancak son yıllarda allerjik hastalıklar ve özellikle astma patogenezinin aydınlatılması ile ilgili gelişmelerin ışığında İT yeniden güncel bir konu haline gelmiştir (1-3).

Gelişmiş ülkelerde toplumun %10 ile %20'sinin mevsimsel ya da yıl boyu süren allerjik hastalıklara bağlı morbiditeden etkilendiği tahmin edilmektedir. Etyolojik faktörler arasında çevresel allerjenlere karşı duyarlılık olarak tanımlanan atopinin önemli rol oynadığı astmada hastalığın prevalansı ve şiddeti giderek artmaktadır. Ancak bu durum şaşırtıcı değildir ve yeni tedavi şekillerinin geliştirilmesi amacıyla önemli araştırmalar yapılmaktadır. Günümüzde atopik kişilerin tedavisindeki yaklaşımlar ya immünoterapi ya da çok daha sık başvuru olan semptomların tedavisidir. Bu hastalıklardaki morbidite ve antiinflamatuvar ilaçların uzun süreli kullanımı düşünüldüğünde, İT ile allerjik cevabın enflamasyon

gelişmeden erken dönemde engellenmesi daha iyi bir tedavi yaklaşımı gibi görünmektedir (4,5).

İmmün cevabın modülasyonu olan, allerjen spesifik İT kavramı; kişinin duyarlı olduğu , bir başka deyişle hastanın klinik olarak allerjisinin olduğu invivo ve invitro testlerle gösterilmiş spesifik allerjen ekstralarının başlangıçta çok küçük miktarlarda ve daha sonra giderek artan dozlarda, klinik olarak desensitize oluncaya kadar hastaya verilmesi ile semptomlarda önemli azalma ya da kaybolma sağlamayı amaçlayan bir tedavi girişimidir. İT'nin hücrel ve humoral cevap, enflamatuvar mediatörlerin yapımı ve klinik semptomlar gibi allerjik reaksiyonun önemli komponentlerinin her biri üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (2,3,6).

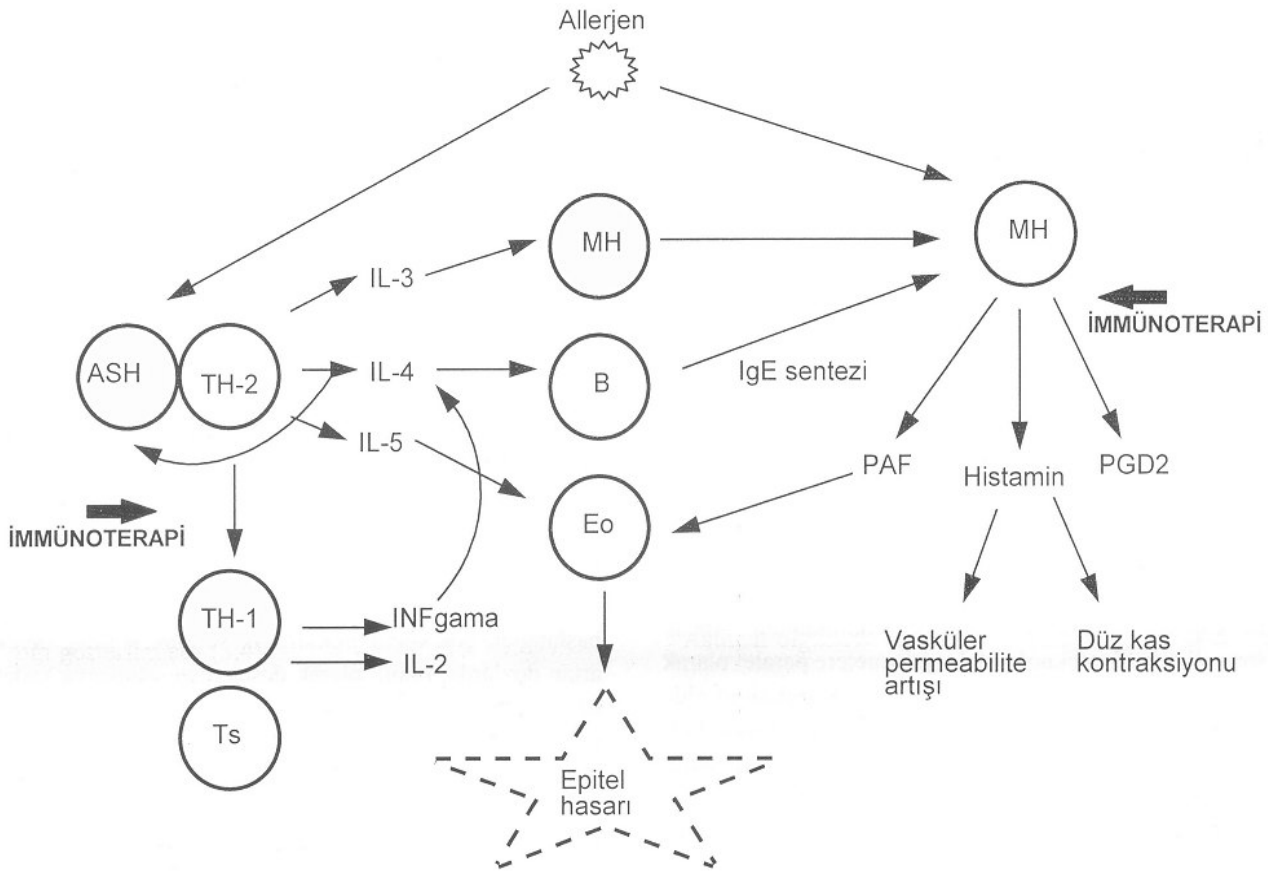
İT' nin Etki Mekanizmaları

1) *Sitokinler:* T hücreleri allerjik enflamatuvar cevapta temel rolü oynamaktadır. T hücre alt gruplarının farklılaşmasında sitokinlerin önemli belirleyici etkileri olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, atopik kişilerde IgE sentezi ve mast hücresi /eozinofilik cevapta yer alan IL-3, IL-4, IL-5 yapım yeteneği olan allerjen spesifik Th2 hücrelerin öncelikli aktivasyonunun allerjik enflamasyona neden olduğu saptanmıştır. Th1 hücreler ise sentezledikleri IL-2, IFN- γ gibi sitokinlerle koruyucu, hücrel immün cevaptan sorumludur. Bu nedenle allerjik reaksiyonlarda görülen etkilerin birçoğuna aracılık etmeden sorumlu olan yardımcı T2 helper hücrelerin regüle edilebilmesi olasılığı oldukça ilgi çekmiştir. Eğer Th2 tip hücrelerin aktivasyonu önlenebilir ise, o zaman enflamasyon ve aşırı duyarlılık reaksiyonundaki etkilerinin de ortadan kaldırılabilir düşülmüştür. İT ile sitokinlerde değişme oluşturularak Th2 fenotipinin gelişiminin önenebileceği belirtilmektedir. İT yapılan hastalarda lenfositlerin antijene proliferatif cevabının ve sitokin yapımının azaldığı, antijen spesifik süpressör (CD8+) hücre aktivitesinde artış olduğu bulunmuştur (1,4,6,7,8). Allerjik enflamasyona eşlik eden IL-4, IL-5, GM-CSF gibi çeşitli sitokinlerin hücre üzerinde belirmesi in situ hibridizasyon tekniği ile incelenmiş, Th2+ enflamatuvar sitokinlerin yapımı üzerinde İT'nin önem-

Geliş Tarihi: 21.07.1997

Yazışma Adresi: Dr.Betül SİN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Allerjik Hastalıklar BD, ANKARA



Şekil 1. Allerjik hastalıklarda immünoterapinin en çok kabul gören etki mekanizmaları. ASH: antijen sunan hücre, MH: mast hücresi, B: B lenfosit, Eo: eozinofil, PGD2: prostaglandin D2, PAF: platelet aktive edici faktör, Ts: baskılayıcı T lenfosit, Th: yardımcı T lenfosit, IL: interlökin.

li etkisi görülmez iken Th1+ tipi sitokinlerin (IL-2, IFN- γ gibi) yapımını kodlayan mRNA ekspresyonunun hastaların yarısında arttığı bulunmuştur (9). Yine çayır poleni ve arı venomu ile allerjen İT yapılan hastalarda IL-4 ve IL-5 düzeyleri incelendiğinde allerjen spesifik T hücrelerinden bu sitokinlerin yapımının non-allerjik kişilerdeki düzeylere düştüğü, γ -IFN yapımının arttığı ve İT yapılan süre ile tersine korele olduğu bulunmuştur (6,10).

Histamin salan faktör (HRF) denilen bazı sitokinler, erken ve geç faz nazal cevap, nazal lavaj, bronkoalveolar lavajda saptanmış olup, bazofil ve mast hücrelerinden histamin salınımı yapabilmektedir. İT'den iki yıl sonra mononükleer hücrelerden spontan HRF aktivitesinde ve yapımındaki azalma ile birlikte histaminle yapılan provokasyon testinde de düzelme olduğu bulunmuştur (6).

Son zamanlarda kemokinler denilen ve kemoatraktan ve sitokin aktivitesi olan bazı maddelerin de İT'den sonra azaldığı gösterilmiştir. Monosit kemotaktik ve aktive edici faktör (MCAF) en güçlü HRF aktivitesine sahip olan kemokindir. RANTES, makrofaj enflamatu-

var protein-1 α (MIP-1 α) ve monosit kemotaktik protein-1(MCP-1) de histamin salınımına neden olabilen beta kemokinlerdir. Sonuç olarak İT'ye iyi cevap verenlerde tedaviden sonra özellikle β -kemokinlerin yapımının azaldığı, histamin salınımını inhibe eden α -kemokinlerin yapımının ise arttığı bulunmuştur. Ayrıca histamin salınımını inhibe edebilen IL-8 düzeyinin de bu hastalarda çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir. HRF yapımının azalması, immün tolerans, lenfoproliferasyonun azalması, IL-2 ve IL-2R yapımının azalması yanında hücre metabolizmadaki değişikliklere, TNF- α , PAF, IL-1 gibi enflamatuvar mediatörlerin yapımı ve sekresyonunun azalmasına bağlı olabilir (11,12).

Ayrıca İT'nin deri test reaktivitesi üzerindeki etkileri de araştırılmıştır. Varney ve ark. mevsimsel allerjik rinitli hastalarda İT sonrası deri biyopsilerini incelemişler ve hem erken hem de geç faz intradermal deri test cevabında azalma bulmuşlardır. Ayrıca allerjen uyarısını takiben dermise toplanan aktif eozinofiller (EG2+ hücreler) ve T lenfositlerin sayısında azalma olmuştur (13).

B hücrelerinden zengin APC (antijen sunan hücre)'lerin düşük antijen konsantrasyonlarında yüksek düzeylerde IL-4 oluşturduğu, oysa allerjen dozu arttığında aynı hücrelerde çok az IL-4 yapımı olduğu bulunmuştur. Yani spesifik B hücreleri, düşük antijen dozlarında oldukça etkin antijen sunumu yapabilmektedir. Bu bulgulara dayanarak İT'nin erken döneminde IgE sentezindeki artış ve daha uzun sürede allerjik cevabın kaybolmasından sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. B hücreleri üzerinde allerjenle uyarım sonucu beliren ve IgE regülasyonunda önemli rol oynayan FcεR2 (CD23)'ün İT'den sonra azaldığı gösterilmiştir (4,14).

2) Hücresel olaylar

İT'nin erken ve geç allerjik cevap, hücrelerin allerjik reaksiyon bölgesine toplanması ve nonspesifik reaktivite üzerindeki etkileri allerjenle nazal provakasyon modeliyle araştırılmıştır. İT yapılmayan hasta grubunda nazal sekresyonlarda histamin, tıme-esteraz, prostaglandin ve lökotrienlerin salınımı ve klinik semptomlar gözlenmiştir. Oysa İT yapılan hastalarda nazal sekresyonlarda daha az enflamatuvar mediatör salınımı ya da klinik semptomlar ortaya çıkmıştır. İT ile sadece erken faz allerjik reaksiyonlar değil aynı zamanda geç dönemdeki allerjik olaylar da baskılanmaktadır. Geç allerjik cevap, erken allerjik reaksiyonda mast hücresi ve bazofillerden salınan mediatörler ve sitokinlerin etkisiyle aktif hale gelen eozinofiller, bazofiller ve nötrofiller gibi çeşitli hücrelerin enflamatuvar bölgeye toplanması ile ortaya çıkmaktadır. İT sırasında erken tip deri reaktivitesinde azalma, spesifik allerjene bağlı nazal, konjonktival ve bronşiyal duyarlılıkta ve nonspesifik havayolu reaktivitesinde azalma olduğu, eozinofil kemotaktik aktivitenin, serum ve sekresyonlarda mediatör salınımının azaldığı bulunmuştur (1,3,6,15). Ayrıca İT'nin enflamatuvar cevabın erken döneminde spesifik adezyon moleküllerinin belirmesi ile regüle edilen enflamatuvar hücrelerin endotel hücrelerine adezyonunu ve göçünü önleyebileceği belirtilmektedir (16).

3) Antikor değişiklikleri

Yıllardır İT ile allerjen spesifik immünglobülinlerde değişimler olduğu, serum ve sekresyonlarda bulunan IgG'nin hücreye bağlı IgE ile etkileşmeden önce allerjenleri bloke edebileceği düşünülmüştür. IgG1'in erken immün cevapta egemen antikor olduğu, uzun süreli İT'den sonra önemli miktarlarda IgG4 antikorlarının ortaya çıkabildiği bulunmuştur. Bu blokan aktivite özellikle venom İT'de önemli koruyucu etkiye sahip iken, astma ve rinokonjonktivitte esas sorumlu mekanizma olmayabilir. IgG alt grupları birçok çalışmada araştırılmış, ancak İT'nin etkinliği ile sonuçlar arasında bazı çelişkiler saptanmıştır. Aynı şekilde, allerjen spesifik IgE yapımının İT ile tedaviden bir süre sonra belirgin olarak azalabildiği bulunmuş, ancak her zaman klinik etkinlik ile uyumlu olmamıştır. Modifiye ekstreler, hayvan çalış-

malarında IgE cevabı üzerinde baskılayıcı aktivite göstermekle birlikte, insanlarda spesifik IgE'nin etkilenmediği bulunmuştur. Sonuç olarak; İT ile a) serum IgG blokan antikorlarda yükselme, b) IgE antikorlarında mevsimsel olağan yükselmenin baskılanması ve İT süresince giderek IgE düzeyinde azalma, c) nazal sekresyonlarda IgG ve IgA antikorlarında artış olmaktadır (3,6,8,17).

4) Th2 fenotipinde anerji oluşması

Bir diğer görüşte, allerjen spesifik cevaba eşlik eden Th2 hücrelerde cevapsızlığın (anerji) indüklenmesidir. Bu amaçla yüksek affiniteli non-stimulan peptidler kullanılarak, belirlenmiş MHC-Class II moleküllerine patojen peptidlerin bağlanmasının önlenebileceği ya da onların yerine geçebileceği düşünülmüştür. Böylece terapötik bir yaklaşım olarak İT'de peptidlerin kullanılması konusu gündeme gelmiştir (3,4,13).

Son yıllarda rekombinan peptidlerle İT ilk olarak hayvan çalışmalarında kullanılmış, daha sonra kedi ve ragweed allerjisinde insanlarda uygulandığında da başarılı sonuçlar alınmıştır (18).

Klasik İT'de çeşitli major allerjenler kullanılmaktadır ve bu allerjen ekstreleri major protein determinantlarına göre standart hale getirilmiştir. Peptidlerle İT'de kullanılan ve değiştirilmiş peptid ligandları denilen peptid analogları, tek bir aminoasitin yerine bir başkasının konularak yapısal olarak modifiye edilmiş peptidler olup, normal şekilde MHC'ye bağlanmakla beraber, TCR (T hücre reseptörü) yoluyla inkomplet sinyaller verirler. Böylece T hücrelerinin efektör fonksiyonlarında bozulma ve anerji oluşturulmaktadır. Anergik hücrelerin fenotipinin Th1 hücrelere benzer olduğu ve IL-2 olmadıkça çoğalamadıkları, IL-4'e cevap veremedikleri gösterilmiştir. Anerji ya da fonksiyonel olarak cevapsızlık durumunun oluşturulması bazı farklı mekanizmalar sonucu gelişebilir. Normal CD4+ T hücre efektör fonksiyonunun indüksiyonu 2 evreli sinyalleri gerektirmektedir. Birinci sinyal, peptid / MHC ClassII kompleksiyle TCR'nün bağlanması ile, ikincisi ise APC üzerindeki karşı reseptörleriyle yardımcı stimulatör moleküllerin birleşmesiyle verilmektedir. Eğer ikinci sinyal olmadan TCR'de birleşme olursa, anerji ile sonuçlanmaktadır. Yüksek dozlarda antijenik peptidlerin CD4+ T hücrelerinde cevapsızlık oluşturduğu gösterilmiştir. Bu anerjik durumda, hücreler klonal büyüme ya da B hücresine IgE sentezinde yardımcı görevlerini egzojen IL-4 ve IL-13 olsa bile yapamamaktadır (4,7,19).

5) T hücresi fonksiyonel alt gruplarının regülasyonu ile ilgili bir diğer mekanizma ise; aktivasyonun başlattığı apoptozisle antijen spesifik hücrelerin delesyona uğraması ve APC ya da T hücrelerinde cevapsızlıkla sonuçlanmasıdır. Böylece Th2 hücrelerin gerekli yardımcı sinyalleri alamaması genetik olarak belirlenmiş

programlı hücre ölümüne neden olacaktır. Th2 hücrelerin bu şekilde ortamdan uzaklaşması ise, daha sonra allerjenle karşılaşıldığında Th1 tipi sitokin yapımını sağlayacaktır (13).

6) Ayrıca İT sırasında bazı nonspesifik değişikliklerin de olduğu, hem hücrelerin duyarlılığında azalma, örneğin bazofillerden histaminin salınımının azaldığı, hem de hücrel reaktivitenin polen mevsimi sırasında baskılandığı ragweed ile İT yapılan hastalarda gösterilmiştir (3,6,20).

Günümüzde İT endikasyonları belirlenmiş olup, allerjik hastalığın tipine ve allerjene bağlı olarak farklılık göstermektedir. Bugün için İT'nin allerjik rinit ve allerjik astma gibi solunum yolu allerjilerinde ve böcek allerjisinde kullanımı önerilmektedir. Birçok raporlarda ev tozu akarları (mite), polenler, ev hayvanlarının epitel ve tüyleri gibi solunum yoluyla alınan ve arı venomu gibi sistemik allerjenlerle yapılan İT'nin etkinliği bildirilmiştir (3,5,20,21,22). Venom İT ile hastaların %96'sında yaşamı tehdit edebilen anafilaktik reaksiyonların önlenebildiği bilinmektedir. Günümüzde astma tedavisinde önemli değişimler olmuştur. Hafif persistan ve orta derecede şiddetli astmada ilk basamak tedavi olarak antienflamatuvar ilaçlar önerilmektedir. İnhal steroidler mükemmel ilaçlardır. Ancak kullanımlarını sınırlayan bir konu, sadece düzenli alındıklarında etkin olduklarıdır. Ayrıca muhtemel uzun süreli yararlı ve zararlı etkileri ile ilgili bilgilerimiz de sınırlıdır. İnhal steroidlerin uzun süreli, tüm yaşam boyu kullanılması gerekliliğine karşın, allerjik cevabın İT ile erken evrede durdurulmasının getireceği olası yararlar açıktır. İT'nin öne sürülen immünomodülatör özellikleri nedeniyle astmada erken dönemde başlanmasının çok daha uygun olacağı düşünülmektedir. Astma tedavisini iyileştirmek, örneğin morbidite ve mortaliteyi azaltmak, farklı yollardan fizyopatolojik mekanizmaları engellemek, hem hasta uyumunu ve etkinliği sağlayabilir, hem de tedavi ile ilgili yan etkilerin riskini azaltabilir (5,8,23,24). İT'nin antienflamatuvar bir tedavi şekli olduğu gösterilmiştir. T2 yardımcı lenfositlerin fenotipini yani immün sistemin cevabını değiştirebilme özelliği nedeniyle allerjik cevap ters yöne dönüşebilecektir. Bu nedenle İT ile astmanın allerjik komponentininin tedavi edilebilmesi, tedaviye yaklaşımımızın önemli bir bölümünü oluşturmaktadır (1,5,8,20,21). Uzun süreli uygulanan İT sonucunda allerjen spesifik Th1 sitokin yapımının egemen olması ile hafıza Th1 lenfositlerin çoğalmasının uzun süreli allerjik cevapsızlıktan sorumlu olabileceği ve ilerde yeni allerjilerin gelişmesini önleyebileceği düşünülmektedir. Bu ise İT'nin koruyucu yönünün esasını oluşturmaktadır. Astmada enflamasyonun fizyopatolojik ağında çok farklı düzeyde bir tedavi yaklaşımı sunan İT, mümkünse allerjenden uzaklaşma ile birlikte uygulandığında enflamatuvar olguda aktivasyon düzeyinde engelleme oluşturmaktadır. Oysa inhale steroidler şok organında resep-

tör düzeyinde salınan enflamatuvar mediatörlerin etkisini bloke ederek etkili olmaktadır. İT astmada ilaç tedavisine alternatif olarak düşünülmemeli, ancak tamamlayıcı tedavi olarak birlikte ilaç tedavisine de devam edilmelidir. İT astmada ilaç tedavisinin yerini alması da zamanla hastanın ilaç kullanımında azalma sağlamaktadır (1,13,20,24,25).

Duyarlanmış atopik kişilerde özellikle allerjik rinitlilerde İT'nin astma gelişimini önlediği ileri sürülmektedir. Bilindiği gibi polinoziste klinik olarak astma olmaksızın bronşiyal hiperreaktivite bulunabilmekte, mevsim döneminde ise semptomlar gelişebilmektedir. IgE yapımı ile bronş aşırı cevaplılığının aynı gen bölgesi üzerinde kodlandığına dair güçlü kanıtlar vardır. Atopik kişilerde allerjenle karşılaşma, IgE cevabını uyarak bronşiyal cevabın artışı ile yakından bağlantılı olabilmektedir. İT'ile, allerjene karşı gelişen enflamatuvar cevabın değiştirilerek, IgE yapımının azalabileceği ve bronş aşırı cevaplılığının düzelebileceği öne sürülmektedir (5,20,26).

Şiddetli astması olan olgularda İT'den kaçınılmalıdır. Kronik rinit ve perennial astmanın birçok farklı etkene bağlı olması nedeniyle allerjik tetikleyicilerin rol oynadığı hastaların seçilmesi önemlidir. Bu ise dikkatli bir öykü alınması ve deri testlerinin değerlendirilmesi ile mümkündür. Bazı allerjenler hastada yoğun bir reaksiyona neden olabilir, ancak çevrede çok az miktarda bulunduğu için İT'de kullanılmamalıdır. Aspirin allerjisi, kronik sinüzit gibi nonspesifik astma tetikleyicilerinin rol oynadığı hastalarda İT'ye başlanmamalıdır. Aynı şekilde tedavinin başarısı ve emniyeti nedeniyle, irreversibl havayolu obstrüksiyonu olan ve ilaç tedavisine rağmen, FEV1'i beklenenin %50-%70 altında kalan ve astması kontrol altına alınamayan hastalarda İT düşünülmemelidir. Bu hastalarda tedavi sırasında ciddi reaksiyon gelişme riski fazladır. Ayrıca 5 yaşın altındaki çocuklarda da sistemik reaksiyon daha sık görülmektedir. Yine bazı endüstride kullanılan kimyasal ajanlar ve çevresel maddeler IgE aracılı reaksiyona neden olabileceği de İT'de kullanılmamaktadır. Gıda allerjisinde İT'nin oldukça tehlikeli olduğu son çalışmalarda gösterilmiştir (3,5,20,26).

İT'den en fazla yararlanma olasılığı olan hastaların seçilmesi tedavinin başarısında çok önemlidir. Esas olarak allerjenlerin semptomlara neden olduğu, tamamen reverzibl astmalı olan ve birkaç allerjene duyarlılığı bulunan hastalar İT adayı olarak düşünülmelidir. Günümüzde hala astmada değerli bir yeri olan İT'nin, astmalıların yaklaşık %10-20'sinde uygun bir tedavi yöntemi olduğu bildirilmektedir. İT'ye başlamadan önce, allerjenden kaçınma, ilaç tedavisi gibi diğer tedaviler yanında bazı etkenlerin de düşünülmesi gereklidir. Örneğin hastalığın şiddeti, allerjenden tamamen uzaklaşmanın mümkün olmaması, ilaç tedavisinin yetersiz kalması ve elde mevcut allerjen ekstrelerinin kalitesi,

tedavinin maliyeti ve süresi yanında olası riskleri de gözönüne alınmalıdır (5,6,20,24).

Mevsimsel allerjik rinit ve astmada , Ragweed ve çayır polenleri ile yapılan İT çalışmalarında plaseboya göre belirgin yarar sağlanmıştır. Ancak , birçok polene duyarlı olan hastalarda karma polen ekstresi ile yapılan İT'nin, tek bir polenle yapılan İT'den daha az etkin olduğu, bu nedenle duyarlı olunan her bir allerjenin yeterli dozda verilmesinin tedavinin başarısında önemli olduğu bildirilmiştir. Ağaç türleri arasında en çok Betula (huş ağacı) ve Mountain cedar (sedir ağacı) antijenleri İT'de kullanılmıştır. Ortak epitop içeren birch poleni ile hazel ve alder arasında çapraz reaksiyon vardır. Bu çalışmalarda İT ile klinik semptomlarda düzelme ve spesifik IgE'deki mevsimsel artışın azaldığı bulunmuştur. Ev tozu akarlarına duyarlı astmalı hastalarda ise standart ve içeriği iyi bilinen allerjenler kullanıldığında plaseboya göre hem subjektif klinik semptomlarda düzelme hem de spesifik bronş aşırı cevaplılığında azalma olduğu bulunmuştur. Aynı bulgular günlük semptom skorları ve nazal provakasyon testleri ile rinitli hastalarda da gösterilmiştir. Mantar sporları astmada major allerjenlerdir. Ancak sıklıkla birden fazla duyarlılık oluştururlar. Alternaria ve Cladosporium gibi bazı mantar sporlarının allerjen ekstreleri standardize edilebildiği için bu 2 antijen kullanılmaktadır. Cladosporium ile İT'de daha fazla sistemik reaksiyonlar görüldüğü, Alternaria'nın ise daha iyi tolere edildiği bildirilmektedir. Mold'larla uzun süreli İT'nin güvenirliliği ve tip III allerjik reaksiyonların görülebileceği gibi konularda hala kuşkular vardır. Ev hayvanlarının tüy ve epitelleri ile salgı ve atıkları allerjik semptomlara yol açabilmektedir. Kedi ve köpeğe duyarlılık saptandığında ilk seçenek hayvanın ortamdaki uzaklaştırılmasıdır. Eğer bu mümkün değil ise ve psikolojik bir travma oluşturacaksa son çare olarak İT düşünülmelidir (2,3,5,6,20,26,27,28).

İT'de kullanılmak için allerjik yan etkileri azaltılırken, immün sistemi uyarma gücü artırılmış, çok daha etkin depo ve modifiye allerjen ekstreleri geliştirilmiştir. Depo preparatlarda allerjen alüminyum hidroksit, tirozin, kalsiyum fosfat, lipozom gibi bir taşıyıcıya bağlıdır, buradan yavaş salınım söz konusudur. Alum (Aluminium hydroxide)'da çöktürülmüş ekstreler ile bazı hastalarda lokal reaksiyonlar olabilir. Kimyasal yolla modifiye edilmiş ekstreler ise; glutraldehit ile muamele edilmiş allerjenler- polimerize allerjenler, formalinle muamele edilmiş allerjenler- allergoidler ve alginate ile konjuge edilmiş ekstrelerdir. Ayrıca modifiye edilmiş ekstrelerin kombinasyonları olan; tirozine adsorbe ettirilmiş glutraldehit modifiye ve alüminyumda çöktürülmüş piridinli ekstrelerde mevcuttur. Depo ekstrelerle daha yüksek allerjen dozlarına idame tedavide ulaşılabilir. Depo allerjen ekstrelerinin yanı sıra aköz ekstreler de İT'de kullanılmaktadır. Standart aköz ekstrelerle yararlı sonuçlar alındığı

bildirilmektedir. Ancak aköz ekstrelerin hızlı absorbe olmaları nedeniyle etkisi çabuk ortaya çıktığından yan etkilerin görülme riski daha fazladır. Ayrıca kısa sürede parçalandıkları için de enjeksiyon aralarının uzun olması gereklidir. Aköz allerjen ekstreleri hızla idrarla atılmaktadır. Alüminyuma adsorbe edilmiş allerjenler ise birkaç saat gecikmeli olarak atılırken, glutraldehit polimerize ya da monometoxy-PEG (polietilen glikol) modifiye allerjenlerin dolaşımında ömürleri oldukça uzun olup, kısmen de lenfoid dokularda tutulmaktadır (2,3,20,26).

İT'de bir ya da daha fazla sayıda allerjen kullanılabilir. Ancak allerjenlerin seçimi konusunda, hem klinik olarak hem de laboratuvar testleriyle tedavide kullanılacak her bir antijene karşı duyarlılığın saptanması gereklidir. Bu nedenle testler tek tek her bir allerjenle yapılmalıdır. Çünkü allerjen karışımlarıyla test yapılması hastanın duyarlı olmadığı bazı allerjenlerin tedavide kullanılmasına neden olarak hastayı da duyarlandırabilir. Ayrıca antijenik gücü ve kaynağı belirsiz, saf ve standart olmayan allerjenlerle tedavi önerilmemektedir. İdame doz ise; optimal terapötik doz aralığı olup çeşitli faktörlere bağlıdır. Klinik olarak etkin, semptomları azaltan, sistemik reaksiyonlara yol açmayan ve emniyetle tolere edilebilen en yüksek doz da tedaviye en az 3-5 yıl süre ile devam edilmesi önerilmektedir (2,20,25,26).

İT yöntemleri, klasik subkutan yolla uygulandığında doz şemaları; mevsim öncesi tedavi, mevsim süresince tedavi ve yıl boyu sürekli olarak verilebilmektedir. Ayrıca hızlı (rush), çok hızlı (ultrarush) ve hızlandırılmış (clustered) İT yöntemleri ile özellikle venom İT'de oldukça yararlı sonuçlar alınmaktadır (3,10,26).

Klasik subkutan yolla uygulanan İT'nin yanında oral, sublingual, nazal ve bronşiyal yollarda son yıllarda kullanılmaktadır. Ancak bu konuda yapılan çalışmalar sınırlıdır ve perennial allerjenlerle astmada etkin olduğunu gösteren kontrollü çalışmalar yoktur. Alternatif İT şekillerinin bir avantajı ise , lokal olarak verilen allerjen ekstreleriyle sistemik ya da fokal reaksiyonların daha az görülmesidir. Parenteral İT'nin idamesinde etkiyi arttırmak amacıyla oral İT'nin ilavesinin etkili olabileceği belirtilmekle birlikte, bu konuda daha fazla çalışma yapılması gereklidir. Sonuç olarak, alternatif yollarla İT genellikle iyi tolere edilmektedir. Ancak etkinliğinin daha az olduğuna dair kuşkular olmakla birlikte, yoğun ilaç tedavisi ihtiyacını azaltabildiği bildirilmiştir (20,26,29).

İT'ye bağlı istenmeyen reaksiyonlar lokal ve sistemik allerjik reaksiyonlar şeklinde ortaya çıkabilir. Bu nedenle İT'nin bu konuda özel eğitim görmüş kişiler tarafından sadece belirli merkezlerde uygulanması önerilmektedir.

Sonuç olarak, İT'nin etkinliği ve başarılı olabilmesi için, hasta seçimi yanında bazı parametreler de sağlanmalıdır. Bunlar;

* Antijenik içeriği iyi bilinen standart, kaliteli ekstraktların kullanılması,

* İT'nin sadece verilen allerjen ya da allerjenler için spesifik bir tedavi yöntemi olması,

* Terapötik etki oluşturmak için, bilinen allerjenlerin hedeflenen optimal dozda kullanılması gerekliliği önemlidir. Düşük dozda uygulanan İT'nin plasebodan farksız olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

* Klinik etkinliğin devamı için yeterli tedavi süresi de önemlidir. İT'den uzun süreli klinik yarar elde edilmesinin sadece uzun süreli tedavi ile mümkün olabileceği düşünülmektedir (12,20,25).

Antijen sunan hücreler ve T lenfosit reseptörleri arasındaki etkileşim ve antijen sunumundaki karmaşık mekanizmaların daha da aydınlatılması ile, gelecekte gen teknolojisiyle üretilen tek antijenik determinantların lenfokinlerle birlikte tedavide kullanılması, böylece allerji düşmesinin kapatılması ve tolerans gelişiminin erken dönemde sağlanması mümkün olabilecektir (30).

KAYNAKLAR

- Malling HJ. Immunotherapy in Europe. *Clin Exp Allergy* 1994, 24: 515-21.
- Van Metre TE, Adkinson NF. Immunotherapy for aeroallergen disease. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, eds. *Allergy Principles and Practice*. St. Louis: Mosby. 1993: 1489-1509.
- Position Paper on Allergen Immunotherapy. Report of a British Society of Allergy and Clinical Immunology (BSACI). *Clin Exp Allergy* 1993, 23(suppl 3): 1-44.
- Lord CJM, Lamb JR. Th2 cells in allergic inflammation: a target of immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1996, 26: 756-65.
- Bousquet J, Michel FB. Specific immunotherapy in asthma: is it effective? *J Allergy Clin Immunol* 1994, 94: 1-11.
- Creticos PS. Immunotherapy of allergic diseases. In: Rich RR, Fleisher TA, Schwartz BD, Shearer WT, Strober W, eds. *Clinical Immunology Principles and Practice*. St. Louis: Mosby. 1996: 2002-18.
- Norman PS. Modern concepts of immunotherapy. *Curr Opin Immunology* 1993, 5: 968-73.
- Sigman K, Mazer B. Immunotherapy for childhood asthma: Is there a rationale for its use? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996, 76: 299-309.
- Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay IS, Kay AB, Hamid QA. Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4+ T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon-g. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 97: 1356-65.
- McHugh S. Immunological responses to immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1996, 26: 1101-04.
- Hsieh K-H, Chou CC, Chiang BL. Immunotherapy suppresses the production of monocyte chemotactic and activating factor and augments the production of IL-8 in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 98: 580-7.
- Ohashi Y, Nakai Y, Sakamoto H, Ohno Y, Sugiura Y, Okamoto H, Tanaka A, Kakinoki Y, Kishimoto K, Hayashi M. Serum levels of soluble interleukin-2 receptor in patients with perennial allergic rhinitis before and after immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996, 77: 203-8.
- Varney VA, Hamid QA, Gaga M, Ying S, Jacobson M, Frew AJ, Kay AB, Durham SR. Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen-induced late-phase cutaneous responses. *J Clin Invest* 1993, 92: 644-51.
- Jung CM, Prinz JC, Rieber EP, Ring J. A reduction in allergen-induced FcεR2/CD23 expression on peripheral B cells correlates with successful hyposensitization in grass pollinosis. *J Allergy Clin Immunol* 1995, 95: 77-87.
- Nagata M, Shibasaki M, Sakamoto Y, Fukuda T, Makino S, Yamamoto K, Dohi Y. Specific immunotherapy reduces the antigen-dependent production of eosinophil chemotactic activity from mononuclear cells in patients with atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994, 94: 160-6.
- Moens MM, Van Bever HP, Stevens WJ, Mertens AV, Bridts CH, De Clerck LS. Influence of hyposensitization on soluble interleukin-2 receptor, eosinophil cationic protein, in vitro lymphocyte proliferation, in vitro lymphocyte adhesion, and lymphocyte membrane markers in childhood asthma. *Allergy* 1994; 49: 653-8.
- McHugh SM, Phil D, Lavelle B, Kemeny DM, Patel S, Ewan PW. A placebo-controlled trial of immunotherapy with two extracts of *Dermatophagoides pteronyssinus* in allergic rhinitis, comparing clinical outcome with changes in antigen-specific IgE, IgG, and IgG subclasses. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 521-32.
- Creticos PS. Peptide downregulation of the immune response. In: Chanez P, Bousquet J, Michel FB, Godard P, eds. *From Genetics to Quality of Life. The optimal treatment and management of asthma. Proceedings of the Xvth World Congress of Asthmology*. Montpellier, April 24-27, 1996. Seattle: Hogrefe & Huber Publ. 1996: 204-8.
- Sheffer AL. Allergen-specific immunotherapy: a role for T cell anergy. *Ann Allergy* 1993, 71: 327-9.
- Bousquet J, Michel FB. Specific immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. In: Busse WW, Holgate ST eds. *Asthma and Rhinitis*. Boston: Blackwell Scientific Publications. 1995: 1309-24.
- Hoover GE, Platts-Mills TAE. What the pulmonologist needs to know about allergy. In: Martin RJ. ed. *Clinics in Chest Medicine. Asthma*. Philadelphia: WB Saunders. 1995: 603-20.
- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 151: 969-74.
- Kaliner M. Evolution of asthma treatments. *Ann Allergy* 1993, 71: 300-5.
- Malling HJ. Asthma and immunotherapy. In: Chanez P, Bousquet J, Michel FB, Godard P, eds. *From Genetics to Quality of Life. The Optimal Treatment and Management of Asthma. Proceedings of the Xvth World Congress of Asthmology*. Montpellier April 24-27, 1996. Seattle: Hogrefe & Huber Publ. 1996: 198-203.
- American Academy of Asthma Allergy and Immunology (AAAAI) Position Paper. Practice parameters for the diagnosis and treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995, 96(suppl): 809-11.
- Position Paper: Immunotherapy. European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI). *Allergy* 1993, 48: 1-82.
- Brown JE, Greenberger PA. Immunotherapy and asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 1993, 13: 939-60.
- Salvaggio JE, Burge HA, Chapman JA. Emerging concepts in mold allergy: What is the role of immunotherapy? *J Allergy Clin Immunol* 1993, 92: 217-22.
- Passalacqua G, Canonica GW. Alternative routes for allergen-specific immunotherapy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996, 6: 81-87.
- Barnes PJ. New drugs for asthma. *Clin Exp Allergy* 1996, 26: 738-45.