

Allerjik Hastalıklarda İmmünoterapi

Betül Ayşe 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 yılında ilk kez İngiltere'de Leonard Noon ve ardından Freeman allerjik rinitte polen ekstraktları ile İT yapmışlardır. O zamandan beri inhalan allerjenlerin neden olduğu allerjik hastalıkların tedavisinde kullanılmış ve mevsimsel ya da perennial allerjik rinit, konjunktivit ve astımlı hastalarda etkin bir tedavi olduğu bildirilmiştir. Hymenoptera venom İT ise 20 yıldan fazla süredir kullanılmakta olup Hymenoptera cinsi böceklerin neden olduğu sistemik allerjik reaksiyonları önlemede tek ve etkili tedavi olduğu kabul edilmektedir. İT'nin ilk uygulandığı dönemlerde saf ve standart olmayan, antijen içeriği tam bilinmeyen allerjen ekstraktlarının tedavide kullanılması yanında, yapılan çalışmaların plasebo kontrollü olmayışı İT'nin klinik etkinliği ile ilgili kuşuklara neden olmuştur. 1970'li yıllardan sonra çok daha potent, antijen içeriği iyi bilinen ve standart allerjen ekstraktlarının geliştirilmesi ile birlikte yapılan plasebo kontrollü karşılaştırmalı çalışmalarda ümit verici klinik sonuçlar elde edilmiştir. Ancak İT'nin etkinliğinin artışı bu kez de anafilaktik reaksiyonların görülme riskindeki artışı da birlikte getirmiş, İngilterede ölüm olaylarının görülmesi İT'nin kullanımını sınırlamış ve İT'nin geleceği yeniden sorgulanmıştır. İT'nin klinik etkinliği konusundaki kuşuklar, ciddi, hayatı tehdit edici yan etkilerin varlığı ve allerjik hastalıkların tedavisinde geliştirilen potent yeni antiinflamatuvar

ilaçların kullanılmaya başlanması yanında İT'nin etki mekanizmasının tam bilinmeyişi, bazı ülkelerde İT'nin daha az tercih edilmesine neden olmuştur. Bununla birlikte günümüzde İT birçok Avrupa ülkesi ile ABD' de hala yaygın olarak uygulanan bir tedavi yöntemidir (1-4).

Son yıllarda allerjik hastalıklar ve özellikle astım patogenezinin aydınlatılması ile ilgili gelişmelerin ışığında, allerjik inflamasyonda önemli rol oynayan Th2 lenfositler üzerindeki önemli etki mekanizmalarıyla İT yeniden güncel bir konu haline gelmiştir. Allerjik mekanizmalarda Th1 ve Th2 hücrelerin önemi, immün cevapta sitokin regülasyonu ve tolerans indüksiyonu yoluyla patojen immün cevapların spesifik olarak inhibisyonu ya da ortadan kaldırılması konusundaki bilgilerin artması ile bu tedavi yönteminin çeşitli allerjik ve immünolojik hastalıklarda uygulanabileceği belirtilmektedir. Günümüzde allerjik hastalığın altında yatan nedenlere yönelik spesifik tedavilerin kullanılması yönünde görüşler vardır. İT'nin immün cevabın yönünü değiştirerek allerjik hastalığın başlamasını ve belkide doğal seyrini etkileyebilme potansiyeli olan bir tedavi şekli olduğu düşünülmektedir (5-8).

İT'nin klasik tanımı; hastanın duyarlı olduğu gösterilmiş allerjen ekstresinin giderek artan subklinik dozlarda hastaya verilmesi ve böylece hastanın immün cevabının modüle edilmesi yoluyla semptomların ve ilaç kullanımının azaltılması ya da ortadan kaldırılmasını amaçlayan tedavi yöntemidir. Hastanın duyarlı olduğu allerjenle karşılaşmasını engelleyecek çevresel korunma önlemleri, kuşkusuz uygun bir ilaç tedavisi ile birlikte verildiğinde hastanın semptomlarında mükemmel bir kontrol sağlayabilir. Burada İT kimlere uygulan-

Yazışma Adresi: Dr.Betül Ayşe SİN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Allerjik Hastalıklar BD, ANKARA

malıdır? sorusu önem kazanmaktadır. İT'nin başarılı olmasında en önemli faktörlerden birisi endikasyonun iyi belirlenmesidir. Hastanın klinik ve laboratuvar olarak iyi değerlendirilmesi ve tedavinin getireceği yararlar ile riskleri, maliyeti ve verdiği zaman kaybı karşılaştırılarak İT'ye karar verilmesi gerekmektedir. Ayrıca hastanın uyumu ve kullanılacak allerjen ekstresinin etkinliği ve güvenilirliği de düşünülmelidir. İT'nin endikasyonları allerjenin türüne ve allerjik hastalığın tipine göre farklılık göstermektedir. Venom İT'sini inhalan allerjenlerle yapılan İT'den ayırmak önemlidir. Venom allerjilerinde İT öncelikle düşünülmelidir. Zira venom İT anafilaktik reaksiyonları önleyebilen tek etkili tedavi yöntemidir. Oysa allerjik rinit ve astımda günümüzde etkili ve güvenilir ilaçlar da mevcuttur. İT'nin atopik dermatitin tedavisinde etkili olmadığı gösterilmiştir. Besin allerjisinde ise İT'nin oldukça tehlikeli olabildiği bildirilmiştir ve günümüzde kullanılmamaktadır. Birçok çift-kör plasebo kontrollü çalışmalarda, inhalan allerjenlerle İT'nin etkin olduğu bulunmuştur. Ancak klinik etkinlik her zaman klinik endikasyon olduğu anlamına gelmemelidir. Tüm bu nedenlerle İT'ye başlamaya karar vermeden önce, sorumlu olan allerjenden uzaklaşma, ilaç tedavisi ve İT bakımından çeşitli faktörlerin düşünülmesi gerekmektedir (9,10). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI), Astım Tedavisinde Global Strateji, Uluslararası Rinit Uzlaşma Raporu, Amerikan Allerji, Astım ve İmmünoloji Akademisi (AAAAI) gibi kuruluşların yayınladığı İT endikasyonları ve kılavuzu esas alınarak allerjik hastalıklarda İT endikasyonları bir başlık altında toplandığında;

1. Allerjik hastalığın IgE aracılı olduğunun kanıtlanması esastır. İT'den en fazla yararlanma olasılığı olan hastaların belirlenmesi için, öncelikle hastanın çevresinde bu allerjenlere karşı klinik olarak önemli duyarlılığı olduğunun gösterilmesi gereklidir. Cilt testleri ve spesifik IgE tayini ile hastadaki duyarlılığın IgE aracılı olduğu saptanabilir. Ancak bu tanı yöntemlerinin fizik muayene bulguları ve hastanın klinik öyküsü ile birlikte değerlendirilmesi, belli bir allerjene karşı klinik olarak önemli duyarlılığın belirlenmesinde temel olmalıdır.

2. Spesifik duyarlılığın semptomlardan sorumlu olduğunun gösterilmesi

a) Allerji testinde saptanan allerjenlere maruziyetin semptomların ortaya çıkması ile ilişkili olması

b) Eğer gerekli ise ilgili allerjen ya da allerjenlerle provokasyon testinin yapılması

3. Semptomlarda rol oynayabilen diğer tetikleyicilerin belirlenmesi

4. Semptomların şiddeti ve süresi

a) Subjektif semptomlar

b) Objektif parametreler, örneğin iş gücü kaybı ve okula devamsızlık

c) Akciğer fonksiyon testleri, özellikle ağır astımlı hastaların tedaviye alınmamasında esastır.

d) PEF metre ile akciğer fonksiyonunun izlenmesi

5. Semptomların nonimmünolojik tedaviye cevabı

a) Allerjenden uzaklaşma ve

b) İlaç tedavisine hastanın cevabı mutlaka izlenmelidir. Allerjik hastalığa yol açan allerjenin ortamdaki tamamen uzaklaştırılmasının imkansız olması ve hastanın ilaçlarını uygun doz ve sürede kullanmasına rağmen semptomların devam etmesi ya da hastanın kullandığı ilaçlara karşı ciddi yan etkilerin varlığında İT düşünülebilir.

6. Standart ve kaliteli allerjen ekstraterinin mevcut olması, kullanılacak allerjen ekstraterinin etkinliğinin objektif kanıtlarla ve kontrollü klinik çalışmalarla gösterilmiş olması gereklidir.

7. Sosyolojik faktörler

a) Maliyet. Her bir tedavi şeklinin maliyeti ve süresi (maliyet/ yarar oranı) belirlenmelidir.

b) Mesleği

c) Yeterli ilaç tedavisine rağmen yaşam kalitesinin bozulması

d) Hastanın uzun süreli bir tedaviyi devam ettirebilecek şekilde uyum göstermesi gibi faktörler tek tek değerlendirilip karar verilmelidir.

8. Kontrendikasyonlar

a) Betabloker tedavisi (topikal dahil)

b) Diğer immünopatolojik hastalıkların bulunması, immün yetmezlikler

c) Malignite

d) Psikolojik hastalık ve tedaviye uyumsuzluk

e) İlaçlarla kontrol altına alınamayan ağır astım ve/veya irreverzibl havayolu obstrüksiyonunun olması (venom duyarlılığı hariç)

f) Önemli kardiyovasküler sistem hastalığının bulunması (venom duyarlılığı hariç)

g) 5 yaşın altındaki çocuklar (venom duyarlılığı hariç) olarak belirtilmektedir.

Gebelikte, daha önce başlanmış ve idame tedaviye geçilmiş İT'ye devam edilebileceği düşünülmektedir. Ancak gebelik sırasında İT'ye başlanmamalıdır.

İT'nin etkinliğini arttırmak ve riski en aza indirmek için öneriler şunlardır:

1. İT sadece allerji uzmanı tarafından önerilerek verilmeli ve olası anafilaktik reaksiyonları tedavi edebilecek eğitimi almış hekimler tarafından tam donanımlı allerji merkezlerinde uygulanmalıdır.

2. Birden çok allerjene karşı duyarlılığı olan hastalar, tek allerjene duyarlı hastalar kadar İT'den yararlanmayabilir. Duyarlılığın mümkün olduğu kadar sınırlı olması, mümkünse bir veya en çok 2 antijene duyarlılık saptanması klinik yarar açısından önemlidir.

3. Nonallerjik tetikleyicilerin semptomların ortaya çıkmasında önemli rol oynadığı hastalar İT'den yararlanmayacaktır.

4. İT çocuklarda ve genç erişkinlerde çok daha etkili olmaktadır.

5. Hastanın enjeksiyonlar sırasında semptomuz olması gereklidir. Çünkü ölümcül olabilen istenmeyen reaksiyonlar ciddi havayolu obstrüksiyonu bulunan astımlı hastalarda çok daha sık görülmektedir.

6. Hem etkinlik hem de güvenlik nedenlerinden dolayı astımlı hastalarda ilaç tedavisi ile FEV₁ beklenen değerlerin en az %70'ine ulaşmış olmalıdır (9-15).

Allerjen İT'sine başlama kararının, endikasyonların karmaşıklığı ve uygun allerjen ekstresinin belirlenmesi yoğun bilgi ve deneyim birikimini gerektirdiği için, allerji alanında uzmanlaşmış hekimler tarafından verilmesinin zorunlu olduğu

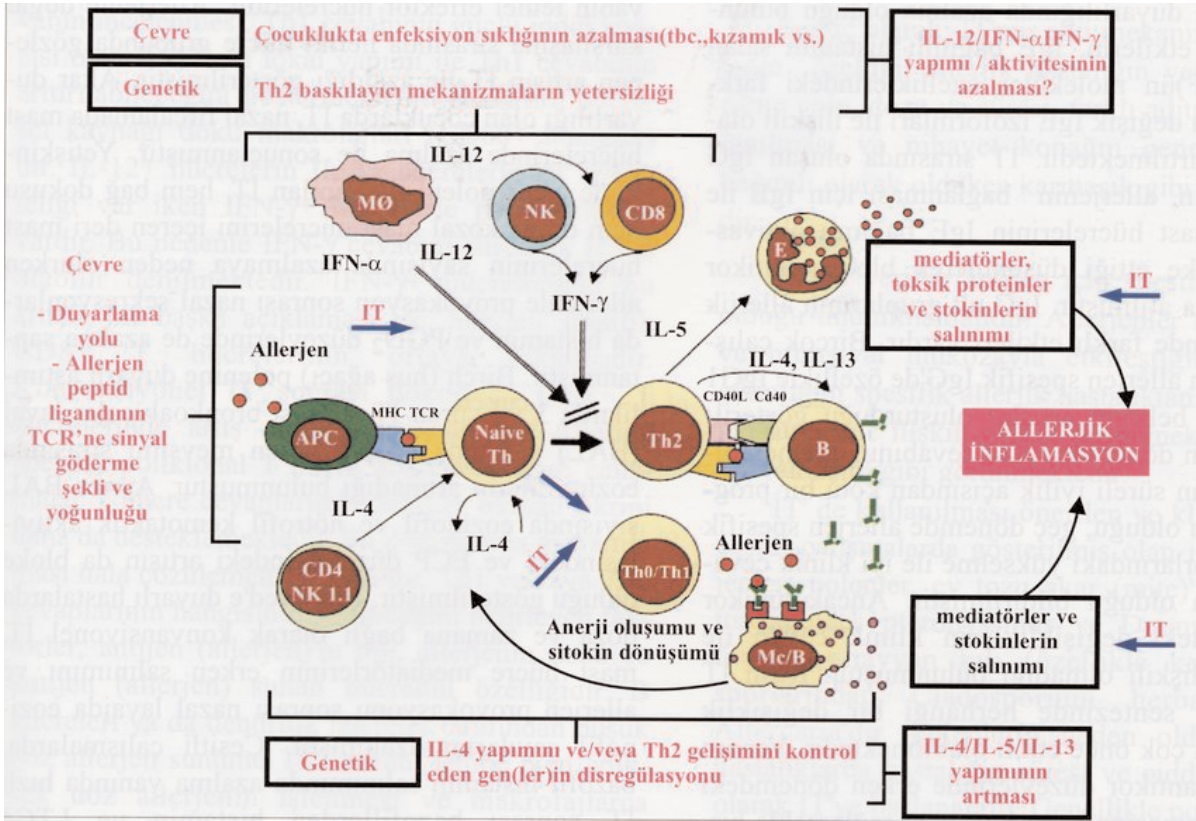
uluslararası uzlaşma raporlarında önemle vurgulanmaktadır. Yeterli allerji öyküsü alınmadan ve fizik muayene yapılmaksızın tek başına invitro ve/veya invivo testlere dayanarak İT'ye başlamak yanlış bir yaklaşım olup, hem hastanın yetersiz tedavisine hem de zaman ve para kaybına yol açacaktır.

İT'ye başlamadan önce hastaya İT'nin etkinliği, olası komplikasyonları, maliyeti ve süresi ile ilgili bilgiler verildikten sonra sözlü ve yazılı onayı alınmalıdır. İT'nin, ilaç tedavisi ve allerjiden koruma ile birlikte uygulanacak ek bir tedavi yöntemi olduğu bu nedenle ilaçlarını hemen bırakmaması gerektiği, İT'nin potansiyel olarak tehlikeli bir tedavi şekli olduğu, çünkü duyarlı olduğu allerjen materyalinin enjekte edileceği, bundan dolayı her enjeksiyondan sonra en az 30 dk (İngiltere'de 1 saat) yakın gözlem altında tutulacağı, İT ile optimum idame dozun verilmesinin amaçlandığı hastaya anlatılmalıdır. Hastada gelişebilecek gecikmiş reaksiyonların da izlenmesi gerekmektedir (9,11).

İT'nin Etki Mekanizmaları

Allerjen inhalasyonu IgE aracılı mekanizma ile çeşitli hücrelerde bir dizi karmaşık etkileşim sonucunda inflamatuvar ve nörojenik mediatörlerin salınımına yol açmaktadır. IgE aracılı allerjik reaksiyon erken ve geç dönem olmak üzere 2 aşamada gerçekleşmektedir. Erken dönemde mast hücreleri ve bazofillerin aktivasyonu ile mediatörlerin salınımı ve bunlara bağlı etkiler, geç dönemde ise salınan sitokinler ve kemokinlerin de etkisiyle inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu sonucunda ortamda eozinofil, nötrofil, makrofaj, lenfosit ve trombositlerin toplanması söz konusudur. Allerjik hastalıklarda enflamasyon bölgesinde T lenfosit infiltrasyonu olması T hücrelerin önemli rolleri olduğunu göstermektedir. Yardımcı T lenfositler sentezledikleri sitokinlere göre fonksiyonel olarak 2 alt gruba ayrılmaktadır. Th1 hücrelerin IL-2, IFN- γ ve TNF- α oluşturduğu, Th2 hücrelerin ise IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 salgıladığı bilinmektedir. Heriki grup hücreden IL-3 ve GM-CSF yapılabilmektedir.

IL-4 ve IL-13 birlikte IgE sentezinden sorumludur. IgE sentezi IL-12 ve IFN- γ ile baskılanabilmektedir. IL-5 ise eozinofillerin farklılaşması, aktivasyonu ve belkide apoptozisinin inhibisyonu ile dokularda uzun süre kalmalarını sağlayan temel



Şekil 1. Allerjik inflamasyonda immünoterapinin etki mekanizmaları.

Kısaltmalar:

TCR: T Hücre Reseptörü

Th: T helper (yardımcı)

M: Makrofaj

NK: Natural Killer

E: Eozinofil

IT: İmmünoterapi

APC: Antijen Sunan Hücre

Mc/B: Mast hücresi / Bazofil

selektif büyüme faktörüdür. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, havayolu allerjik enflamasyonunda IgE sentezi ve eozinofilik cevapta yer alan allerjen spesifik Th2 hücrelerin temel role sahip oldukları düşünülmekte ve allerjik hastalıkların gelişimine yatkın olan atopik yapıli bireylerde öncelikli olarak Th2 hücrelerde aktivasyon olduğu ve böylece inflamatuvar olaylar zincirinin başladığı kabul edilmektedir (16-18).

Allerjik mekanizmalarda Th1 ve Th2 hücrelerin öneminin anlaşılması ile birlikte, immün cevapta sitokin regülasyonu ve tolerans indüksiyonu yoluyla patojen immün cevapların spesifik olarak baskılanabileceği konusundaki bilgilerimizin artması allerjen spesifik İT'yi yeniden güncel hale getirmiştir (19). Son yıllarda yapılan çalışmalar, allerjen spesifik İT'nin etki mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına yardımcı olmuştur. Daha önceleri

dolaşan antikorlar ve effektor hücreler üzerinde çalışmalar yoğunlaşır iken, yeni bulgular bu değişikliklerin İT'nin etkisine sekonder olabileceğini düşündürmektedir.

1. Son organ değişiklikleri: İT'den sonra erken ve geç tip allerjen spesifik deri reaktivitesinde azalma olduğu bildirilmiştir. Hem akar hem de çayır poleni ile yapılan İT'den sonra spesifik nazal ve bronş provokasyon testleriyle mukozal duyarlılığın da azaldığı gösterilmiştir.

2. Serum antikor konsantrasyonları: Konvansiyonel İT sırasında allerjen spesifik IgE düzeyleri başlangıçta yükselmekte ve aylar sonra giderek azalmaktadır. Polen İT ile spesifik IgE'de mevsimsel artışların ortadan kalktığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda İT sırasında serum IgE düzeyleri artarken aynı zamanda bazofil histamin salınımı veya

hedef organ duyarlılığında azalma olduğu bulunmuştur. Bu etkilerin, IgE bağımlı histamin salınan faktör (HRF)ün moleküler özelliklerindeki farklılıklar ya da değişik IgE izoformları ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. İT sırasında oluşan IgG antikorlarının, allerjenin bağlanması için IgE ile yarışarak mast hücrelerinin IgE bağımlı aktivasyonunu bloke ettiği düşünülerek blokan antikor teorisi ortaya atılmıştır. IgG alt gruplarının allerjik cevap üzerinde farklı etkileri vardır. Birçok çalışmada, İT'nin allerjen spesifik IgG'de özellikle IgG1 ve IgG4'de belirgin artışlar oluşturduğu gösterilmiştir. Erken dönemde IgG4 cevabının egemen olmasının uzun süreli iyilik açısından kötü bir prognostik bulgu olduğu, geç dönemde allerjen spesifik IgG4 antikorlarındaki yükselme ile iyi klinik cevabın uyumlu olduğu bildirilmiştir. Ancak antikor düzeylerindeki değişikliklerin klinik cevap ile her zaman ilişkili olmadığı bulunmuştur. Rush İT ise antikor sentezinde herhangi bir değişiklik görülmeden çok önce etkili olabilmektedir. Venom İT ile IgG antikor düzeylerinde erken dönemdeki artış, arı sokmasına karşı korunma sağlamakla birlikte her zaman önceden belirleyici bir değeri yoktur. İT sırasında oluşan allerjen spesifik IgG'nin yardımcı hücre fonksiyonunu modüle ederek T hücreleri üzerinde indirekt bir etki gösterebileceği öne sürülmüştür. T lenfosit aktivasyonu, APC'nin MHC ile birlikte sunulan antijenik peptid ve T hücre reseptörü (TCR) arasındaki etkileşimin yanısıra kostimülasyon denilen yardımcı sinyalleri de gerektirmektedir. T hücresi üzerinde bulunan CD28 ve onun APC üzerindeki karşı reseptörleri CD80 (B7-1) ve CD86 (B7-2) en iyi bilinen yardımcı sinyal yoludur. CD28-CD80/CD86 etkileşiminin bloke edilmesi, T hücrelerinde cevapsızlık (anerji)'ye neden olur ve allerjen spesifik T hücrelerinde proliferasyon ve sitokin yapımı gerçekleşmez. Yüzeye bağlı allerjen-IgG kompleksleri antijenin işlenmesini değiştirebilir ve hatta antijen sunan hücrenin (APC), CD28 molekülü aracılığıyla T hücrelerine yardımcı sinyal göndermesi işlevini bozarak T hücresinde allerjene karşı cevapsızlık oluşturabilir denilmektedir (9,20,21).

3. Effektör hücreler. İT'nin inflamatuvar hücrelerin toplanmasını, aktivasyonunu ya da mediatör salınımını azaltarak etkili olduğu düşünülmektedir. Eozinofiller ve metakromatik hücreler (bazofiller ve mast hücreleri) allerjik ce-

vabın temel efektör hücreleridir. Allerjenle doğal karşılaşma sırasında heriki hücre grubunda gözlenen artışın İT ile azaldığı gösterilmiştir. Akar duyarlılığı olan çocuklarda İT, nazal fırçalamada mast hücrelerinde azalma ile sonuçlanmıştır. Yetişkinlerde çayır poleni ile yapılan İT, hem bağ dokusu hem de mukozal mast hücrelerini içeren deri mast hücrelerinin sayısında azalmaya neden olurken allerjenle provokasyon sonrası nazal sekresyonlarda histamin ve PGD₂ düzeylerinde de azalma saptanmıştır. Birch (huş ağacı) polenine duyarlı astım-lılarda 3 yıl süren İT sonrası bronkoalveolar lavaj (BAL) yapılmış ve pik polen mevsimi sırasında eozinofillerin artmadığı bulunmuştur. Ayrıca BAL sıvısında eozinofil ve nötrofil kemotaktik aktivitesindeki ve ECP düzeylerindeki artışın da bloke olduğu gösterilmiştir. Ragweed'e duyarlı hastalarda doza ve zamana bağlı olarak konvansiyonel İT, mast hücre mediatörlerinin erken salınımını ve allerjen provokasyonu sonrası nazal lavajda eozinofil sayılarını azaltmıştır. Çeşitli çalışmalarda, bazofil histamin salınımında azalma yanında hızlı İT sonrası bazofillerden histamin ve LTC₄ yapımının azaldığı gösterilmiştir. İnflamatuvar hücreler üzerinde İT'nin direkt etkileri özellikle venom gibi sistemik allerjenlerle gözlenen hızlı değişikliklerden çok daha fazla sorumlu gibi görünmektedir (9,22).

4. Lenfosit cevabı. İT allerjene T hücre cevabını değiştirerek etkili olabilir. Başarılı bir İT'nin IL-4/IFN- γ yapımında bir dönüşüme neden olması akılcı bir yaklaşım gibi görünmektedir. Böylece Th2 cevabında yetersizlik ya da Th1 cevabının egemen olmasıyla sonuçlanacaktır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu bulguları destekleyen oldukça iyi kanıtlar vardır. Deri ve nazal mukozada allerjenle indüklenen geç cevaplar, CD4+ hücrelerin toplanmasında ve lokal eozinofilide azalma ile sonuçlanmıştır. Bu değişikliklere allerjen provokasyonu sonrası IFN- γ transkriptlerini taşıyan CD4+ hücrelerde artış eşlik etmektedir. Oysa IL-4 ve IL-5 mRNA taşıyan hücrelerin sayısında değişiklik olmamıştır. Hedef organda mevsim dışında IFN- γ + hücrelerdeki geç dönemdeki artışlar, ilaç ihtiyacı ve semptomlardaki azalma şeklinde İT'ye iyi klinik cevapla birlikte görülmüştür. Tüm bu bulgular Th1 cevabının egemen olmasının koruyucu rolü olduğunu düşündürmektedir. Deri biyopsilerinde geç tip ce-

vabın incelenmesi, Th1 cevabının güçlü indükleyicisi olan IL-12'nin lokal yapımı ile Th1 cevabının arttırılabileceğini göstermektedir. IL-12'nin hücrel kaynağı doku makrofajları (CD68+ hücreler) dir. IL-12+ hücrelerin IL-4+ hücrelerle zıt birlikteliği var iken IFN- γ hücrelerle pozitif ilişkisi vardır. Bu nedenle IFN- γ cevabını sürdüren IL-12 olabilir denilmektedir. IFN- γ hücrelerdeki bu artışın bir başka açıklaması ise, allerjen spesifik CD8+ T hücrelerinin ortaya çıkmasıdır. Konvansiyonel İT sonrası dokularda CD8+ T hücrelerinde artış olduğu gözlenmiştir. Allerjen spesifik poliklonal T hücre dizileri ile ilgili çalışmalar T hücre cevaplarında değişim olduğu fikrini daha da desteklemektedir. Bu dönüşümün mekanizması hala çözülememiş bir sırdır. Th1 ve/veya Th2 cevaplarının hangisinin gelişeceğini belirleyen faktörler; antijen (allerjen)'in tipi, allerjenin dozu ve antijen (allerjen) sunan hücrenin özelliğidir. B hücreleri ya da dendritik hücreler tarafından düşük doz allerjen sunumu Th2 cevabı lehine iken, yüksek doz allerjenin işlenmesi ve makrofajlarca sunulması Th1 cevabına yol açmaktadır. Farklı adjuvanların kullanılması ve allerjenin modifikasyonu da önemli olabilir. Bugünkü tartışma, bu dönüşümün Th2/Th0 hücrelerin allerjen spesifik immün cevapsızlığı yani anerjinin bir sonucu olarak mı görüldüğü, yoksa Th0/Th1 hücrelerin farklı bir alt grubunun egemen olmasına (immün deviasyon=sapma) mı bağlı olduğu noktasında yoğunlaşmıştır. Yukarıda belirtildiği gibi dokuda yapılan çalışmalar, immün deviasyonun bu konu ile çok daha ilintili olabileceğini düşündürmektedir. T hücre yüzey belirleyicisi olan CD28'de, anerji indüksiyonundan sonra azalma olmaktadır. Ancak venom İT sonrası periferik kan mononükleer hücrelerdeki CD28 ekspresyonunda azalma bulunmamıştır. Bu bulgularda immün deviasyonla uyumludur. Bununla beraber venom İT sonrası invitro T hücre dizilerinden IFN- γ ve IL-4'ün yapımında ve allerjen (fosfolipaz A2) spesifik proliferasyonda azalma olduğu gösterilmiştir. Bu cevaplar allerjene spesifik olup, IL-2 ya da IL-15'in ilave edilmesiyle geriye dönebilmektedir ve İT sonrası anerji geliştiğinin ilk kanıtıdır. Ancak nonatopik kişilerde venom İT'nin etki mekanizmalarının atopiklerde inhalan allerjenlerle yapılan İT'nin etki mekanizmalarından farklı olabileceği bildirilmektedir (9,20-26).

Sonuç olarak; İT'nin etki mekanizmaları allerjenin özelliği, allerjik hastalığın yeri, İT'nin verilme yolu, dozu ve süresi, farklı adjuvanların kullanılması ve nihayet konağın genetik yapısına bağımlı olarak oldukça karmaşık gibi görünmektedir.

İT'nin verilen antijen için spesifik bir tedavi olduğu unutulmamalıdır. Allerjenler nazal, oküler ve bronşiyal mukozayla etkileştiğinden, İT'nin etkinliğini spesifik allerjik hastalıktan ziyade allerjen türleriyle ilişkili olarak düşünmek daha uygun bir yaklaşım gibi görünmektedir.

İT' de kullanılması önerilen ve klinik etkinliği çeşitli çalışmalarda gösterilmiş olan inhalan allerjenler; polenler, ev tozu akar (mite)'ları (Dermatophagoides pteronyssinus ve Dermatophagoides farinae), hayvan kılı (özellikle kedi), mantar sporlarından Cladosporium herbarum ve Alternaria'dır. Polenlerin neden olduğu allerjik hastalıklarda hastalığın süresi ve ciddiyetine bağlı olarak İT'ye başlanabilir. Genellikle polen mevsimi uzun ise ya da birkaç birbirini takip eden polen mevsimi ile karşılaşan polisensitize hastalarda (örneğin ağaç ve çayır poleni duyarlılığı olan) İT tercih edilmektedir. Polen allerjisi olan hastaların çoğunda rinokonjunktivit semptomları vardır. Özellikle polen mevsimi sırasında birlikte astım semptomları da ortaya çıkıyor ise İT'ye başlanması önerilmektedir. Ev içi allerjenlerinden olan akarlardan korunma önlemleri yetersiz ise hastada İT'ye başlanabilir.

Ancak akarlarla karşılaşmanın belirgin semptomlara neden olmadığı hastalarda İT düşünülmemelidir. Hayvan kılı ve mantar sporu allerjilerinde İT kesinlikle ilk seçenek olarak düşünülmemelidir. Hastada korunma önlemleri etkili olmamış ise ya da ev veya iş çevresinde hayvanla karşılaşma devam ediyor ise İT düşünülebilir. Mantar sporları ile ilgili kontrollü çalışmalarda klinik etkinlik bildirilmekle birlikte, Cladosporium ile sistemik reaksiyonların daha sık görüldüğü, Alternaria'nın ise daha iyi tolere edildiği belirtilmektedir. Mantar sporu allerjen ekstreleri ile yapılan İT'nin uzun süreli etkinliği konusunda kuşku olup, tip III allerjik reaksiyonlar tanımlanmıştır. Cockroach (hamamböceği) ile ilgili veriler oldukça sınırlıdır. Bakteri ekstreleri, Candida albicans, Trichophyton ve böcek tozlarının İT'de kullanılmaması öner-

ilmektedir (9-11,14,22).

Hymenoptera venom İT'si arı sokmalarına bağlı anafilakside en etkili tedavi şeklidir. Balarısı (*Apis mellifera*) ve yaban arısı (*Vespula*) venomları en sık kullanılan allerjen ekstrateridir. Solunum sistemi ve/veya kardiyovasküler sistem semptomlarının eşlik ettiği ciddi sistemik reaksiyonlarda ve pozitif tanı testleri (deri testleri ve serum spesifik IgE) saptanan kişilerde venom İT uygulanmalıdır. Reaksiyonların IgE aracılı olduğu gösterilememiş ise bu tedavi yöntemi önerilmemektedir. Anjioödem ve ürtiker gibi hafif sistemik reaksiyonların geliştiği çocuklarda genellikle prognoz iyi olup yeni bir arı sokmasında reaksiyon oranı düşüktür (%10-20) ve genellikle aynı hafif şiddettedir. Bu çocuklara venom İT verilmemelidir. Benzer şekilde hafif sistemik semptomlar görülen yetişkinlerde de prognoz aynıdır. Bu hastalara ABD'de venom İT önerilir iken, Avrupa'da genellikle önerilmemektedir. Büyük lokal reaksiyonlarda da İT endikasyonu yoktur. Genellikle önerilen idame doz 100 mikrogram venom proteindir ve bir ya da iki arı sokması ile verilen venoma eşdeğerdir. 100 mikrogram venomun 50 mikrogramdan daha iyi korunma sağladığı bulunmuştur. Balarısına duyarlı arıcılarda ve tedavinin başarısız olduğu durumlarda 200 mikrograma kadar idame dozlar verilebilir. Yaşlı hastalarda arı sokmasına karşı gelişen allerjik reaksiyonlar çok daha ciddi olabilir. Bu hastalarda kardiyovasküler sistem ve solunum sistemi hastalıkları birlikte bulunabildiği için ölüm oranı çocuk ve genç erişkinlerden daha yüksektir. Bundan dolayı ciddi sistemik reaksiyon öyküsü olan ve pozitif tanı testleri saptanan tüm yaşlı hastalarda venom İT endikedir (15,27,28).

Allerjen ekstraterinin standardizasyonu, depolanması ve karışımı

Allerjen ekstrateri; allerjik hastalıklarda tanı ve tedavi amacıyla kullanılmak üzere, uygun işlemlerden sonra hayvansal ya da bitkisel kaynaklardan aktif yapıların ekstraksiyonu ile elde edilerek hazırlanan protein yapısında biyolojik maddelerdir. Tüm allerjen ekstraterinin total allerjenik gücü, biyolojik aktivitesi ve mass ünite olarak major allerjen ölçümleri için standardize edilmesi gerekmektedir. İT'nin başarılı olabilmesi, uygun şekilde standardize edilmiş ve hep aynı allerjenik etkinlikte üretilen

yüksek kalitede allerjen ekstraterinin kullanılmasına bağlıdır. Bugünkü standardizasyon yöntemleri esas olarak allerjenlere karşı IgE antikorlarının in vivo ve invitro saptanmasına dayanır. Kantitatif deri test titrasyonu ve RAST-inhibisyonu en sık kullanılan yöntemlerdir. Allerjen ekstraterinin içeriği ise, izoelektrik odaklama, SDS-PAGE elektroforez, IgE immunoblotting ve CRIE (cross-radio-immunoelectrophoresis) gibi yöntemlerle saptanabilir. Son yıllarda hem DNA hem protein analizi için yeni teknolojilerin geliştirilmesi allerjen ekstraterinin standardizasyonu yöntemlerinin çok daha iyileştirilmesini sağlamıştır. Birçok önemli polen, ev tozu akarı, kedi kılı, arı venomu gibi allerjenler klonlanmış ve homojen rekombinan proteinler olarak belirlenmiştir. Bu yeni teknolojilerle bir allerjen ekstrateri major allerjen içeriği ile birlikte tanımlanmaktadır. Allerjen ekstraterinin total allerjenik gücü ve her bir allerjenin konsantrasyonu, üretim sırasında kullanılan standardizasyona göre farklı ünitelerle ifade edilmektedir (biyoekivalan allerjen ünit-BAU, allerjen ünit-AU, protein nitrojen ünit-PNU, IU, SQ ünit gibi) (9,10).

İT' de kullanılan allerjen ekstrateri

1. Aköz ekstrater. Aköz allerjen preparatları daha kolay standardize edilebilmelerine karşın, absorpsiyonları hızlı olduğundan sistemik reaksiyonların görülme sıklığı daha fazladır. Çabuk denatüre olmaları nedeniyle sık aralarla enjeksiyonların yapılması gereklidir. Aköz ekstraterde belirgin şekilde yan etki riskinin yüksek olması IgE taşıyan subkutan mast hücrelerine epitoplara direkt olarak ulaşabilmeleriyle ilişkilidir. Ayrıca hızlı doz artış rejimlerinde öncelikli olarak aköz ekstraterin tercih edilmesi de nedenlerden biridir. Diğer taraftan rölatif avantajları ise, eğer sistemik reaksiyon görülür ise belirtilerin enjeksiyon sonrası 30 dakika içinde ortaya çıkacak olması ve bu sırada hastanın tıbbi gözlem altında bulunuyor olmasıdır. Kuzey Amerika'da yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak Avrupa ülkelerindeki uygulamaları venom ve rush İT ile sınırlıdır.

2. Depo ve modifiye ekstrater. İT'nin etkinliğini arttırmak ve yan etkilerini azaltmak için geliştirilmiştir. Modifiye ekstraterde allerjenin yapısında fiziksel ya da kimyasal değişiklikler yapılarak allerjenite azaltılırken aynı zamanda im-

münojenitesi korunmaktadır. Enjeksiyon yerinde allerjenlerin parçalanmasını ve hızla uzaklaşmasını azaltmak amacıyla bir taşıyıcıya bağlanmasından oluşmaktadır. Böylece yavaş salınım söz konusudur ve yan etkilerin sıklığı azalır iken etkinlik artmaktadır. Ancak standardize edilmeleri daha güçtür. Dezavantajları, her vizitte sadece bir ya da birkaç enjeksiyon verilebilmekte ve yan etkiler sıklıkla geç (30 dakika sonra) ortaya çıkmaktadır. Ancak hayatı tehdit edebilen anafilaktik reaksiyonlar 30 dakika içinde görülebilir. Geç ortaya çıkan yan etkiler genellikle ölümcül değildir ve nadiren özel önlem gerektirir.

Modifikasyon tipleri; a) Fiziksel modifikasyon: Allerjenlerin depo aşılarda halinde absorpsiyonunu sağlar. Alüminyum, kalsiyum fosfat, tirozin ve lipozomlar bu amaçla kullanılmaktadır. b) Kimyasal modifikasyon: Formaldehit, gluteralehit, ve alginate-modifiye allerjen ekstraktları gibi allergoidler olarak adlandırılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda klinik etkinlikleri gösterilmiş olup, yüksek molekül ağırlıklı preparatların aköz ve modifiye olmayan ekstraktlardan daha emin oldukları bulunmuştur. Diğer örnekler ise, nonpolimerize allerjen ekstraktları örneğin metoksipolietilen glikol-modifiye allerjen ekstraktlarıdır ve konvansiyonel ekstraktlardan daha az etkili olduğu bildirilmiştir. c) Kombine modifikasyonlar: Fiziksel ve kimyasal yolla modifiye edilen allerjen ekstraktlarının kombinasyonları olup, tirozine adsorbe edilmiş gluteralehit modifiye ekstraktlar ve alüminyum hidroksite adsorbe edilmiş formaldehit içeren allerjen ekstraktlarıdır. Çeşitli kimyasal ve/veya fiziksel olarak modifiye allerjen preparatları Avrupada sıklıkla kullanılmakla birlikte ABD'de sadece alumda presipite edilmiş aköz ekstraktlar ve alumda presipite edilmiş piridinli ekstraktlar kullanılmaktadır (9,22,29).

Birden fazla allerjene duyarlılık gösteren kişilerde İT'de kullanılması düşünülen farklı allerjenlerin birbiri ile karıştırılmaması önerilmektedir. Zira multipl allerjenlerle aşırı dilüsyon yapılması, tek tek allerjenlerin dozlarında azalmaya neden olur. Ayrıca her bir allerjenin antijenik gücü, dilüe edildiğinde çok daha hızlı olarak azalabilir ya da diğer bir allerjenle karıştırıldığında özellikle enzimatik aktiviteye sahip bazı allerjenler diğerlerinin parçalanmasına neden olarak yapısını değiştirebilir. Polen ya da mite antijen ekstraktları, mite, mold ya da cockroach antijeni ile karıştırılırsa parçalanabilir.

Koruyucu amaçla gliserolün konulması proteazlarla parçalanmayı kısmen önleyebilir. Miks bir allerjen ekstresinde her bir allerjenin rölatif miktarı gösterilmelidir. Birbiriyle çapraz reaksiyon verebilen ve ortak epitoplara sahip olan polenlerin tek tek ya da karışımlarının kullanılmasının pratik olarak sakıncası olmadığı düşünülmektedir. İT'de kullanılacak allerjen materyalinin, tedavi boyunca tek bir kaynaktan sağlanmasına, stabilitesine ve son kullanma tarihine dikkat edilmelidir.

Allerjen ekstraktları kullanılmak üzere hazırlandığında özellikle çok daha dilüe konsantrasyonlarda ise kısa sürede antijenik güçlerini kaybedebilirler. Bu nedenle %10 ile %50 konsantrasyonlarda %0.03 human albümin ya da gliserol gibi koruyucu maddelerin konulmasıyla bunun önüne geçilebilir. %50 gliserol en iyisidir ancak ağırlı enjeksiyona neden olması kullanımını sınırlar. Tüm dilüentler fenol gibi bir antibakteriyel madde içermelidir. Sıcak ortamlarda antijenik gücün kaybı daha da hızlı olmaktadır. Bundan dolayı allerjen ekstraktları o anda kullanılmayacak ise her zaman buzdolabında +4 °C'de saklanmalıdır (9,14,29).

Enjeksiyon şemaları

İT sırasında dozlar belli oranlarda örneğin her vizitte 2 katı dozda giderek arttırılır. Dozaj beklenen maksimum değere yaklaştıkça enjeksiyonların artış hızı genellikle yavaşlatılır. Doz artış hızı eğer allerjik semptomlar gelişir ise daha da yavaşlatılır veya doz değişikliğine gidilebilir. Eğer hastada konsantrasyon ve dozun azaltılmasına rağmen allerjik reaksiyonlar görülmeye devam eder ise İT kesilmelidir. Başlangıçtan idame doza ulaşılan kadar (doz artış dönemi) konvansiyonel şemalarda enjeksiyonlar haftada bir ya da iki kez, sonra 15 günde bir şekilde verilir. İdame doza ulaşıldıktan sonra enjeksiyonların arası klinik cevaba göre 1-4 haftaya kadar değişebilir. Doz artış dönemi 15-20 hafta sürebilen konvansiyonel şemalara karşın rush rejiminde 3-5 günde idame doza ulaşılması zaman kazanımı açısından önemli olabilir. Ancak yüksek oranda sistemik reaksiyonlar görülebileceğinden rush İT sadece hastane şartlarında ve tecrübeli allerji uzmanı tarafından uygulanmalıdır. Venom İT'de daha sık kullanılmaktadır. Clustered İT'de ise, haftalık intervallerle 30 dk ara ile 2 ile 4 enjeksiyonun verilmesi mümkündür. Konvansiyonel İT'ye göre yan etki riski biraz daha fazla olmakla birlikte

idame doza ulaşmak için geçen zamanın daha kısa olması avantajıdır (21,29).

Optimal idame doz

İT'nin klinik etkinliği allerjen dozlarıyla ilişkilidir. Düşük doz İT'nin genellikle etkili olmadığı, çok yüksek allerjen dozlarının ise sıklıkla sistemik reaksiyonlara neden olabildiği bildirilmektedir. Orta dozlarda tedavi ile klinik yarar bakımından etki daha yavaş başlayarak daha seyrek yan etkilerle maksimal etkinlik tedaviden 2-3 yıl sonra elde edilebilmektedir. Bu nedenle biyolojik ünite olarak ya da major allerjen içeriğinin şişe etiketi üzerinde belirtildiği allerjen ekstralarının kullanılması önerilmektedir. Optimal doz, istenmeyen yan etkilere neden olmaksızın, birçok hastada klinik olarak önemli etkinlik oluşturan maksimum allerjen dozu olarak tanımlanmaktadır ve tüm hastalar için hedeflenen idame doz olmalıdır. Major allerjenlerin miktarı etkili İT için gerekli allerjen dozlarının belirlenmesinde kullanılabilir. Ragweed, çayır poleni, mite, kedi ve venom allerjenleri ile yapılan İT çalışmalarında her bir enjeksiyonda 5-20 mikrogram major allerjenin idame dozunun, semptom skorlarında ve ilaç ihtiyacında önemli düzelme sağladığı bildirilmektedir. Ancak bazı hastalarda sistemik yan etkiler nedeniyle doz ayarlamaları gerekli olabilir (9,10,29).

Yeterli tedavi süresi

İT'nin etkinliği tedavi süresi ile ilişkili olmakla birlikte, tedavinin birinci yılından sonra görülebilmektedir. İT'den beklenen yarar genellikle ilk 6 ay ile 1 yılda ortaya çıkmaya başlar ve genellikle 3 yılda maksimuma ulaşır. Tedaviye ne kadar süre devam edileceği konusunda görüşbirliği yoktur. Başarılı bir İT programının 5 yıl sonra kesilebileceği önerilmektedir (21,22).

İnhalan allerjenlerle yapılan İT'nin takibinde, klinik etkinlik esas olarak semptomlarda ve ilaç kullanımı ya da ihtiyacındaki azalma ile değerlendirilmektedir. İn vivo yada invitro testlerin etkinliğinin değerlendirilmesinde yararlı olmadığı düşünülmektedir (9,14).

İT'de risk faktörleri; doz hataları, astım semptomlarının olması ve ciddi astımlı hastaların tedaviye alınması, aşırı duyarlı hasta (deri testleri ve/veya spesifik IgE ölçümleri ile), beta blokerlerin

kullanılması, yeni bir şişeden enjeksiyon yapılması, semptomlarda artışın olduğu dönemlerde enjeksiyonların uygulanması örneğin polen mevsimi sırasında tedaviye başlanması ya da doz artışları yapılması, olarak sıralanabilir. Ayrıca 5 yaşın altındaki çocuklarda ve anafilaksi tedavisini güçleştirebilecek bazı hastalıklarda (semptomatik koroner kalb hastalıkları ve ciddi hipertansiyon) sistemik reaksiyonların görülme riski daha fazladır (9,10,29).

Allerjen İT sırasında lokal ve sistemik reaksiyonlar görülebilir. Lokal reaksiyonlar enjeksiyon yerinde ortaya çıkar. Enjeksiyon sonrası 20-30 dk içinde veya daha sonra gelişebilir. Bu nedenle böyle reaksiyonlar görüldüğünde allerjen dozunda ayarlamalar gerekli olabilir. Alüminyuma adsorbe edilmiş ekstralarda enjeksiyon yerinde subkutan nodüller daha fazla görülmektedir. Normalde kaybolmakla birlikte uzun süre kalabilirler ve İT dozunda ayarlama yapılması gerekmez. Bu nodüllerin geliştiği ve sebat ettiği hastalarda alüminyum-suz preparatlar kullanılmalıdır. Sistemik reaksiyonlar enjeksiyon yerinden uzakta ortaya çıkan jeneralize bulgu ve/veya semptomlarla karakterize olan reaksiyonlardır. Genellikle enjeksiyondan sonra birkaç dakika içinde ve nadiren de 30 dk sonra başlar. Orta derecede rinit ve astım gibi fokal semptomlar, ürtiker, boğazda kaşıntı, anjioödem gibi daha yaygın allerjik reaksiyonlar ve anafilaktik şoka kadar giden multipl sistemik semptomlar olabilir. Sistemik reaksiyon görüldüğünde hastanın İT programı yeniden değerlendirilmelidir. Astım sistemik reaksiyonlar açısından önemli bir risk faktörüdür. Astımı kontrol altında olmayan ve FEV1'i %70'in altında olan hastalarda çok daha ağır bronkospazm gelişmesi riski vardır. İT'ye bağlı ölüm olgularının birçoğunun astımlı hastalar olduğu ve hemen hemen tüm vakalarda reaksiyonların enjeksiyondan sonraki 20 dk içinde başladığı bildirilmektedir. Geç lokal reaksiyonların sistemik reaksiyon açısından önemli olmadığı düşünülmektedir. İT şeması hızlandıkça ve çok duyarlı hastalarda yüksek doz rejimleri kullanıldıkça sistemik reaksiyonda artış ortaya çıkmaktadır. Potent ve standart inhalan allerjenler ve venomla rush İT sırasında özellikle doz artış döneminde sistemik reaksiyonların görülme riski daha fazladır. Yanlış enjeksiyon tekniği ve hatalı doz gibi başka faktörler de sistemik bir reaksiyon olasılığını arttırabilir. Antihistaminlerle pre-

medikasyonun sistemik yan etki prevalansını azalttığı gösterilmesine karşın, olası sistemik reaksiyonları maskeleyebilme gibi sakıncaları nedeniyle H1 antihistaminler, H1+H2 kombinasyonu, oral steroidler, teofilin vs ile premedikasyon önerilmemektedir. Amerikan Allerji Akademisi İT için 20 dk bekleme periyodunun yeterli olduğunu, Avrupa Allerji Akademisi ise 30 dk olarak bildirmiştir. Yüksek riskli durumlarda ise daha uzun bekleme dönemi gerekmektedir (9,22,30).

Klasik subkutan yolla verilen İT protokollerinde sözü edilen lokal ve sistemik yan etkiler ve fatal reaksiyon riskleri yanısıra başka sorunlar nedeniyle alternatif uygulama yöntemleri arayışına gidilmiş ve lokal yolla verilen oral, lokal nazal, lokal bronşiyal ve sublingual İT modelleri geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin evde hasta tarafından uygulanabilmesi nedeniyle tedaviye daha iyi uyum sağladığı, kısmen daha ucuz ve emin olduğu, daha az zaman ve iş gücü kaybına yol açtığı düşünülmektedir. Ancak klinik etkinlik ile ilgili kuşku olup, daha geniş ve uzun süreli çift-kör plasebo-kontrollü çalışmaların yapılması gerektiği bildirilmektedir (31).

Son yıllarda temel immünoloji ve biyoteknolojideki gelişmeler yeni, daha güvenilir ve sonuçta daha etkili olan ve immün cevabı değiştirebilecek İT yöntemlerini gündeme getirmiştir. Bu yeni immünoterapi modelleri arasında; rekombinant yolla elde edilen immün dominant T hücre epitoplarnı içeren sentetik allerjen kaynaklı peptidler ile T hücrelerinde anergi yani cevapsızlık oluşturulması, major allerjenlerin nonanafilaktik IgE'yi bağlayan haptenleri ile efektör hücrelerin passif yolla doyurulması ve aynı IgE-epitoplarna karşı blokan antikor yapımının indüklenmesi, allerjenleri kodlayan plazmid DNA immünizasyonu ile allerjen spesifik T hücrelerinde sitokin profilinin değiştirilebilmesi, allerjen spesifik IgG antikorlarının rekombinant F(ab')₂ fragmanlarının IgE'nin passif olarak bloke edilmesinde kullanılması, rekombinant insan anti-IgE monoklonal antikorları ya da IgE-mimotoplarnı kullanarak IgE'nin bağlandığı FcεRI reseptörlerine karşı otoantikorların yapımı amaçlanmaktadır (9,32). Yeni çalışmalarda, nonanafilaktik rekombinant insan anti-IgE monoklonal antikorları (E₂₅) kullanılarak allerjik rinit ve astımlı hastalarda olumlu sonuçlar alındığı bildirilmektedir (33).

Sonuç olarak, allerjen İT 80 yıldan uzun süredir allerjik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Yeterli dozlarda uygulandığında allerjik rinit ve astımda klinik etkinliği doğrulanmıştır. Son çalışmalarda ise antiinflamatuvar bir immün cevap sağladığı gösterilmiş ve yeterli süre uygulanan İT kesildikten sonra bile yararlı etkinin bir süre devam ettiği gözlenmiştir (34). İmmünolojik bir tedavi yöntemi olan İT'nin esas amacı; kısa dönemde semptomları başlatan allerjene duyarlılığı ve sonuçta inflamatuvar cevabı azaltmak, uzun vadede ise persistan hastalığın ve yeni duyarlılıkların gelişimini önlemek, ayrıca ilaçlara olan gereksinimi en aza indirmektir. Günümüzde araştırmaların yoğunlaştığı yeni İT modellerinin gelecekte yaygın klinik kullanıma girmesi ile bu tedavi yönteminin hasta için daha güvenilir ve etkili olması sağlandığında İT'ye kuşku ile bakılmasının da önüne geçilebilecektir.—

KAYNAKLAR

1. Malling HJ. Immunotherapy in Europe. Clin Exp Allergy 1994; 24: 515-21.
2. 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.
3. Frew AJ. Conventional and alternative allergen immunotherapy: do they work? Are they safe? Clin Exp Allergy 1994; 24: 416-22.
4. Norman PS. Immunotherapy: Past and present. J Allergy Clin Immunol 1998; 102:1-10.
5. Krug N, Frew AJ. The Th2 cell in asthma: Initial expectations yet to realised. Clin Exp Allergy 1997; 27:142-50.
6. Till S. Immunotherapy: readdressing the balance between TH2 and TH1 cells. Clin Exp Allergy 1997; 27: 981-5.
7. Lord CJM, Lamb JR. TH2 cells in allergic inflammation: a target of immunotherapy. Clin Exp Allergy 1996; 26: 756-65.
8. Jacobsen L, Dreborg S, Møller C, et al. Immunotherapy as a preventive treatment. (Abstract). J Allergy Clin Immunol 1996; 97:232.
9. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Allergy 1998; 53 (suppl.): 1-42.
10. Malling HJ, Weeke B. Immunotherapy EAACI Position Paper. Allergy 1993; 48 (suppl.14): 9-35.
11. Bousquet J, Des Roches A, Paradis L, Knani J, Dhivert H & Michel FB. Indications for specific immunotherapy. In: Allergy and Allergic Diseases. Kay AB(ed.) Blackwell Science, Oxford, 1997: 1234-42.
12. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. WHO/NHLBI Workshop Report. In: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, Publication No. 95-3659, 1995.

13. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis. *Allergy* 1994; 49 (suppl.19): 1-33.
14. Practice Parameters for Allergen Immunotherapy. Position Statement. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI) and American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI). *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1-11.
15. Müller U, Mosbech H. Immunotherapy with Hymenoptera venoms. EAACI Position Paper. *Allergy* 1993; 48 (suppl.) 37-46.
16. Ricci M, Rossi O, Bertoni M, Matucci A. The importance of Th2-like cells in the pathogenesis of airway allergic inflammation. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 360-9.
17. Barnes PJ. Pathophysiology of allergic inflammation. In: *Allergy Principles & Practice*. Middleton EJr, Ellis EF, Yunginger JW, Reed CE, Adkinson NF, Busse WW eds. Mosby, St. Louis, 1998: 356-65.
18. van Cauwenberge P, Watelet JB, Verhoye C, et al. The clinical expression of allergy in the nose. *Allergy* 1999; 54: 93-102.
19. Smith W, Sly PD. Immunotherapy-anergy, deviation or suppression. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 911-6.
20. Durham SR, Till SJ. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 157-64.
21. Creticos PS. Immunotherapy. In: *Allergy*. Kaplan AP ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 1997: 726-39.
22. Nelson HS. Immunotherapy for inhalant allergens. In: *Allergy Principles & Practice*. Middleton EJr, Ellis EF, Yunginger JW, Reed CE, Adkinson NF, Busse WW eds. Mosby, St. Louis, 1998: 1050-62.
23. McHugh S. Immunological responses to immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1101-4.
24. Mavroleon G. Restoration of cytokine imbalance by immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 917-20.
25. Akdiş CA, Akdiş M, Blesken T, et al. Epitope-specific T cell tolerance to phospholipase A2 in bee venom immunotherapy and recovery by IL-2 and IL-15 invitro. *J Clin Invest* 1996; 98: 1676-83.
26. McHugh SM. To be or not to be? T cell responses to bee venom PLA2 in relation to anaphylaxis and immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 986-90.
27. Mosbech H. Hymenoptera immunotherapy. *Allergy* 1997; 52: 1-3.
28. Smith DL, deShazo R. Allergic and other reactions to insects. In: *Clinical Immunology Principles and Practice*. Rich RR, Fleisher TA, Schwartz BD, Shearer WT, Strober W (eds.). Mosby, St. Louis, 1996: 877-88.
29. Malling HJ. Practical Immunotherapy. In: *Allergy and Allergic Diseases*. Kay AB ed. Blackwell Science, Oxford, 1997: 1243-57.
30. Stewart GE, Lockey RF. Systemic reactions from allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 567-78.
31. Wheeler AW, Drachenberg K-J. New routes and formulations for allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 1997; 52: 602-12.
32. Platts-Mills TAE. Future directions for allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 335-43.
33. Patalano F. Injection of anti-IgE antibodies will suppress IgE and allergic symptoms. *Allergy* 1999; 54: 103-10.
34. Des Roches A, Paradis L, Knani J, et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996; 51: 430-4.