

Allergen Spesifik İmmunoterapi Ağaç Polenine Karşı Astımı Olan Hastaların Alt Solunum Yollarında Erken ve Geç Faz Reaksiyonları Baskılar: Çift-Kör Plasebo Kontrollü Bir Çalışma

ALLERGEN SPECIFIC IMMUNOTHERAPY ATTENUATES EARLY AND LATE PHASE REACTIONS IN LOWER AIRWAYS OF BIRCH POLLEN ASTHMATIC PATIENTS: A DOUBLE BLIND PLACEBO-CONTROLLED STUDY

M. B. ARVIDSSON,^a O. LÖWHAGEN,^a S. RAK^a

^aAsthma and Allergy Research Group, Department of Respiratory Medicine and Allergology, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, SWEDEN

© Arvidsson MB, Löwhagen O, Rak S.. Allergen Specific Immunotherapy Attenuates Early and Late Phase Reactions in Lower Airways of Birch Pollen Asthmatic Patients: A Double Blind Placebo-Controlled Study. *Allergy* 2004; 59(1):74-80.

Özet

Amaç: Allerjene spesifik immunoterapinin (SIT) erken ve geç faz astmatik reaksiyonlar üzerine etkisi konusunda az sayıda plasebo kontrollü çalışma bulunmaktadır. Bu plasebo kontrollü çalışmada, standardize ağaç polen ekstresi ile 1 yıllık SIT'in erişkin astmatik hastalarda erken ve geç faz astmatik reaksiyonlar üzerine etkisini araştırdık.

Yöntemler: Çalışmaya, öyküsünde ağaç poleni ile indüklenen üst ve alt solunum yollarına ait mevsimsel semptomlar bulunan, prick testi ve ağaç polen ekstresine karşı in vitro spesifik immunoglobulin E pozitif olan 19 hasta dahil edildi. Allerjen ve metakolin bronşial karşılaştırma (challenge) testi gerçekleştirildi ve 1 yıllık tedavinin öncesinde ve sonrasında serumda total eozinofil sayısı ve eozinofil katyonik protein (ECP) analizi için kan örnekleri alındı.

Sonuçlar: Erken faz astmatik reaksiyon tüm hastalarda; hem erken hem geç faz astmatik reaksiyon ise 19 hastanın 16'sında gelişti. 1 yıllık immunoterapinin ardından immunoterapi grubunda erken faz astmatik reaksiyonu uyurabilmek için allerjen dozunda belirgin bir artışa ihtiyaç duyuldu ($p < 0.01$). Gruplar arasındaki fark belirgindi ($p < 0.01$). Aynı zamanda, geç faz astmatik reaksiyonun boyutu da SIT grubunda plasebo verilen gruba kıyasla daha azdı ($p < 0.01$). Allerjenle karşılaştırmadan 24 saat sonra plasebo grubunda metakolin duyarlılığı, total eozinofil sayısı ve ECP belirgin şekilde artarken SIT grubunda değişiklik olmamıştır (sırasıyla $p < 0.02$, $p < 0.05$ ve $p < 0.05$).

Tartışma: Standardize ağaç poleni ekstresi ile allerjen SIT polen alerjisi bulunan hastalarda bronşial karşılaştırmadan sonra erken ve geç faz reaksiyonları belirgin şekilde azaltmıştır; bu durum tedavinin anti-inflamatuvar etkisini doğrulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Allerjen spesifik immunoterapi, ağaç-polen alerjisi, erken astmatik reaksiyon, geç astmatik reaksiyon, plasebo kontrollü çalışma

Türkiye Klinikleri J Allergy-Asthma 2004, 6:1-8

Abstract

Background: Few placebo-controlled studies have examined the effect of allergen specific immunotherapy (SIT) on early and late phase asthmatic reactions. In this placebo-controlled study we have investigated the effect of 1 year of SIT with standardized birch pollen extract on early and late phase asthmatic reactions in adult asthmatic patients.

Methods: Nineteen patients with a history of birch-pollen-induced seasonal symptoms from upper and lower airways, positive skin prick test and in vitro specific immunoglobulin E to birch pollen extract were included. Allergen and methacholine bronchial challenge were performed and blood samples obtained for analyses of total eosinophil count and eosinophil cationic protein (ECP) in serum before and after 1 year of immunotherapy treatment.

Results: All patients developed early and 16 of 19 both early and late phase asthmatic reactions. A significant increase in allergen dose was required to evoke asthmatic reactions in the immunotherapy group ($P > 0.01$) after 1 year of treatment. The difference between the groups was significant ($P < 0.01$). Also the size of late asthmatic reaction was significantly reduced in the SIT group compared with placebo treated patients ($P < 0.01$). Twenty-four hours after allergen challenge methacholine sensitivity number of total eosinophils and ECP increased significantly in the placebo ($P < 0.02$, $P < 0.05$ and $P < 0.05$ respectively), but not in the SIT group.

Conclusion: Allergen SIT with standardized birch pollen extract decreased early and late asthmatic responses following bronchial challenge in pollen allergic patients, thus confirming anti-inflammatory effect of the treatment.

Key Words: Allergen specific immunotherapy, birch-pollen allergy, early asthmatic reaction, late asthmatic reaction, placebo-controlled study

Yazışma Adresi/Correspondence: M. B. ARVIDSSON
Asthma and Allergy Research Group,
Department of Respiratory Medicine and Allergology,
Sahlgrenska University Hospital,
S-413 45 Göteborg, SWEDEN

Alt solunum yoluna ait semptom öyküsü bulunan duyarlı bireylerin allerjenleri inhale etmesi sonucu, 10- 20 dakika içinde bronkokonstriksiyon

gelişir. Bu ani veya erken astmatik reaksiyon (EAR), genelde 1-2 saat içinde geriler. Aynı zamanda geç astmatik reaksiyon (LAR) veren bireylerde, akciğer fonksiyonundaki azalma 3-4 saat sonra tekrarlar ve bazen 24 saat veya daha uzun sürebilir. Geç faz reaksiyonlar burun ve deride de gözlenmiştir.

Hastalarda kronik alerjik hastalığa yakın benzerlik bulunması, LAR'ın inflamatuvar sürecin deneysel bir alerjik- astmatik modeli olarak kullanılmasına yol açmıştır. EAR sırasında histamin, prostaglandin D2 ve lökotrienler gibi mast hücre mediatörlerinin IgE aracılı salınımı bronkokonstriksiyona ve onu takiben vazodilatasyon, artmış vasküler permeabilite ve mukus hipersekresyonuna neden olur.

EAR sırasında salıverilen mediatörler ve sitokinler inflamatuvar hücreleri allerjenlerin giriş bölgesine doğru çeker.

Etkilenen dokuda allerjenle karşılaşmadan birkaç saat sonra hücrelerin birikmesi ve aktivasyonu geç faz reaksiyon için karakteristiktir. Eozinofil granulositler hücresele infiltrasyonda hakimdir ve bunların aktivasyonu bronşial yanıt artışı (BHR) ve hava yolu obstrüksiyonu ile sonuçlanan doku hasarına neden olduğu iddia edilen sekretuar proteinlerin üretimine ve salınımına neden olur. Geç yanıt ile artmış bronşial yanıt arasındaki ilişki birkaç çalışmada ortaya konulmuştur.

Allerjen spesifik immunoterapi (SIT) deride, burunda ve alt solunum yollarında geç faz reaksiyonu inhibe eder. SIT'in polen alerjisi bulunan erişkin bireylerde EAR ve LAR üzerine etkileri çok az araştırılmış olduğundan, deneysel allerjenle kar-

şılaştırma üzerine etkilerini incelemek üzere ağaç poleni ekstresi ile SIT konusunda plasebo kontrolü, çift kör bir çalışma gerçekleştirdik.

Yöntemler

Hastalar

Çalışmaya yedisi erkek, on ikisi kadın, yaş ortalaması 31 olan (19- 44 yaş) toplam 19 hastaya dahil edildi (Tablo 1). Tüm hastalarda ağaç poleni ile indüklenen üst ve alt solunum yolu semptomu öyküsü mevcuttu ve tümü önceki mevsimlerde kısa etkili β_2 agonist kullanmıştı. Çalışmaya alınan hastaların ağaç polen ekstresine karşı pozitif prick testi (Soluprick SQ 10 HEP *Betula verrucosa*; ALK-Abello, Horsholm, Denmark'a karşı en az 3 mm çapında reaksiyon) ve in vitro ağaç polenine karşı pozitif spesifik Ig E (Magic lite SQ *Betula verrucosa*; ALK-Abello) \geq klas 2. Metakolinle karşılaştırma testinde tüm hastalar polen mevsimi dışında PC20 \leq 8 mg /ml sınırdaki metakolin dozuna reaktif bulundu.

12 hastada ağaç poleni alerjisi öyküsüne ek olarak çim polenine duyarlılık da mevcuttu. Hastaların hiçbirinde perenial astım semptomları bulunmuyordu. On altı hasta hayvan tüyüne duyarlıydı, ancak hiçbirinin ev hayvanı yoktu ve çalışma sırasında herhangi bir hayvanla bilinçli olarak temasta bulunmamıştı. Hastaların tümünde ev tozu akarları ve küfe karşı SPT ve klinik öykü bulunmuyordu. Hiçbirine daha önce SIT veya topikal steroid tedavisi uygulanmamıştı.

Deri prick testi

Tüm hastalar sezon dışında ağaç poleni, timothy, köpek, kedi tüyü, *Dermatophagoides*

Tablo 1. Hastaların klinik verileri

	İmmunoterapi	Plasebo
Hasta sayısı	10	9
Cinsiyet (E/K)	4/6	3/6
Yaş (yıl) (ortalama ve aralık)	33 (23-45)	29 (19-45)
Spt (mm ²) (median ve aralık)	5.2 (4.5-7.5)	5.5 (4.5-6.5)
Spesifik ağaç IgE RAST klas (median ve aralık)	3 (2-4)	4 (3-5)
PC 20 mg/ml tedavi öncesi mevsim içinde (median ve aralık)	0.62 (0.07-13.5)	0.50 (0.12-2.0)
Tedavi öncesi mevsim dışında (median ve aralık)	3.30 (0.25-9.80)	0.60 (0.20-8.0)

SPT (skin prick test) IgE (immunglobulin E), RAST (radyoallergosorbent test)

pteronysinus ve *Cladosporium herbarum* içeren standart bir panel kullanılarak test edildi. Negatif kontrol olarak diluent ve pozitif kontrol olarak ise 10 mg/ml histamin klorid uygulandı.

Metakolin provokasyon testi

Metakolin klorid solusyonu bir Pari Inhalerboy nebulizatör (Paul Ritzau Pari Werk, Sternberg, Almanya) kullanılarak nebulize edildi (sürekli nebulizasyon şeklinde 0.8ml /dakika dozunda) ve 2 dakika süreyle tidal solunum ile inhale edildi. Metakolin 0.03 mg, doz ikiye katlanmak suretiyle 7 ml dozunda başlayıp maksimum konsantrasyon 16 mg/ml olacak şekilde inhale edildi. Her inhalasyondan 30 ve 90 dakika sonra 1. s'deki zorlu expiratuvar volüm (FEV1) ölçüldü. Provokasyon inhalasyonlar arasında 5 dakikalık aralar verilerek FEV1 değerinde % 20 veya daha fazla düşme gözlenene dek sürdürüldü. FEV1'de %20 oranında düşme oluşturan metakolin konsantrasyonu (PC20) bir log- doz yanıt eğrisi kullanılarak lineer interpolasyonla hesaplandı. Karşılaştırma'dan önceki 6 saat içinde inhale kısa etkili β_2 agonist kullanılması izin verilmedi. Hastaların hiçbirinde teofilinler, uzun etkili β_2 agonist veya steroid kullanılmadı.

Allerjenle bronşial provokasyon testi

Allerjenle bronşial provokasyon testi (ABPT) kontrollü tidal solunumla bir dozimetri kullanılarak (Spira Dosimeter; Spira Respiratory Care Center LTD, Hameenlinna, Finlandiya) uygulandı. Test için sıvı bir ağaç poleni ekstre solusyonu (Aquagen SQ *Betula verrucosa*; ALK- Abello) kullanıldı. 1000, 4000, 16000 ve 64000 standart kalite (SQ) allerjen birimi/ ml olmak üzere maksimum 4 konsantrasyon 13.75 SQ'dan başlayıp maksimum kümülatif doz 7026 SQ olacak şekilde uygulandı. Başlangıçta akciğer fonksiyonu testinden (FEV1) sonra hastaya seyrelti inhale ettirildi (4 solukta). FEV1 ölçüldü ve %100 FEV1 değeri olarak belirlendi. Her nebulize allerjen konsantrasyonundan sonra inhalasyonun 5. ve 10. dakikalarında iki FEV1 kaydı yapıldı ve her bir ölçüm zamanında en iyi değer kaydedildi. Provokasyona artan dozlar 15 dakikada bir uygulanmak suretiyle FEV1 değerinde \geq % 20 oranında bir düşme elde edilene dek devam edildi. Elde edilen sonuç FEV1 değerinde \geq % 20

oranında bir azalma oluşturan kümülatif allerjen dozu (PD20) olarak tanımlandı. FEV1 kayıtları FEV1 değerinde %20 oranında azalmanın saptandığı andan sonraki 20, 30, 40, 60. dakikalarda ve daha sonra saatte bir yapıldı. Hasta altı saat sonra klinikten ayrıldı, ancak evde bir el spirometresi ile (Vitalograph 2120, Vitalograph Ltd. Buckingham, İngiltere) saatte bir uyku zamanına kadar devam etti. Son FEV1 ölçümü ertesi sabah işlemden 24 saat sonra yapıldı. Geç faz reaksiyonu EAR zamandan sonraki 4-10 saat içinde FEV1'de \geq %15 oranında azalma olarak tanımlandı.

Eğri altındaki alan (AUC) daha önce tanımlanan karşılaştırma sonrası belli zamanlarda ölçülen FEV1 değerlerine dayanarak belirlenmiştir. İlk değerinde elde edildiği an AUC'nin başlangıcı olarak düşünülmüştür ve EAR'den sonraki en yüksek FEV1 değerinin elde edildiği an olarak tanımlanmıştır. Son değerinde elde edildiği an tüm hastalar bazal FEV1 değerine dönmese de 24 saat ile sabitlenmiştir. AUC LAR'ın bulunduğu aralığı kapsamıştır. LAR sırasında FEV1 %20'den fazla düşmüş ise hastaların kısa süreli β_2 agonist kullanımına izin verilmiştir β_2 agonistin AUC üzerine etkisi ilacın alımından sonraki beş saat boyunca yapılan FEV1 ölçümleri alınmayarak dengelenmiştir. Eğer FEV1 değeri %40'tan fazla azalmış ise hastalara LAR'ı ortadan kaldırmak üzere oral steroid almaları (Prednizolon 50mg; Pharmacia-Upjohn, Stockholm, İsveç) önerilmiştir.

Total Eozinofil ve Eozinofil Katyonik Protein

Total eozinofil sayısı Celldyn 4000 (Abbott Diagnostics, St Clara, CA) kullanılarak belirlendi.

Eozinofil katyonik protein (ECP) bir flooroimmunoassay yöntemi (Pharmacia ECP CAP Sistem FEIA, Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Sweden) üretici firmanın önerileri doğrultusunda kullanılarak ölçüldü.

Çalışma dizaynı

Deri prick testi, metakolinle karşılaştırma, allerjen bronşiyal karşılaştırma testi, total eozinofil sayımı ve ECP düzeyinin ölçümü SIT başlamadan önce mevsim dışında sonbaharda yapıldı. Hastalar daha sonra aktif ve plasebo grubuna randomize olarak dağıtıldı. Testler bir yıllık tedavinin sonunda

tekrarlandı. 1 yıllık SIT sonunda allerjenle karşılaşma öncesinde ve işlemi takiben 24 saat sonra kan örnekleri alındı ve metakolin testi tekrarlandı.

Tedavi

Çalışma çift kör plasebo kontrollüydü. Aktif tedavi verilen grupta yer alan hastalara (n=10) standardize ağaç poleni ekstresi (Alutard SQ *Betula verrucosa*; ALK-Abello); plasebo grubuna ise Alutard Diluent içeren histamin dihidroklorid verildi. Tedavi süreci daha önce açıklanmıştır.

İstatistik

Allerjen PD20 ve AUC bazale kıyasla logaritmik değişiklik *t*-testi kullanılarak analiz edildi. FEV1 değerindeki maksimum düşmeler, metakolin PC20, total eozinofil sayısı ve ECP düzeyleri gruplar içinde Wilcoxon rank sum test ve gruplar arasında ise Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edildi.

Allerjen PD20, AUC, FEV1 değerindeki maksimum azalma ve metakolin PC20 hesaplamaları SAS software (SAS Institute, Inc, Cary, NC) kullanılarak ve total eozinofil ve ECP sayımı Statview (SAS Institute, Inc) yapıldı.

$p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma Göteborg üniversitesi etik kurulu tarafından onaylandı. Hastalardan onay formu alındı.

Sonuçlar

Hastaların tümü (aktif n= 10, plasebo n= 9) çalışmayı tamamladı. Tedavinin başlamasından önce 19 hastada erken faz reaksiyon, 19 hastanın 16'sında hem erken hem geç faz astmatik yanıt gelişti. Plasebo grubundan bir hastada tedavinin başlamasından önce geç faz sırasında maksimum %13 oranında FEV1 azalması gözlemlendi, ancak LAR'ın istatistiksel analizine dahil edildi. Plasebo grubundan bir başka hasta hem tedaviden önce, hem de tedaviden sonra LAR'ı ortadan kaldırmak üzere oral steroid kullandı. Hasta her iki yılda 8. saatte (steroid alınmadan önce) elde edilen son FEV1 değeri alınarak AUC- analizinin istatistiksel hesaplamalarına dahil edildi. Bir yıllık tedavinin ardından tüm hastalar EAR istatistiksel hesaplamalarına ve tedaviden önce

LAR gelişen 16 hasta LAR'ın istatistiksel hesaplamalarına dahil edildi.

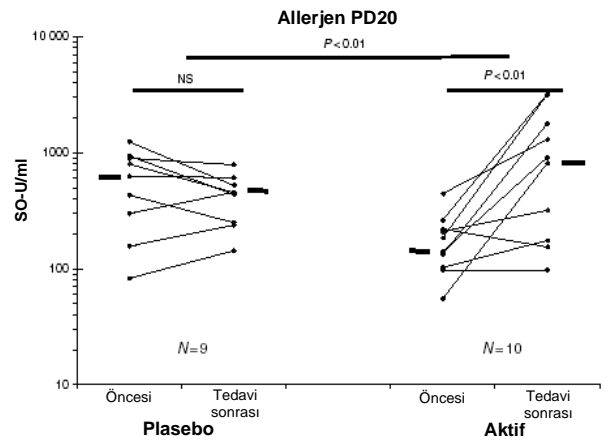
Allerjen bronşial provokasyon testi

Erken faz reaksiyon. Tedaviden sonra SIT grubunda PD20 değerlerinde belirgin artış ($p < 0.01$) gözlenirken, plasebo grubunda herhangi bir değişiklik gözlemlenmedi. Gruplar arasında 1 yıllık tedaviden sonra PD20 değerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark da ($p < 0.01$) saptandı (Şekil 1).

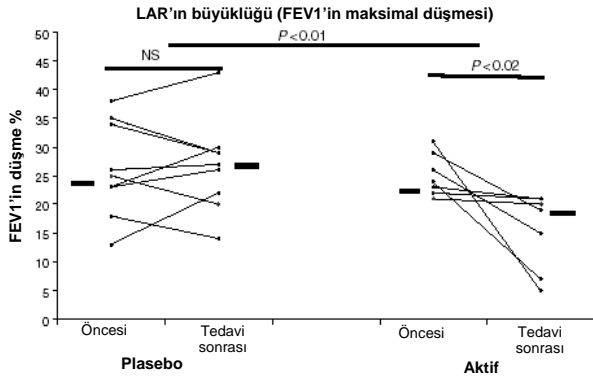
Geç faz reaksiyon. FEV1 değerindeki maksimal azalma anı her iki tedavi grubunda, tedavi öncesinde ve sonrasında PD20'nin elde edildiği andan yaklaşık 6 saat sonra birbirine yakındı.

Tedavi öncesi ve sonrasında SIT grubunda FEV1 değerindeki maksimal azalma oranları sırasıyla %24 (21-34) ve %19 (5-21) iken; bu oranlar plasebo grubunda sırasıyla %25 (13-38) ve %27 (14-43) idi. 1 yıllık tedavinin sonunda azalma SIT grubunda istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.02$) iken, plasebo grubunda anlamlı değildi. Tedavi grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p < 0.01$) saptandı (Şekil 2).

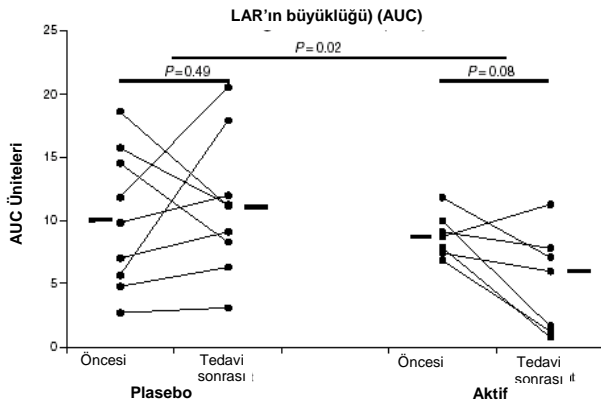
AUC değerlendirildiğinde 1 yıllık tedaviden sonra SIT grubunda AUC değerinde bir düşme eğilimi ($p = 0.08$) olduğu gözlemlendi. Plasebo grubunda AUC değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik ($p = 0.49$) bulunmadı. Öte yandan, 1 yıllık tedavi sonrasında her iki grup arasında tedavinin



Şekil 1. 1 yıllık spesifik immunoterapiden önce ve sonra plasebo ve aktif grupta alerjen PD20.



Şekil 2. 1 yıllık spesifik immunoterapiden önce ve sonra plasebo (n=9) ve aktif (n=7) grupta birinci saniyede zorlu ekspiratuar volüm düzeyinde maksimal düşme yüzdesi olarak tanımlanan geç astmatik reaksiyonun büyüklüğü



Şekil 3. 1 yıllık spesifik immunoterapiden önce ve sonra plasebo (n=9) ve aktif (n=7) grupta eğri altında kalan alan olarak tanımlanan geç astmatik reaksiyonun büyüklüğü

etkisi kıyaslandığında AUC değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik (p=0.02) gözlemlendi (Şekil 3).

Metakolin testi

PC20 değerleri tedaviden ve allerjenle karşılaştırmadan önce her iki tedavi grubunda kıyaslanabilir düzeydeydi. Allerjenle karşılaştırmadan önce ve sonra metakolin PC20 değerleri kıyaslandığında, LAR'ı takiben plasebo grubunda metakolin duyarlılığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış (p<0.02) gözlemlenirken, SIT grubunda bir değişiklik olmamıştır. Öte yandan, tedavi grupları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır (Şekil 4).

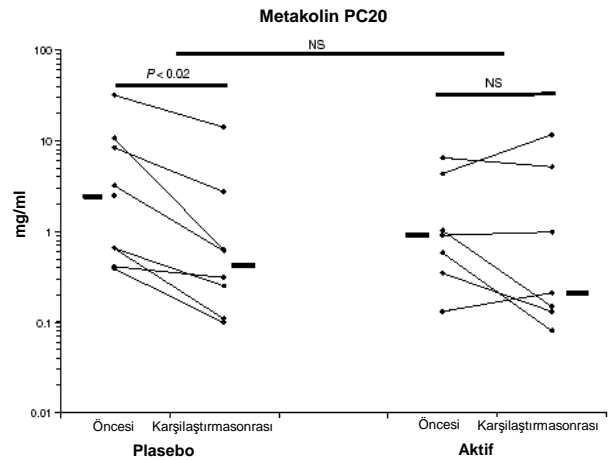
Total eozinofil sayısı ve ECP

Bir yıllık tedavinin ardından allerjenle karşılaştırmadan sonra plasebo grubunda total eozinofil sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir artış (p<0.05) saptanırken, SIT grubunda bu artış gözlemlenmemiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark da saptanmıştır (p<0.005). Karşılaştırma öncesinde gruplar arasında bazal değerlerde gözlenen fark anlamlı değildi (p=0.22).

Bir yıllık tedaviden sonra plasebo grubunda serum ECP düzeylerinde anlamlı bir artış (p<0.05) olduğu da görüldü, ancak bu değişiklik SIT grubunda gözlemlenmedi (p=0.53). Öte yandan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmadı (Tablo 2).

Tartışma

SIT'in LAR'ların sıklığı ve şiddetindeki değişiklikler üzerine etkilerinin değerlendirildiği az sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların biri dışında tamamı çocuklarda gerçekleştirilmiş ve yine biri dışında tüm kontrolsüz çalışmalarda hastaların ev tozu akarı veya *Alternaria alternata*'ya alerjisi mevcuttu. Immunoterapinin EAR üzerine etkisi değişti. Warner çocuklarda yapılmış plasebo kontrollü bir çalışmada, tirozin adsorbe ev tozu akarı ekstresi ile SIT'in EAR sıklığı üzerine sınırlı etkisinin olduğu ve EAR oluşturmak üzere gereksi-



Şekil 4. 1 yıllık spesifik immunoterapiden önce ve sonra plasebo (n=9) ve aktif (n=7) grupta allerjenle karşılaştırma öncesi ve sonrasında metakolin PC 20.

Tablo 2. 1 yıllık tedaviden önce ve 24 saat sonra serumda eosinofil sayısı ve eosinofil katyonik protein (ECP) düzeyleri. Karşılaştırmadan sonra plasebo grubunda hem eosinofil sayısı hem de ECP düzeyi belirgin olarak artmıştır. * ($p<0.05$). aynı zamanda plasebo ve SIT verilen hastalarda saptanan eosinofil sayıları arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.005$).

	Plasebo		Aktif	
	Karşılaştırmadan önce	Karşılaştırmadan sonra	Karşılaştırmadan önce	Karşılaştırmadan sonra
Eosinofil sayısı $10^9/l$ (median ve aralık)	0.21 (0.06-0.59)	0.32* (0.13-0.62)	0.35 (0.13-0.72)	0.34 (0.16-0.40)
ECP $\mu g/l$ (median ve aralık)	13 (6-31)	16* (11-35)	10 (4-42)	21 (8-29)

nim duyulan allerjen dozunun tedavi grupları arasında farklılık göstermediği ortaya konulmuştur. Öte yandan, SIT LAR sıklığını azaltmada etkili bulunmuştur. Tedavinin başlamasından önce SIT grubundan 27 hastanın 22'sinde ve plasebo grubundan 24 hastanın 15'inde allerjenle karşılaştırmadan sonra LAR gelişti. 1 yıllık tedaviden sonra SIT grubundan 22 hastanın 10'unda LAR ortadan kalkarken, plasebo grubunda 15 hastanın yalnız birinde LAR kayboldu. Hastalık şiddeti değerlendirildiğinde, LAR'ın ortadan kalktığı hastaların astmatik semptomlarda en fazla gerilemesi olan hastalar olduğu görüldü. Bir başka plasebo kontrollü ev tozu akarı çalışmasında, allerjenle indüklenen EAR ve allerjen provokasyonunu takiben LAR gelişen 18 astmatik çocuk incelenmiştir. Bir yıllık SIT'in ardından tedavi verilen hastalarda EAR ve LAR'da belirgin azalma saptandı. Metzger, *Alternia* allerjisi bulunan ve SIT uygulanan hastalarda, PD20 değerinde artış ve LAR şiddetinde azalma olduğunu bildirmişlerdir, ancak çalışma plasebo kontrollü değildi. Van Bever çim poleni allerjisi bulunan 21 çocukta plasebo kontrollü olmayan bir çalışma gerçekleştirmiştir. Tedavi verilen çocuklar ve kontrol grubundaki çocuklar arasında EAR bakımından anlamlı fark yoktu, öte yandan SIT verilen 12 çocuktan hiçbirinde LAR gelişmezken, kontrol grubundaki 9 çocuktan beşinde LAR gözlemlendi. Tedavinin başlamasından önce SIT grubunda EAR ve LAR gelişimi gözlenmedi. SIT'ı polen allerjisi bulunan erişkin hastalarda erken ve LAR üzerine etkisi konusunda daha önce çalışılmamıştır.

Allerjenle karşılaştırma çalışmalarında, astmatik popülasyonda LAR gelişimi konusundaki

veriler değişkendir. Herxheimer ev tozu akarı ile karşılaştırılan hastaların %53'ünde ve farklı polenlerle karşılaştırılan hastaların %50'sinde LAR geliştiğini bildirmiştir. Booij- Noord ev tozu akarına allerjisi bulunan astmatik hastaların %47'sinde ve Robertson ise yabancı ot allerjisi olan hastaların %53'ünde LAR saptamıştır. Çocuklarda bildirilen LAR prevalansları daha yüksektir. Warner ev tozu akarı ile karşılaştırılan çocukların %73'ünde ve Price ise ev tozu akarı ve çim poleni ile karşılaştırılan çocukların sırasıyla % 72 ve %65'inde LAR geliştiğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda allerjen provokasyonunu takiben LAR sıklığı beklenmedik şekilde yüksekti. Hafif mevsimsel astmatik semptomlara rağmen hastaların çoğunluğunda (19 hastanın 16'sı) polen mevsimi dışında ağaç poleni ile karşılaştırıldığında geç astmatik reaksiyon gelişti. Yüksek LAR sıklığının mevsim dışında hastalara verilen allerjen dozunun nisbeten yüksek olmasından kaynaklandığı öne sürülebilir. Deneyimlerimize dayanarak (Arvidsson MB, Lövhagen O, Rak S, yayıma hazırlanmakta), kedi tüyü gibi perennial allerjisi bulunan hastalarda LAR sıklığı çok daha azdır (yaklaşık %50). Bunun nedeni açık değildir. Perennial allerjisi bulunan bu astmatiklerin aksine, polen astması bulunanlar kısıtlı bir zaman aralığında allerjene maruz kalmaktadır. Kedi allerjisi bulunanların sürekli az miktarda allerjene maruz kalıyor olması allerjenle karşılaştırmada LAR gelişimini önleyecek oranda tolerans geliştiriyor olabilir.

Genelde, erken ve geç faz reaksiyonların incelendiği çalışmalarda, tedavinin allerjenle karşılaştırma üzerine etkilerini değerlendirmenin iki yolu

vardır. Bunlardan biri, tedaviden önce ve yine tedaviden sonra FEV1 değerinde %20 oranında azalma oluşturan aynı dozun uygulanmasıdır, burada FEV1 değerinde daha az bir düşme olması ve bu nedenle başarılı bir tedaviden sonra tanım olarak ani yanıt (%20 oranında düşme) gözlenmemesi riski göze alınmaktadır. Bu LAR'ın şiddetini de etkileyecektir. Diğer bir yol ise, tedaviden sonra EAR elde edilene dek daha fazla miktarda allerjen verilmesidir. Biz 1 yıllık tedaviden sonra antijen dozunu arttırmayı uygun gördük, çünkü SIT grubunun tedavi öncesine kıyasla EAR gelişimi için daha fazla miktarda allerjene gereksinim duymasını bekliyorduk. Buna rağmen 1 yıl sonra yeniden karşılaşma sırasında SIT hastaları plasebo grubuna kıyasla daha hafif şiddette geç reaksiyon geliştirdi.

LAR şiddeti, çeşitli şekillerde değerlendirilebilir. Çalışmaların çoğunda, geç faz reaksiyonun tanımlanması için FEV1 değerindeki maksimal azalma kullanılmaktadır. Eğri altında kalan alan geç faz reaksiyonu sırasında akciğer fonksiyonundaki değişikliklerinin görüldüğü dönemi de kapsadığından daha iyi bir yöntem gibi görünmektedir.

Allerjenle karşılaşma sonrasında LAR'ı takiben artan nonspesifik BHR birkaç çalışmada gösterilmiştir. SIT'ı takiben BHR'deki azalma daha önce hem mevsimsel hem de perennial çalışmalarda gösterilmiştir, ancak deneysel allerjenle karşılaştırma yöntemi ile çalışılmamıştır. Çalışmamızda, 1 yıllık tedaviden sonra LAR'ı takiben nonspesifik BHR plasebo grubunda artmıştır, ancak SIT grubunda bu artış gözlenmemiştir. Öte yandan, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu durum her iki grupta yer alan hasta sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir. Bir başka neden ise tedavi süresinin BHR gelişimi için çok kısa olması olabilir, çünkü bu azalma daha geç oluşabilir.

Kan eozinofil sayısı ve ECP düzeyindeki artış astmatik hastalarda bronşial karşılaştırma sonrası gösterilmiştir.

Daha önce hiçbir çalışmada SIT'ın serum total eozinofil sayısı ve ECP düzeyinde geç faz astmatik reaksiyonla indüklenen değişiklikler üzerine etkisi

incelenmemiştir. Bulgularımız, LAR'da hücrel değişiklikler açısından bakıldığında SIT'ın antiinflamatuvar etkisini desteklemiştir.

Standart ağaç poleni ekstresi ile spesifik immunoterapinin allerjene karşı toleransı belirgin şekilde arttırdığı ve ağaç poleni alerjisi bulunan hastalarda allerjenle karşılaştırma sonrasında LAR'ı belirgin olarak baskıladığı sonucuna vardık. Aynı zamanda, allerjenle karşılaştırma ile indüklenen ve eozinofil sayısı ve aktivasyonunda azalma ve metakoline karşı nonspesifik reaktivitede azalma şeklinde değerlendirilen inflamasyonun ekspresyonunu baskılamaktadır.

KAYNAKLAR

1. O'Byrne P, Dolovich J, Hargreave F. Late asthmatic responses. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:740-51.
2. Naclerio RM, Proud D, Togias AG, Adkinson NF, Meyers DA, Kagey-Sobotka A et al. Inflammatory mediators in late antigen-induced rhinitis. *N Engl J Med* 1985;313:65-70.
3. Solley GO, Gleich GJ, Jordan RE, Schroeter AL. The late phase of the immediate wheal and flare skin reaction: its dependence upon IgE antibodies. *J Clin Invest* 1976;58:408-20.
4. Pearlman D. Pathophysiology of the inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:132-7.
5. Durham SR, Carroll M, Walsh GM, Kay AB. Leukocyte activation in allergen-induced late-phase asthmatic reactions. *N Engl J Med* 1984;311:1398-401.
6. De Monchy JGR, Kauffman HF, Venge P, Koeter GH, Jansen HM, Sluiter HJ et al. Bronchoalveolar eosinophilia during allergen-induced late asthmatic reactions. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:373-6.
7. Cockcroft DW, Ruffin RE, Dolovich J, Hargreave FE. Allergen induced increase in non-allergic bronchial reactivity. *Clin Allergy* 1977;7:503-13.
8. Cartier A, Thomson NC, Frith PA, Roberts R, Hargreave FE. Allergen induced increase in bronchial responsiveness to histamine: relationship to the late asthmatic response and change in airway caliber. *J Allergy Clin Immunol* 1982;70:170-7.
9. Fling JA, Ruff ME, Parker WA, Whisman BA, Martin ME, Moss RB et al. Suppression of the late cutaneous response by immunotherapy. *J Allergy Clin Immunology* 1989;83:101-9.
10. Durham S, Sun Ying, Varney V, Jacobson M, Sudderick R, Mackay I et al. 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- γ . *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1356-65.
11. Warner JO, Soothill JF, Price JF, Hey EN. Controlled trial of hyposensitisation to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with asthma. *Lancet* 1978;2:912-5.

12. Metzger WJ, Hunninghake GW, Richerson HB. Late asthmatic responses: inquiry into mechanisms and significance. *Clin Rev Allergy* 1985;3:145–65.
13. van Bever HP, Bosmans J, De Clerck LS, Stevens WJ. Modification of the late asthmatic reaction by hyposensitization in asthmatic children allergic to house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) or grass pollen. *Allergy* 1988;43:378–85.
14. van Bever HP, Stevens WJ. Suppression of the late asthmatic reaction by hyposensitization in asthmatic children allergic to house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*). *Clin Exp Allergy* 1989;19:399–404.
15. van Bever HP, Stevens WJ. Effect of hyposensitization upon immediate and late asthmatic reaction and upon histamin reactivity in patients allergic to house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*). *Eur Respir J* 1992;5:318–22.
16. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PhH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur Respir J* 1993;16(Suppl.6):53–83.
17. Strand V, Rak S, Svartengren M, Bylin G. Nitrogen dioxide exposure enhances asthmatic reaction to inhaled allergen in subject with asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1997;155:881–7.
18. Arvidsson MB, Lowhagen O, Rak S. Effect of a two-year placebo controlled immunotherapy on airway symptoms and medication in patients with birch pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:777–83.
19. Herxheimer H. The late bronchial reaction in induced asthma. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1952;3:323–8.
20. Booij-Noord H, de Vries K, Sluiter HJ, Orie NGM. Late bronchial obstructive reaction to experimental inhalation of house dust extract. *Clinical Allergy* 1972;2:43–61.
21. Robertson D, Kerigan AT, Hargreave FE, Chalmers R, Dolovich J. Late asthmatic responses induced by ragweed pollen allergen. *J Allergy Clin Immunology* 1974;54:244–54.
22. Warner JO. Significance of late reactions after bronchial challenge with house dust mite. *Arch Dis Child* 1976;51:905–11.
23. Price JF, Turner MW, Warner JO, Soothill JF. Immunological studies in asthmatic children undergoing antigen provocation in the skin, lung and nose. *Clinical Allergy* 1983;13:419–26.
24. Palmqvist M, Cui ZH, Sjostrand M, Linden A, Lotvall J. Reduced late asthmatic response by repeated low-dose allergen exposure. *Eur Respir J* 2001;17:872–80.
25. Metzger WJ, Nugent K, Richerson HB. Site of airway obstruction during early and late phase asthmatic responses to allergen bronchoprovocation. *Chest* 1985;88:369–75.
26. Rak S, Lowhagen O, Venge P. The effect of immunotherapy on bronchial hyperresponsiveness and eosinophil cationic protein in pollen-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:470–80.
27. Walker S, Pajno G, Torres Lima M, Wilson D, Durham S. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:67–93.
28. Sundin B, Lilja G, Graff-Lonnevig V, Hedlin G, Heilborn H, Norrind K et al. Immunotherapy with partially purified and standardized animal dander extracts. I. Clinical results from a double-blind study on patients with animal dander asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:478–87.
29. Hedlin G, Graff-Lonnevig V, Heilborn H, Lilja G, Norrind K, Pegelow K et al. Immunotherapy with cat- and dog-dander extracts. V. Effects of 3 years of treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:955–64.
30. Haugard L, Dahl R. Immunotherapy in patients allergic to cat and dog dander. I. Clinical results. *Allergy* 1992;47:249–54.
31. Pichler CE, Marquardsen A, Sparholt S, Løwenstein H, Bircher A, Bischof M et al. Specific immunotherapy with *Dermatophagoides pteronyssinus* and *D. farinae* results in decreased bronchial hyperreactivity. *Allergy* 1997;52:274–83.
32. Durham SR, Kay AB. Eosinophils, bronchial hyperreactivity and late-phase asthmatic reactions. *Clin Allergy* 1985;15:411–8.
33. Van Bever HP, Moens MM, Bridts CH, De Clerck LS, Mertens AV, Bosmans E et al. Effect of a bronchial provocation test with house-dust mite on blood eosinophilia, eosinophil cationic protein, soluble interleukin-2 receptor and interleukin-6 in asthmatic children. *Allergy* 1993;48:443–9.

Orijinal İngilizce şeklinde Türkiye Klinikleri tarafından tercüme edilmiştir. Türkçeye tercümesinin doğruluğundan Türkiye Klinikleri sorumludur, Blackwell Publishing Ltd. sorumluluk kabul etmemektedir. Translated by Türkiye Klinikleri Publishing House from the original English language version. Responsibility for the accuracy of the translation in the Turkish language rests solely with Türkiye Klinikleri Publishing House and is not the responsibility of Blackwell Publishing Ltd. To cite any of the material contained in this translation, in English or in translation, please use the full English reference at the beginning of each article. To reuse any of the material, please contact the original copyright holder, Blackwell Publishing.