

# Alerjen Spesifik İmmünoterapide Lokal ve Sistemik Reaksiyonlar

## Local and Systemic Reactions in Allergen Specific Immunotherapy

Yakup Canitez\*, Rifat Can Öztürk\*\*, Nihat Sapan\*\*\*

Uludağ Üniv. Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, \*Yrd.Doç.Dr.

Uludağ Üniv. Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, \*\*Dr.

Uludağ Üniv. Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, \*\*\*Prof.Dr.

### ÖZET

**Amaç:** Alerjen spesifik immünoterapi uygulamaları sırasında çeşitli lokal veya nadirde olsa ölüme kadar gidebilen sistemik reaksiyonların ortaya çıkabileceği bilinmektedir. Çocukluk yaş grubunda klasik subkutan spesifik allerjen immünoterapisi uygulanan olgularda olası reaksiyonları araştırmak amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji Bilim Dalı polikliniğinde 1999-2007 yılları arasında ev tozu akarları karışımı (D.Pteronyssinus %50, D. Farinae %50), veya otlar/ tahıllar polen karışımı (Grasses-Cereals; çayır polenleri %55, arpa %10, yulaf %10, çavdar %15, buğday %10 karışımı) ile immünoterapi tedavisi alan olgular rastgele seçilerek çalışmaya alınmış, immünoterapi kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Enjeksiyon bölgesinde 2-5 cm arası ödem ve/veya eritem "lokal reaksiyon", 5 cm'den büyük ödem ve/veya eritem "geniş lokal reaksiyon" olarak tanımlanmıştır. Ürtiker, anjioödem, bronkospazm, astım atağı, laringospazm, ciddi anafilaksiden en az birinin görülmesi "sistemik reaksiyon" olarak kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan toplam 132 olgudan 85'si astım, 22'si alerjik rinit ve/veya alerjik rinokonjuktivit, 25'i astım ile birlikte alerjik rinit ve/veya alerjik rinokonjuktivit tanılı ile tedavi ve takip altındaydı. Olguların 68'ine akar karışımı ve 64'üne otlar/tahıllar karışımı ile immünoterapi uygulanmıştı.

Çalışmaya alınan 132 olguya toplam 7110 (ortalama 51,8±16,7) alerjen enjeksiyonu uygulandığı saptandı. Lokal reaksiyon, olguların 35'inde (%26,5) ve tüm enjeksiyonların 412/7110'u sonrasında (%5,8) saptandı. Geniş lokal reaksiyon ise olguların 13'ünde (%9,8), tüm enjeksiyonların 41'i sonrasında (%0,6) saptandı. Sistemik reaksiyonlar ise toplam 21 hastada (%15,9), tüm enjeksiyonların ise 32'si sonrasında (%0,4) ortaya çıkmıştır.

**Sonuç:** Çocukluk yaş grubunda subkutan alerjen immünoterapisi uygulamalarında lokal, geniş lokal ve sistemik reaksiyonlar belirli bir oranda görülmektedir. İmmünoterapi tedavisinin başlanması, uygulamalarının yapılması ve izleminin deneysel merkezler tarafından ve acil müdahalelerin yapılabileceği şartlarda uygulanması yerinde olacaktır. (Güncel Pediatri 2007; 5: 92-5)

**Anahtar kelimeler:** Alerji, alerjen, çocuk, immünoterapi, reaksiyon

### SUMMARY

**Aim:** Local or fatal systemic reactions can be seen in allergen specific immunotherapy. This study was designed to investigate the possible reactions in subcutaneous conventional allergen specific immunotherapy in childhood.

**Materials and Methods:** Subjects receiving immunotherapy for house dust mite-mix (D.Pteronyssinus 50%, D.Farinae 50%) or grasses-cereals pollens mix (Grasses pollens 55%, Hordeum vulgare 10%, Avena sativa 10%, Secale cereale 15%, Triticum sativum 10%) in Uludag University Medical Faculty, Pediatric Allergy Department from 1999 to 2007 were randomly recruited and retrospectively investigated. Local reactions were defined as edema and/or erythema of 2 to 5 cm at injection site, and edema and/or erythema greater than 5 cm were defined as large-local reactions. Systemic reactions were defined as the presence of at least one of the followings: urticaria, angioedema, bronchospasm, laringospasm and severe anaphylaxis.

**Results:** During the study period, a total of 7110 injections were administered to 132 patients having asthma (n=85), allergic rhinitis or allergic rhinoconjunctivitis (n=22) and asthma with allergic rhinitis or allergic rhinoconjunctivitis (n=25).

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Yakup Canitez, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, 16059 Görükle, Bursa  
Tel.: 0224 295 00 00 E-posta: canitez@uludag.edu.tr

Sixty-eight patients had immunotherapy for mite-mix and 64 for grasses-cereals mix. Local reactions were detected in 35 patients (26,5%) after 412/7110 injections (5,8%) and large-local reactions in 13 (9,8%) patients after 41 injections (0,6%). Systemic reactions were detected in 21 (15,9%) patients, after 32 injections (0,4%).

**Conclusion:** During the subcutaneous allergen specific immunotherapy in pediatric population side effects such as local, large-local and systemic reactions may occur to some extent. So, immunotherapy must be started, administered and followed-up only in specialized centers by specialized persons in optimal conditions where emergency intervention facilities are available. (*Journal of Current Pediatrics 2007; 5: 92-5*)

**Key words:** Allergy, allergen, childhood, immunotherapy, reaction

## Giriş

Alerjen spesifik immunoterapi (İT); Ig E aracılığıyla oluşan astım, alerjik rinit ve / veya konjunktivit, arı sokmalarına bağlı sistemik alerjik reaksiyon (anafilaksi) hastalıklarının tedavilerinde kullanılabilen bir tedavi yöntemidir (1-3). Alerjen spesifik İT; hastanın duyarlı olduğu ve doğal yolla alerjen maruziyeti sonucu klinik yakınmalarıyla ilişkili olduğu saptanan allerjenin düşük dozdan başlanarak giderek artan dozlarda verilmesi, hastanın aynı alerjenle tekrar karşılaştığında tolere edebilmesini sağlamak amacıyla uygulanmaktadır (1-3).

Çocuklarda arı sokmasına bağlı hayati tehdit oluşturan alerjik reaksiyonların varlığında, arı venomuna (arı zehiri) karşı spesifik Ig E'nin saptandığı olgularda İT önemli bir tedavi yöntemidir (1,2). İT, astım, alerjik rinit ve/veya alerjik konjunktivitte, alerjen spesifik Ig E'ler ve bunlarla klinik olarak ilişkili alerjik hastalık varlığında, medikal tedavi, alerjiden korunma önlemlerine rağmen yeterli sonuç alınamayan hastalarda düşünülmelidir (1,2). Ancak ağır astımlı olgularda İT, ciddi sistemik reaksiyon riski nedeniyle kontrendike kabul edilmektedir (1,2).

Önceki dönemlerde saf ve standart olmayan allerjen ekstrelerinin tedavide kullanılması ve yapılan çalışmaların plasebo kontrollü olmayışı İT'nin klinik etkinliği ile ilgili bazı şüphelere neden olmuştur. Ancak son yıllarda daha potent, antijen içeriği iyi bilinen ve standart allerjen ekstrelerinin geliştirilmesi ile birlikte yapılan plasebo kontrollü karşılaştırmalı çalışmalarda daha iyi klinik sonuçlar elde edilmiştir (4-6). Alerjen spesifik İT'nin doğru endikasyonlarda, uygun şekilde kullanıldığında yararları bir çok çalışmanın değerlendirdiği meta-analizlerle gösterilmiştir (3,4). Ig E aracılığıyla gelişen alerjik hastalıkların oluş mekanizmalarında bir dizi karmaşık immünolojik reaksiyonlar bulunmaktadır. Alerjen İT'sinin etki mekanizmaları hakkında da birbirinden farklı etki yollarının bulunduğunu gösteren veriler mevcuttur (1,2).

Alerjen spesifik İT uygulamaları sırasında çeşitli lokal reaksiyonlar ve nadirde olsa ölüme kadar gidebilen sistemik reaksiyonlar görülebilmektedir (1,2,7,8). Alerjen spesifik İT uygulamaları esnasında ortaya çıkması olası ciddi, hayati tehdit edici yan etkilerin varlığı, İT endikasyonlarının, hasta seçimi ve izleminin çok dikkatle ele alınmasını zorunlu kılmaktadır (1-4,7,8).

Bu çalışma; çocukluk yaş grubunda astım, alerjik rinit ve/veya rinokonjunktivit, astım ile birlikte alerjik rinit ve/veya

rinokonjunktivit tanıları almış, subkutan alerjen İT'si uygulanan olgularda ortaya çıkabilecek lokal, geniş lokal ve sistemik reaksiyonları incelemek amacıyla planlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji Bilim Dalı polikliniğinde astım, alerjik rinit ve/veya rinokonjunktivit, astım ile birlikte alerjik rinit ve/veya alerjik rinokonjunktivit tanıları almış, yapılan deri prick testlerinde ev tozu akarları karışımı (D.Pteronyssinus D. Farinae) veya otlar/tahıllar polenleri karışımına karşı Ig E aracılıklı alerjileri saptanarak yapılan değerlendirme sonucu; öykü ve klinik bulguları ile saptanan alerjen duyarlılıkları arasında ilişki görülerek, akarlar karışımı (D.Pteronyssinus %50, D. Farinae %50, Allergopharma, Reinbek, Germany) veya otlar/tahıllar karışımı (Grasses-Cereals; çayır polenleri %55, arpa %10, yulaf %10, çavdar %15, buğday %10 karışımı, Allergopharma, Reinbek, Germany) ile 1999-2007 yılları arasında subkutan alerjen İT'si tedavisi başlanarak izlenmiş olan olgular rastgele seçilerek çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya alınan vakaların yaş ve cinsiyetleri, tanıları, İT'de uygulanan alerjenler ve konsantrasyonları, İT enjeksiyonlarının uygulanması öncesi hastanın klinik durumu ve varsa yakınmalarının ve sonrasında oluşan lokal veya sistemik reaksiyonlarının tanımlandığı İT kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir.

Subkutan alerjen enjeksiyonu uygulaması sonrası enjeksiyon bölgesinde ilk 24 saat içerisinde başlayan ve gelişen 2-5 cm arası ödem ve/veya eritem "lokal reaksiyon", 5 cm'den büyük ödem ve/veya eritem "geniş lokal reaksiyon" olarak tanımlanmıştır. Sistemik reaksiyonlar; ilk 1 saat içerisinde başlayan ürtiker, anjioödem, bronkospazm, astım atağı, laringospazm, ciddi anafilaksi'den en az birinin görülmesi olarak kabul edilmiştir. Enjeksiyon uygulanan olgular enjeksiyon sonrası en az 30-60 dakika süreyle gözlenmiş, fizik muayeneleri yinelenmiştir. Enjeksiyonların uygulandığı gün veya sonraki günler içinde yakınmaları sonraki vizitlerde tekrar değerlendirilerek, İT takip formlarına kaydedilmiştir.

İT tedavisi başlangıcında hasta ailelerinden aydınlatılmış onam alınmış, subkutan alerjen enjeksiyonları uygulanmadan önce hastaların varsa yakınmaları sorgulanmış, fizik muayeneleri yapılmış, enjeksiyon yapılmasına engel durumu olan hastalara (astım yakınma ve bulguları, alerjik yakınmalarda alevlenmeler, ateşli hastalık vb.) gerekli tedavi uy-

gulanmış, enjeksiyonları ertelenmiştir. Lokal, geniş lokal ve ya sistemik reaksiyon görülen olgulara uygun tedavi ve gerekli görüldüğünde İT'de uygulanan alerjenlerin doz ayarlamaları yapılmıştır.

Veri girişleri ve değerlendirmeler SPSS 10.0'da yapılmıştır. Aritmetik değerlerdeki ortalamalar; ortalama  $\pm$  standart hata olarak verilmiştir.

## Sonuçlar

Çalışmaya toplam 132 olgu (56 kız ve 76 erkek) alınmıştır. Çalışmaya alınan olguların özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir. Olguların İT'ye başlama yaşlarının 5-16 arasında olduğu görüldü ( $8,6 \pm 3,1$ ). Bu 132 olgudan 85'si astım, 22'i alerjik rinit ve/veya rinokonjunktivit, 25'i astım ile birlikte alerjik rinit ve/veya rinokonjunktivit tanıları ile tedavi ve takip altındaydı. Olguların 68'ine akar karışımı ve 64'üne otlar/tahıllar karışımı ile İT uygulanmıştı (Tablo 1).

Çalışmaya alınan 132 olguya toplam 7110 (ortalama  $51,8 \pm 16,7$ ) alerjen enjeksiyonu uygulandığı saptandı.

Toplam 132 hasta ve bu hastalara uygulanan toplam 7110 enjeksiyon sonrası saptanan reaksiyonlar Tablo 2'de gösterilmiştir. Lokal reaksiyonların olguların 35'inde (%26,5) ve tüm enjeksiyonların 412/7110'u sonrasında (%5,8) geliştiği saptandı. Geniş lokal reaksiyonların ise olguların 13'ünde (%9,8), tüm enjeksiyonların 41'i sonrasında (%0,6) görüldüğü saptandı. Sistemik reaksiyonlar ise toplam 21 hastada (%15,9), tüm enjeksiyonların ise 32'si sonrasında (%0,4) ortaya çıkmıştır (Tablo 2).

Sistemik reaksiyonların; enjeksiyon sonrası öksürük, hışıltı bulgularıyla (hafif akut astım atağı bulguları ile) 16/132 olguda (%12,1) (hepsi daha önceden astım anısı alan olgular idi), enjeksiyonların 22/7110'unda (%0,3), ürtiker, wheezing, anjiödem ve ciddi olmayan sistemik reaksiyonların toplam 5/132 hastada (%3,8), enjeksiyonların 10/7110'unda (%0,1) görüldüğü saptandı (Tablo 2).

Sistemik reaksiyonların büyük çoğunluğu hastaların idame doza ulaşmadan önceki doz artırımını safhalarında oluşturmuştur. Sistemik reaksiyonlar hastaların 17/21'inde (%80,9), enjeksiyonların 22/32'sinde (%68,7) alerjenlerin doz artırımları safhalarında ortaya çıkmıştır. Sistemik reaksiyonlar gelişen 2 hasta reaksiyonları ciddi olarak değerlendirildiği için

İT programından çıkarılmak zorunda kalmıştır. Bu iki hastadan biri astımlı, diğeri ise astım ile birlikte alerjik riniti olan olgulardı ve bu hastaların yer aldığı toplam 107 astımlı olgu içinde 2 hasta % 1,9'lık bir oranı oluşturuyordu. Diğer hastalarda gerekli doz ayarlamaları yapılarak, enjeksiyon öncesi ve sonrasında hastalar dikkatle değerlendirilerek, alerjen dozları düzenlenerek tedaviye ciddi sistemik reaksiyonlar gözlenmeden devam edilmiştir.

## Tartışma

İT tedavisi başlama kararı alınırken doğru hasta seçimi, hem hastanın immünoterapiden beklenen tedavi etkinliğine ulaşması, hem de potansiyel risklerin azaltılması bakımından önem taşımaktadır. Ayrıca klasik İT rejimlerine oranla hızlandırılmış (rush, cluster gibi) İT rejimlerinde daha yüksek oranda sistemik reaksiyon görüldüğü bilinmektedir (1,2,3). Bu çalışmada klasik subkutan alerjen İT'si alan olgular değerlendirilmiştir.

Alerjen İT'si uygulamaları sırasında çeşitli lokal ve sistemik reaksiyonlar ortaya çıkabilmektedir. Fatal sistemik reaksiyonlar (ciddi anafilaksi gibi) küçük ama potansiyel bir risk olarak kabul edilmektedir (1,7-9). Literatürde astımlı olan olguların sadece alerjik riniti olan olgulara göre daha yüksek oranda ciddi sistemik reaksiyon riski olduğu belirtilmektedir (7,8). Fatal sistemik reaksiyonlar için ağır astımlı olgular, kardiyovasküler hastalık öyküsü veya beta bloker kullanımı olan olgular veya 5 yaş altındaki çocuk olgular daha riskli olarak kabul edilmektedir (1,2,4,8).

Çeşitli çalışmalarda hastaların %2,1-7'sinde ve her 250-1600 enjeksiyonda 1 sistemik reaksiyon görülebildiği bildirilmektedir (9,12,13). Enjeksiyon sayısına göre; hafif-orta sistemik reaksiyonlardan olan rinit, bronkospazm ve ürtikerin enjeksiyonların 1/1500'ünde, fatale yakın reaksiyonların 1/1.000.000'de ve fatal reaksiyonların 1/2.500.000 oranında görüldüğü bildirilmiştir (2,4).

Bu çalışmada sistemik reaksiyonların (ürtiker, anjiödem, bronkospazm, astım atağı, laringospazm, ciddi anafilaksi'den en az birinin görülmesi) toplam 21 hastada (%15,9), tüm enjeksiyonların ise 32'si sonrasında (%0,4) ortaya çıktığı görüldü. Literatürde İT'de seçilen alerjen dozla-

**Tablo 1. Çalışma grubunun özellikleri (n=132)**

	n	%
Kız	56	42,4
Erkek	76	57,6
Tanı; Astım	85	64,4
Alerjik rinit/rinokonjunktivit	22	16,6
Astım ve Alerjik rinit/rinokonjunktivit	25	18,9
İmmünoterapide kullanılan alerjen;		
Akar karışımı	68	51,5
Otlar/tahıl karışımı	64	49,5

**Tablo 2. Toplam 132 hastada ve uygulanan toplam 7110 alerjen enjeksiyon sonrasında saptanan reaksiyonlar**

	Hasta (n=132)		Enjeksiyon sayısı (n=7110)	
	Reaksiyon saptanan Hasta (n)	%	Reaksiyon saptanan Enjeksiyonlar	Enjeksiyon %
Lokal Reaksiyon	35	26,5	412	5,8
Geniş Lokal Reaksiyon	13	9,8	41	0,6
Sistemik Reaksiyon	21	15,9	32	0,4

rına ve seçilen hasta popülasyonuna göre değişmekle birlikte enjeksiyon başına sistemik reaksiyon oranı %0,06-1 olarak bildirilmektedir (9,10,11). Bizim çalışmamızda ise toplam enjeksiyon sayısının %0,6'sında sistemik reaksiyon görülmüştü. Sistemik reaksiyon görülen hasta oranımızın literatürde bildirilen rakamlara göre biraz yüksek bulunmasının olgularımızın önemli bir kısmının (107/132) astımlı olmasına bağlı olabileceği, ayrıca izole bronkospazm, ürtiker veya anjiödemli olguların da bu rakam içinde yer almasına bağlı olduğu düşünüldü.

Sistemik reaksiyonların büyük çoğunluğunun alerjen İT'sinin başlangıcındaki doz artırma safhalarında ortaya çıktığı bildirilmektedir(12,13). Bizim çalışmamızda da sistemik reaksiyonların hastaların 17/21'inde (%80,9), enjeksiyonların 22/32'sinde (%68,7) alerjenlerin doz artırımları safhalarında ortaya çıktığı görüldü.

Göz önünde tutulması gereken önemli bir nokta; sistemik reaksiyonların %70-90'ı enjeksiyondan sonraki ilk 30 dakika içinde ortaya çıkmaktadır (1). Sistemik reaksiyonların daha ciddi olan tablolarının enjeksiyonlar sonrası daha erken dönemde görülme eğiliminde olduğu bilinmektedir (1,2,4). Ayrıca diğer bir çalışmada da ciddi sistemik reaksiyonların tümünün ilk 30 dakika içinde ortaya çıktığı bildirilmektedir (12).

İT uygulamaları sırasında lokal ve geniş lokal reaksiyonlar belli bir oranda görülmektedirler ve hayati tehdit oluşturmayan reaksiyonlardır. Pediatrik popülasyonda yapılan bir çalışmada 108 olguya toplam 4783 enjeksiyon uygulandığı, 5 cm'den küçük lokal reaksiyonların %3, 5 cm'den büyük lokal reaksiyonların ise %0,16 oranında görüldüğü, lokal reaksiyonların İT'nin doz yükseltme safhasına oranla idame dozlarında daha çok görüldüğü bildirilmiştir (14). Bizim çalışmamızda ise enjeksiyonların %5,8'inde lokal, %0,6'sında geniş lokal reaksiyonlar görülmüştü. İT sırasında görülen lokal reaksiyonların sonraki enjeksiyonlarda sistemik reaksiyon görülme riskini arttırmadığı yönünde bir genel kanı mevcuttur (15).

Lokal reaksiyonların oral, topikal antihistaminik preparatları ve lokal buz tatbikiyle tedavi edilmesi genellikle yeterlidir. Geniş lokal reaksiyonlar görülmesi durumunda antihistaminik, analjezik tedavi ile lezyonlar genellikle 2-5 gün içinde gerilemektedir. Sistemik reaksiyonlar için ise ortaya çıkan reaksiyonun tür ve ağırlığına göre uygun tedavi yaklaşımları gerekli olacaktır (1,2,3).

Sistemik reaksiyon riski nedeniyle İT enjeksiyonlarının evde kesinlikle uygulanmaması bir kural olarak önerilmektedir (1). İT'nin anafilaksi ve kardiyopulmoner resüsitasyon tedavi imkanları ve ekipmanının bulunduğu sağlık kuruluşlarında, doktor gözetiminde uygulanması yerinde olacaktır (1,2,3). Ayrıca hastaların, alerjen doz ayarlamaları dikkatle yapılmalı, hastalar 30-60 dakika süreyle gözetimde tutulmalı ve hasta eğitimine önem verilmelidir (1,2,3).

İT konusunda uzmanlığı ve deneyimi olmayan merkezlerin uygulamaları sırasında İT endikasyonları, hasta seçimi ve tedavinin uygun idamesi açısından ciddi problemlerin gelişebileceği kabul edilmektedir.

Sonuç olarak, çocukluk yaş grubunda klasik subkutan alerjen İT'si uygulamalarında lokal, geniş lokal ve sistemik reaksiyonlar dikkate değer bir oranda görülmektedir. İT tedavisi için doğru hasta seçimi, hem hastanın İT'den beklenen tedavi etkinliğine ulaşması, hem de potansiyel risklerin azaltılması bakımından önem taşımaktadır. Bu nedenlerle İT tedavisinin başlanması, uygulama ve izleminin deneyimli merkezler tarafından ve acil müdahalelerin yapılabileceği koşullarda gerçekleştirilmesi yerinde olacaktır.

## Kaynaklar

1. Matsui EC, Eggleston PA. Immunotherapy for allergic disease. In: DYM Leung, HA Sampson, RS Geha, SJ Szefer (eds). *Pediatric Allergy, Principles and Practise*. St. Louis: Mosby; 2003. 277-85.
2. Nelson HS. Immunotherapy for inhalant allergens. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Buse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER (eds). *Middleton's Allergy, Principles and Practise*. 6th edition. Philadelphia: Mosby; 2003. 1455-73.
3. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. American College of Allergy, Asthma and Immunology. Allergen immunotherapy: A practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90 (Suppl):1-40.
4. Bousquet J, Lockey R, Malling H-J, et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102: 558-62.
5. 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.
6. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of asthma: A meta-analysis of prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther* 2000;22:329-41.;102:558-62.
7. Lockey RF, Benedict IM, Turkeltaub PC, et al. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 1997;79: 660-677.
8. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:6-15.
9. Greenberg MA, Kaufman CR, Gonzalez GE, et al. Late and immediate systemic allergic reactions to inhalant allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:865.
10. Li JT, Pearlman DS, Nicklas RA et al. Algorithm for the diagnosis and management of asthma: A practice parameter update. Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, The American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:415-20.
11. Gaglani B, Borish L, Bartelson BL ve ark. Nasal immunotherapy in weed-induced allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:259-65.
12. Tinkelman DG, Cole WQ III, Tunno J. Immunotherapy: a one-year prospective study to evaluate risk factors of systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95: 8-14.
13. Lim MS, Taner E, Lynn J, et al. Nonfatal systemic allergic reactions induced by skin testing and immunotherapy. *Ann Allergy* 1993;71:557-562.
14. Can D, Demir E, Tanaç R, Gülen F, Yenigün A. Immediate adverse reactions to immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003;13:177-180.
15. Nelson BL, Dupont LA, Reid MJ. Prospective survey of local and systemic reactions to immunotherapy with pollen extracts. *Ann Allergy* 1986;56:331-34.