

# Alerjen Spesifik İmmünoterapi

## Allergen Specific Immunotherapy

Şükrü Çekiç, Nihat Sapan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye



### Öz

Alerjen spesifik immünoterapi (SİT), alerjik hastalıklarda kür sağlayabilen tek tedavi yöntemidir. Duyarlı olunan alerjenin belirli aralıklarla ve giderek artan dozlarda verilmesiyle bu alerjene karşı immüntolerans gelişmesi esasına dayanır. Alerjik hastalıkların tedavisinde, alerjiden korunma ve farmakoterapiden sonra gelir. İmmünoterapide klinik tablodan sorumlu, deri prik testi ya da spesifik immünglobulin E pozitifliği ile duyarlılığın gösterildiği alerjenler kullanılmalı ve tedavi alerji uzmanlarının yönetiminde yapılmalıdır. Çalışmalarda; immünoterapi ile astım bulgularında anlamlı iyileşme sağlandığı, hastalarda ilaç kullanımının azaldığı, rinitli hastalarda astım gelişimin önlendiği ve yeni duyarlanmaları azaltılabildiği gösterilmiştir. Önceki yıllarda sık görülen yan etkiler, standardize alerjen solüsyonlarının kullanıma girmesi ile azalmıştır. Ağır astımda kullanımı kontrendikedir, beta bloker ve anjiyotensin konverting enzim (AKE) inhibitörü kullanımı olanlarda immünoterapiden kaçınılması önerilmekle birlikte mecbur kalınan durumlarda fayda/zarar oranı dikkate alınarak başlanabileceği bildirilmektedir. En sık kullanılan subkütan ve sublingual yollar yanında, epikütan ve intralenfatik kullanım gibi yeni yöntemler geliştirilmektedir.

### Abstract

Allergen specific immunotherapy (SIT) is the only treatment that can provide a cure for allergic disorders. This treatment is based on development of immune tolerance by exposure to allergen in repetitive and increasing doses. It is tertiary to avoidance of allergen and pharmacotherapy. Allergens used for immunotherapy, must be confirmed by skin prick test or specific IgE and must be applied in supervision of allergy specialists. Studies show that immunotherapy, improve asthma symptoms, decreases drug consumption, prevent development of asthma in rhinitis patients and reduce new sensitizations. Common side effects diminished with the usage of standardized allergen solutions. It is contraindicated in severe asthma. Though it is recommended to avoid immunotherapy in patients using beta blockers and ACE inhibitors, immunotherapy can be considered in mandatory situations regarding possible benefits and harms. Most common ways of administration are subcutaneous and sublingual; new methods such as epicutaneous and intralymphatic injections are currently being studied.

### Anahtar kelimeler

Alerji, immünoterapi, astım, rinit

### Keywords

Allergy, immunotherapy, asthma, rhinitis

Geliş Tarihi/Received : 27.04.2014

Kabul Tarihi/Accepted : 05.09.2014

DOI:10.4274/jcp.02419

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Şükrü Çekiç, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye  
Tel.: +90 505 832 63 44  
E-posta: drsukrucekic@gmail.com

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

### Giriş

“Alerji” kelimesi Yunanca’da “başka” anlamına gelen “allos” sözcüğünden köken alır ve ilk defa yirminci yüzyılın başlarında beklenmedik reaksiyonları tanımlamak için kullanılmıştır (1). Alerjenler, organizmada IgE aracılığıyla reaksiyon oluşturabilen protein veya glikoprotein yapısındaki antijenlerdir. Alerjik immün yanıtın mekanizması karmaşıktır ve genetik yatkınlık, maruziyet yolu, alerjen

dozu, yapısal özellikler de dahil olmak üzere çeşitli faktörler tarafından etkilendiği bilinmektedir.

Alerjen spesifik immünoterapi (SİT), duyarlı olunan alerjenin belirli aralıklarla ve artan dozlarla verilerek, alerjene karşı immüntolerans gelişmesini amaçlayan tedavi yöntemidir. Alerjik hastalıkların tedavisinde en önemli yaklaşım alerjenden korunma ve beraberinde kullanılacak ilaç tedavisidir. Alerjen immünoterapi ise sınırlı sayıda ve seçilmiş hastalarda gündeme gelen bir tedavi seçeneğidir.

Alerjen spesifik immünoterapi ilk kez 1911'de Noon ve Freeman tarafından (2,3) alerjik rinitin tedavisinde kullanılmıştır. SİT konusunda ilk kontrollü çalışmalar 20. yüzyılın ortalarında başlamış fakat sonuçları yüz güldürücü olmamıştır. İlerleyen yıllarda iyi kalitede ve standardize antijenlerin üretimi ile daha sağlıklı ve sonuçlarına güvenilir çalışmalar yapılabilmektedir. Çalışmalardan elde edilen veriler immünoterapinin; solunum yolu alerjik hastalıkları, venom alerjileri ve atopik dermatit tedavilerinde klinik olarak etkin olduğunu göstermiştir (4).

SİT'den temel beklentiler; klinik semptomların ve ilaç gereksiniminin azalması, alerjik hastalığın ilerlemesinin durdurulması, alerjik rinitli hastalarda astım gelişiminin ve/veya hastalarda yeni duyarlılıkların ortaya çıkmasının engellenmesi olarak sıralanabilir.

### Endikasyonlar ve Hasta Seçimi

İmmünoterapi özellikle; duyarlı olunan alerjenin yeterli düzeyde eliminasyonunun mümkün olmadığı,

uygun ilaç tedavisine yeterli yanıt alınamayan, uzun süre günlük ilaç tedavisine ihtiyaç duyulan durumlarda, zaman ve risk faktörleri göz önünde tutularak düşünülmelidir. Tedavide kullanılacak alerjen özütün etkinliğinin; çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalarla kanıtlanmış olması önemlidir.

Ana kullanım alanları; alerjik rinit/rinokonjonktivit, alerjik astım, arı (venom) alerjileri iken son yıllarda atopik dermatit de potansiyel endikasyon olarak kılavuzlara girmiştir (5). Günümüzde genel kabul görmemekle birlikte besin ve lateks alerjilerine yönelik immünoterapi ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. Ürtiker ve anjiyoödem tedavilerinde immünoterapinin yeri bulunmamaktadır. Amerikan Alerji, Astım ve İmmunoloji Akademisi (AAAA) tarafından 2010 yılında yayınlanan son immünoterapi kılavuzundaki endikasyonlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

İmmünoterapiye başlama yaşı konusunda görüş birliği bulunan mutlak alt ve üst yaş sınırları yoktur. Beş yaşından küçük çocuklarda alerjen immünoterapinin rolü hakkında tartışmalar olmakla birlikte, bu yaş grubunda SİT'in güvenli ve etkin olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (6). Erişkinlerde özellikle eşlik eden hastalıklar göz önüne alınıp risk/yarar değerlendirilmesi yapılarak başlandığında uygun hastalar için yaş konusunda belirlenmiş kesin üst sınır bildirilmemiştir (5).

Alerjen SİT'in, özellikle yüklenme fazında oluşabilecek potansiyel yan etkilere bağlı fetus ve anne sağlığı için risk oluşturması nedeni ile gebelerde başlanılmaması veya yüklenme fazında gebe

**Tablo 1.** Alerjen spesifik immünoterapide endikasyonlar (5)

Astım, alerjik rinit ve alerjik konjonktivit tanılı hastalarda;

- Hastanın tercihi/kabul etmesi.
- Uyum sağlayabilecek hastalar.
- Artmış ilaç gereksinimleri.
- Kaçınma önlemleri ve medikal tedaviye yetersiz yanıt.
- Kabul edilemez ilaç yan etkilerin varlığı.
- Alerjik rinit ve astım birlikteliği ve alerjik rinitli hastalarda astım olası önlenmesi.

Olası Endikasyon: Aeroalerjen duyarlılığı ilişkili atopik dermatit

Arı veya ateş karıncası\* alerjisi olan hastalarda;

- Arı sokması ile sistemik reaksiyon (özellikle solunum sistemi ve/veya kardiyovasküler semptomlar) gelişen hastalarda klinik ile uyumlu spesifik IgE'nin gösterilmesi.
- Arı sokması sonucu deri reaksiyonu ile sınırlı sistemik reaksiyon gözlenen ve klinik ile uyumlu spesifik IgE'nin gösterildiği 16 yaş üstü hastalar.
- Ateş karıncası ısırığı ile sistemik reaksiyon varlığında klinikle uyumlu spesifik IgE'si pozitif gösterilen hastalar.

Olası Endikasyon: Sık tekrarlayan geniş çaplı deri reaksiyonları

\*Türkiye'de ateş karıncaları bulunmamaktadır

kalinmışsa tedavinin kesilmesi önerilmekte, idame fazında gebe kalınmışsa tedaviye devam edilebileceği bildirilmektedir (5,7). İmmün yetmezlik veya otoimmün hastalık varlığı immünoterapi için kontrendikasyon teşkil etmemektedir, bu hastalarda immünoterapi ile ilgili yapılmış kontrollü çalışma bulunmamakla birlikte risk/yarar dengesi gözetilerek immünoterapinin başlanabileceği öne sürülmektedir (5).

Venom alerjisine bağlı orta veya ağır anafilaksi öyküsü olan hastalarda bazal triptaz ölçümü önerilmektedir. Triptaz düzeyi yüksek hastalar özellikle yüklem fazında sistemik reaksiyon gelişimi açısından risk taşımanın yanı sıra bu hastalarda immünoterapinin başarı şansı azalmakta ve kesildikten sonra ölümcül reaksiyonlar dahil ağır sistemik reaksiyonlarla karşılaşabilmektedir (8,9).

### Kontrendikasyonlar

Olası bir sistemik alerjik reaksiyonda, ölüm riskini arttıran; kötü kontrollü astım, kararsız angina, yeni miyokard infarktüsü, aritmi ve kontrolsüz hipertansiyon gibi hastalıkların varlığında immünoterapi yerine alternatif tedaviler düşünülmelidir. Bununla birlikte venom alerjisi yönünden yüksek risk taşıyan ve birlikte kardiyak hastalığı ve/veya beta bloker kullanımı olan hastalara immünoterapinin başlanabileceği bildirilmektedir (5). Beta bloker ve anjiyotensin konvertan enzim (ACE) inhibitör kullanımı ciddi alerjik reaksiyon ve tedaviye dirençli anafilaksi riskini arttırdığından, immünoterapi başlanmasına risk/yarar dengesi göz önüne alınarak karar verilmelidir (5).

### Alerjen Seçimi

SİT'de kullanılan başlıca alerjenler; arı venomu, polenler (çayır, ağaç, ot polenleri), ev tozu akarları (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae), kedi, köpek alerjenleri ve küf sporları (Alternaria, Cladosporium) alerjenleridir. Deri testi ve/veya spesifik IgE pozitifliği her zaman klinik etkilenmeyi göstermediğinden, öyküde klinik olarak semptomlarla uyumlu olan ve deri testinde anlamlı pozitiflik saptanan alerjenler kullanılmalıdır. Yaşanılan bölgenin aerobiyojisinin ve alerjenler arasındaki çapraz reaktivitenin bilinmesi doğru alerjen seçimi için önemlidir. Tedavide mümkün olduğunca tek alerjen seçilmeli, şayet karışım aşuları kullanılacaksa

alerjenler arasında çapraz reaktivite, her bir alerjen için optimum doz, alerjenler arasındaki enzimatik etkileşim (örneğin; bazı fungal ve insekt alerjenlerinde proteolitik etki bulunması göz önüne alınmalı) mutlaka dikkate alınmalıdır (10).

Standart alerjen özütleri; aköz, liyofilize, gliserinli veya alüminyumlu olarak hazırlanmaktadır. Etkinlik ve güvenilirlik alerjen özütlerinin kalitesiyle doğru orantılıdır ve standardize solüsyonlarda yan etki riski daha azdır.

### İmmünoterapi Uygulama Yöntemleri

İmmünoterapi subkütan, sublingual, intranasal, epikutanöz ve intralenfatik yollarla uygulanabilmektedir. SİT uygulamasının yüklem ve idame olarak iki temel fazı bulunmaktadır. Başlangıçta uygulanan doz arttırma fazı, yavaş yavaş doz ve konsantrasyonun arttırıldığı dönem iken, idame fazı yeterli tedavi edici dozun daha uzunca bir süre (çoğunlukla 3-5 yıl) uygulandığı dönemdir.

Subkütan immünoterapi (SKİT) ile ilgili 1954-2001 yılları arasında yayınlanmış 75 çift-kör plasebo kontrollü çalışmada; semptom-ilaç skorlarında belirgin azalma görüldüğü ve alerjik astım/rinit tedavisinde etkili olduğu saptanmıştır (11).

Günümüzde SKİT başlangıç fazında değişik protokoller kullanılmaktadır. Klasik protokolde; haftada 1-2 enjeksiyon uygulama ile 4-6 ayda idame tedaviye ulaşılırken, "clustered" (hızlandırılmış) protokolünde her vizitte 2-3 enjeksiyon yapıp, 4 haftada idame faza, "rush" (hızlı) yöntemler ile günler içinde, "ultrarush" (çok hızlı) yöntemle ise 3-4 saat içinde idame faza ulaşabilmektedir. Bununla birlikte "rush" ve "clustered" yöntemlerinde yan etki riski fazladır ve tedavi öncesi premedikasyon ve/veya anti IgE tedavisi (omalizumab) uygulanarak immünoterapi riskleri azaltılabilmektedir (5).

İdame fazda hedeflenen doz; klinik olarak etkin, semptomları azaltan, sistemik reaksiyona yol açmayan, güvenle tolere edilen optimal terapötik dozdur. En yüksek tedavi dozu ile 3-5 yıl devam edilir. Doz aralıkları inhalan alerjenler için dört hafta iken venom SİT'de sekiz haftaya kadar çıkılabilmektedir. Düşük doz kullanımından, etkisiz olmasının yanısıra hastanın duyarlılığını arttırabileceği için kaçınılmalıdır (5).

SKİT uygulamasında, alerjen özütünün üst kolun arka veya laterale subkütan olarak uygulanmasının

ardından bir dakika kadar enjeksiyon bölgesine hafif basınç uygulanması ve enjeksiyon sonrası bir süre gözlenmesi önerilmektedir (5). Son kullanma tarihi, alerjen içeriği ve konsantrasyonu gibi ayrıntılar her uygulamada kontrol edilmeli, alerjenitenin kaybını önlemek amacıyla aşuların 4 °C'de saklanması dikkat edilmelidir. Yeni bir şişe ve konsantrasyona geçildiğinde, artmış duyarlılığı olan hastada polen mevsiminde yakınma varsa, enjeksiyonlara ara verilmiş ise ve enjeksiyon sonrası reaksiyon görülmüşse yeniden doz ayarlaması yapılması gerektiği unutulmamalıdır.

Sublingual immünoterapi (SLİT); SKİT'e göre yan etki riski daha az ve kullanımı daha kolay olan bir yöntemdir. Damla formuna ek olarak 2013 yılında Food and Drug Administration (FDA) onayı alan ve 5'li çimen poleni karışımı içeren (poa pratensis, dactylis glomerata, lolium perenne, anthoxanthum odoratum ve phleum pratense) tablet formu da kullanıma sunulmuştur. SLİT ile ilgili ilk çift kör plasebo kontrollü çalışma 1986 yılında yapılmıştır (12). Alerjik rinokonjonktivitte ve astımlı olgularda daha etkili olmakla birlikte kivi anafleksisinde, fındık ve süt alerjilerinin kullanımlarında da olumlu sonuçlar bildirilmiştir (13-15). Çeşitli firmaların çeşitli alerjen formlarında ürettiği ve değişik protokollerle kullanıma sunduğu bu tedavi yönteminde genellikle hastalara 1 aylık doz artırma dönemini takiben 3-5 yıl kullanımı önerilmektedir. Beş yaş altında SLİT etkinliğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Hangi dozun en iyi immünolojik yanıtı oluşturduğu, tedavinin ne sıklıkla ve ne kadar süre uygulanması gerektiği konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Meta analizler SLİT'in alerjik rinokonjonktivitte ve astımda etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemi olduğunu ve subkutan immünoterapiye alternatif olabileceğine işaret etmektedir. Öte yandan, oluşan lokal ve sistemik immünolojik etki mekanizmaları için yeni verilere ihtiyaç duyulmaktadır.

Randomize plasebo kontrollü çalışmalarda intranasal immünoterapinin polen ve ev tozu akarlarına karşı etkinliğinin olduğu gösterilmiştir (16). Etkilerinin nispeten kısa süreli olması ve lokal yan etkilerin sık görülmesi kullanımını kısıtlayan faktörlerdir. SLİT'in kullanıma girmesi sonrası intranasal immünoterapiye ilgi belirgin derecede azalmıştır (5).

Epikutan immünoterapinin (EPİT) temel avantajı SKİT ve SLİT kullanımında görülebilen yaşamı tehdit eden reaksiyonların çok daha nadir olmasıdır. Polenler,

inek sütü ve fıstık alerjilerinde etkin olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (17,18). EPİT ile ilgili pilot çalışma 12 hafta boyunca her hafta 2 gün yama uygulaması şeklinde yapılmış olmakla birlikte 8 saat uygulama ile de etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (19,20).

Alerjen SİT uygulamasındaki en yeni yöntem intralenfatik immünoterapidir (İLİT). Alerjen özütü ultrasonografi eşliğinde direkt lenf nodlarına enjekte edilerek uygulanmaktadır. İLİT ile ilgili yapılmış güvenilir çalışma sayısı sınırlıdır, SKİT ile yapılan karşılaştırmalı çalışmada; kullanılan total alerjen dozu 1000 kat az olmasına rağmen daha hızlı tolerans geliştiği görülmüş ve sonraki 3 yılda sonuçlar SKİT ile benzer bulunmuştur (21). SKİT ile İLİT'in karşılaştırıldığı başka bir çalışmada; İLİT ile 100 kat az alerjen kullanılmasına karşın 10 kat fazla IgG üretimi olduğu gösterilmiştir (22).

### Yan Etkiler

İmmünoterapi uygulanması sonrası görülen en sık yan etkiler lokal reaksiyonlardır. İmmünoterapi uygulanan 249 hastanın incelendiği bir çalışmada; olguların %84,7'sinden el ayasından küçük boyutta lokal reaksiyon görülmüş ve %81,7'si bu reaksiyonların az ya da hiç rahatsız edici olmadığını belirtmiş ve lokal reaksiyon görülen hastaların %96'sında tedavinin kesilmesine gerek duyulmamıştır (23). Çalışmalarda geniş lokal reaksiyonların sonraki enjeksiyonlarda gelişebilecek sistemik reaksiyon için prediktif değer taşımazken, sistemik reaksiyon gelişen hastalara gelişmeyenlere oranla yaklaşık 3-4 kat yüksek görüldüğü gösterilmiştir (24). Bu noktadan yola çıkılarak enjeksiyon sonrası 2,5-3 mm çaplı lokal reaksiyon görüldüğünde doz artışına gidilmemesi, 3-5 mm ve daha geniş çaplı reaksiyonlarda doz azaltılması önerilmektedir (5).

Klasik yöntemle uygulanan SKİT'de ciddi sistemik reaksiyon sıklığı %1'in altında iken "rush" yönteminde bu oran %34'lere kadar çıkmaktadır (25,26). Sistemik reaksiyon gelişme riski her enjeksiyon için %0,05-3,2 oranındadır (27). Sistemik reaksiyonlara genellikle doz artımı sırasında (özellikle "rush", "clustered" protokollerinde) rastlanmaktadır. Sistemik reaksiyonların çoğunluğunu non fatal reaksiyon (NFR) oluşturmaktadır. Polen sezonunda yapılan doz artımı ve uygulamadaki doz hataları, NFR'lerin oluşumunda

başlıca etkenler olarak görülürken, fatal reaksiyonlarda hastaların beta bloker kullanımının dikkat çektiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (28).

İmmünoterapiye bağlı ölümlerin 2,5 milyon enjeksiyonda bir ve yılda ortalama 3,4 olguda görüldüğü tahmin edilmektedir (29,30). 1990-2001 yılları arasında alerjen immünoterapi ve Deri Prik testi sırasında gelişen 17 ölüm olgusunun 15'inde astım bulunduğu ve bu hastaların 9'unun kötü kontrollü olduğu bildirilmiştir (31). Başka bir çalışmada da ciddi sistemik reaksiyonu ve solunum yetmezliğinin özellikle astımlı hastalarda ortaya çıktığı görülmüş ve bu hastaların %57'sinin enjeksiyon öncesi FEV1 değerinin beklenen değerin %70'inin altında olduğu bildirilmiştir (28).

Sonuç olarak labil ve/veya ağır astım ciddi sistemik reaksiyonlar için risk faktörü oluşturmaktadır. Beta bloker ve ACE inhibitörü kullanımı, immünoterapi alan hastalarda sistemik reaksiyon sıklığını arttırmakta ve anafilaksi gelişmesi durumunda uygulanan tedaviye yanıtı azaltmaktadır (5,32). Her enjeksiyon öncesi doz kontrolü, beta bloker ve ACE inhibitör kullanımı sorgulanması, astım bulguları yönünden değerlendirilmesi, PEF ya da FEV1 değerlerine bakılarak solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi son derece önemlidir. Glukagon, özellikle beta bloker ilişkili refrakter anafilakside tedavi seçeneği olarak akılda tutulmalıdır (5). Alerjen SİT'e bağlı istenmeyen olayların engellenmesi için alınması gereken önlemler Tablo 2'de verilmiştir.

Minör yakınmaları baskılayıp, sistemik reaksiyon için uyarıcı olacak ipuçlarını maskeleyiği yönünde endişe taşınmasına rağmen randomize kontrollü çalışmalar premedikasyon uygulamasının sistemik

reaksiyon gelişmesini azalttığını göstermiştir (33). Premedikasyon, özellikle sistemik yan etkilerin sık olduğu "clustred" ve "rush" şemasında önerilmektedir. Premedikasyonda antihistaminik, lökotrien reseptör antagonisti (LTRA) veya kombine ilaçlar (antihistaminik+steroid+teofilin) kullanılabilir (5).

Aşı öncesi anti IgE (omalizumab) uygulaması, immünoterapide sistemik reaksiyon gelişimini azaltan, istenen alerjen dozuna hızla ulaşılmasına yardımcı olup tedavi etkinliğinde artış sağlayan diğer bir tedavi yöntemidir. Yan etki sıklığını azaltmakla birlikte polisensitize alerjik rinitte semptomların azalmasına katkı sağlayabilmektedir (5). Özellikle riskli hastalarda doz artış fazında kullanılan bu tedavinin en önemli kısıtlayıcısı yüksek maliyetidir.

### Mekanizmalar

Naiv CD4 T hücreleri; mikro çevrede bulunan sitokinler, çeşitli moleküller ve diğer hücelere bağlı olarak Th1, Th2, Th9, Th17 ve Th22 gibi farklı bellek ve efektör tipi T hücre alt kümelerine farklılaşırlar. T hücrelerin Th2 yönünde gelişiminden sonra, alerjik hastalıkların mekanizmasının temel olarak iki aşamadan oluşur. Erken faz; sensitizasyon ve hafıza hücrelerinin gelişimi, geç faz; efektör hücre hareketlerinin neden olduğu inflamasyon ve doku harabiyeti ile karakterize edilir. Efektör Th2 hücreleri, IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 gibi bilinen sitokinlerin yanında IL-25, IL-31 ve IL-33 gibi yeni tanımlanmış proinflamatuvar fonksiyonları olan sitokinlerin artışıyla yol açar (34-36). Th1 hücreleri, atopik dermatitte keratinositler içerisinde, astımda epitel hücreleri ve/veya düz kas hücrelerinde

**Tablo 2.** Yan etki riskini azaltmak için önerilen uygulamalar

Enjeksiyon öncesi hastanın sağlık durumu değerlendirilmeli (yeni astım atağı, astım bulgularının kötüleşmesi vs.).
Enjeksiyon öncesinde hastanın solunum fonksiyonları değerlendirilmeli, PEF değeri başlangıç değerine göre düşüş görülüyorsa klinik durumu değerlendirilmeli.
Kötü kontrollü astım hastalarına immünoterapi uygulanmamalı.
Anafilaksi belirtileri ortaya çıkmışsa ve immünoterapi devam edilmesi gerekiyorsa immünoterapi dozu veya enjeksiyon sıklığı tekrar ayarlanmalı.
Bazal alerji testlerinde aşırı duyarlılığı bulunan hastalarda başlangıç dozları dilüe edilerek yapılmalı.
Enjeksiyon sonrası hasta en az 30 dakika gözlenmeli, reaksiyon açısından risk taşıyan hastalar daha uzun süre bekletilmelidir.
Sistemik reaksiyonların belirtileri ve bulguları oluştuğunda hemen sağlık kuruluşuna başvurmaları konusunda hastalar eğitilmeli, geç sistemik reaksiyonların not edilmesi ve kontrol vizitinde bildirilmesi istenmeli.
Uygulama hataları için prosedürler oluşturulmalı (hasta kimliğinin dikkatli kontrolü).
Yeni alerjen ekstreğine geçerken veya uzun zaman enjeksiyona ara verilmişse doz azaltılmalıdır.

apoptoza yol açarak, alerjik hastalıkların efektör fazında önemli rol oynamaktadır (37-40). T regülatör (Treg) hücrelerinin indüksiyonu ile immün sistem aşırı aktivasyonu dengelenerek alerjenlere tolerans geliştirilebilir (41). Tüm bu T-hücre alt grupları ve ilgili olaylar alerjik hastalıkların tedavisinde temel hedefleri oluşturur.

Arıcılar belli sezonlarda daha fazla venom alerjenine maruz kalırlar. Arıcılarda tekrarlayan venom maruziyetinin T hücre ilişkili geç faz cilt yanıtını ve Th1 ve Th2'ye bağlı stokinlerin dokulara zarar verme kapasitesini azalttığı bilinmektedir. Bu tablo Th1 ve Th2 hücrelerin IL-10 salgılayan Tr1 yönünde farklılaşması ile ilişkilidir. SİT'de IgE ve non-IgE aracılı deri duyarlılığında azalma için normalde yıllar gerekmesine rağmen, önemli bir gözlem olarak ilk enjeksiyon başlayarak mast hücre aktivitesinde, bazofil aktivitesi ve degranülasyonunda erken dönemde azalma görülür. SİT'in bu etkiyi hangi mekanizmalarla gerçekleştirdiği konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Farelerde hızlı oral desensitizasyonda ana yolun mast hücre desensitizasyonu olduğu gösterilmiştir. Salınan histaminin tolerojenik histamin reseptör 2 (HR2) üzerinden etki göstermesi diğer bir olasılık olarak görülmektedir (41).

Farklı fenotipleri ve etki mekanizmaları ile iki ana Treg hücre alt grubu vardır. Bunlar; ilki doğal olarak bulunan, timik FOXP3+CD4+CD25+Treg hücreler ve periferde tolerojenik koşullar altında oluşturulan indüklenebilir Treg hücrelerdir (42). İndüklenebilir Treg hücrelerinin iki alt kümesi, yani FOXP3+Treg ve IL-10 pozitif Tr1 hücreleri alerjen toleransının gelişiminde önemli rol oynarlar ve allerjen SİT ile indüklenebilirler (43).

Treg hücrelerin gelişiminde ana transkripsiyon faktörü olan FOXP3'ün mutasyonu sonucu IPEX (X'e bağlı İmmun disregulasyon poliendokrinopati enteropati) sendromu ortaya çıkmaktadır (44). Bu kusurdan etkilenen hastalarda fonksiyonel olmayan Treg hücreler nedeniyle alerjik ve otoimmün hastalıklar gelişir. Treg hücreler, Th2 hücrelerin yanında; dendritik hücreler, mast hücreleri, bazofiller ve eozinofiller gibi diğer hücre türlerini etkiler. Treg hücreler alerjen spesifik IgE'nin negatif yönde düzenlenmesine katkı sağlarken aynı zamanda blokan antikörler olan IgG4 ve IgA üretimini uyarabileceği gibi doğrudan OX40-OX40 ligand etkileşimi ile mast hücre degranülasyonunu inhibe edebilir. Çeşitli

çalışmalarda, alerjene özgü Tr1 hücrelerinin, yüksek nonpatojenik çevresel antijenlere istenmeyen immün cevabın önlenmesi için sağlıklı bireylerde de mevcut olduğu gösterilmiştir (45,46).

Treg hücrelerinin azalmasının çeşitli faktörler ile birlikte alerjik rinit gelişiminde önemli rol oynadığı görülmektedir. İn vitro olarak; CD4+CD25+Treg hücrelerinin mevsimsel alerjik rinitli hastalarda polen döneminde azaldığı, persistan alerjik rinitli hastalarda ise CD4+CD25+Treg hücre sayısı ve fonksiyonları normalken, IL-10 sekrete eden Treg hücrelerin azaldığı gösterilmiştir (47,48).

Atopik olmayan hastalarda atopik olanlara göre IL-10 salgılayan T hücre sayısının daha yüksek olduğu ve etkin alerjen spesifik immünoterapi ile T hücrelerinde IL-10 yapımının arttığı bilinmektedir. IL-10 alerjen toleransı gelişiminde birden fazla yolda görev almaktadır, bunlar; antijen sunan hücre (ASH) yüzeyinde MHC-II molekülü azalmasına yol açması, çeşitli proinflamatuvar sitokinler ve sitokin reseptörlerini inhibe etmesi şeklindedir (41). IL-10, Th2 ve Th0 dan IL-5 üretimi ve eozinofil etkinliğini azaltır, buna paralel olarak SİT esnasında eozinofilik katyonik protein düzeyleri azalmış bulunmuştur (49,50). IL-10'un makrofajlar üzerine inhibitör etkilerine ek olarak, B lenfositleri üzerine uyarıcı etkileri vardır ve insanlarda IgG4 üretimi için dönüştürücü faktör olabileceği düşünülmektedir (51). Ayrıca IL-10, suppressor of cytokine-signaling 3 (SOCS3) gen ekspresyonunu artırarak alerjik inflamasyonun azalmasına katkı sağlar (52). TGF-β, Treg hücrelerinden salınan ve alerjen toleransının gelişiminde rol oynayan önemli bir diğer moleküldür. TGF-β, B hücre diferansiyasyonu ve proliferasyonunu inhibe ederken, mukozal IgA dışındaki immünglobulinlerin salınımını azaltır. SİT, TGF-β yapımını artırır ve böylece spesifik IgA yapımının artmasına neden olur (41).

IgG4 alerjik reaksiyondan koruyucu etki gösteren bir non-inflamatuvar immünglobulin alt tipidir. Bu antikörün alerjeni IgE reseptörü taşıyan hücreye ulaşmadan önce yakalayarak mast hücrelerinin ve bazofillerin aktivasyonunu önlediği düşünülmektedir. IgG4 artmış aktivitesi, IgE aracılı alerjik reaksiyon ve mast ve bazofil aktivasyonunu engeller. SİT sonrası ilk aylarda spesifik IgE düzeylerinde artışlar oluşsa da izleyen aylar ve yıllar içinde önemli düşüşler görülür. SİT sırasında IgG4/IgE oranı artar, bu durum baskın

hücresinin Th2'den ziyade Treg olması ile ilişkilidir. IL-10, IL-4 ile uyarılmış IgE yapımını azaltırken, IgG4 yapımını artırır. Bu nedenle, IL-10 sadece T hücrelerinde tolerans oluşturmakla kalmaz, aynı zamanda alerjene özgü izotip antikor oluşumunu non-inflamatuvar yönde düzenler. IgG4 gibi IgG1 ve IgA antikorlarının blokaj özellikleri olduğu bildirilmektedir (41).

B lenfositler antikor yapma yeteneğine sahip tek hücre olduğu için humoral immün yanıtın merkezinde yer alır. Breg'ler IL-10 salgılayarak, Treg hücrelerinin yanı sıra hafıza T hücreler ve efektör CD4 T lenfositlerin gelişimini ve proliferasyonunu regüle eder (53). CD24hiCD27+Breg alt grubunun IL 10 aracılığıyla monositlerden stokin salınımını engellediği gösterilmiştir (54).

FOXP3+Treg hücrelerinden salgılandığı gösterilen IL-35'in; CD4+CD25+Treg hücrelerini artırırken, Th17 hücrelerinin farklılaşmasını inhibe ettiği ve IL-10 ile IFN- $\gamma$  serum seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir (55,56).

Son zamanlarda, birçok yeni baskılayıcı hücre alt grubu ve sitokinler gösterilmiştir. Bu yeni tanımlamalar SİT uygulamaları için yeni hedefler oluşturması ve SİT ile ilgili gelecekteki araştırmalarda dahil edilmesi gerekeceği için önemlidir.

Yapılan birçok çalışmaya rağmen; in vivo olarak Treg hücrelerinde moleküler mekanizmaların nasıl çalıştığı, Treg hücrelerin, aşı adjuvanları ile nasıl uyarıldığı, SİT ile oluşturulan Treg hücrelerin in vivo yaşam sürelerinin ne kadar olduğu, tümör antijenleri ve kronik enfeksiyöz ajanlar gibi immün tolerans istenmeyen durumlarda oluşan immünitede Treg hücrelerin olası rolü, yerleşik doku hücrelerinin immün toleransa katkısı, alerjik hastalıkların spontan iyileşmesi ve alevlenmesi mekanizmalarında Treg hücrelerin katkıları, SLİT ve EPİT sırasında yerel olayların çoğu, yüksek doz ve düşük doz alerjen SİT mekanizmalarında farklılıklar ve alerjen toleransının uzun süreli olmasına katkı sağlayan mekanizmalar, immünoterapinin bilinmeyenleri olarak sıralanabilir (41).

### Yeni Alerjenler ve Adjuvanlar

Yeni uygulama yöntemlerine ek olarak immünoterapide etkinliği artırırken yan etki olasılığını azaltma amacıyla yeni alerjenler ve

adjuvanlar geliştirmiştir. Rekombinan alerjenler, epitop peptid tedavileri, yeni adjuvanlar ve DNA aşısı bunların başlıcalarıdır.

Farklı alerjenler veya epitoplar rekombinan alerjenler ile füzyon hale getirilerek IgE'ye bağlanma kapasiteleri azaltılabilmektedir (57). Hibrid proteinleri tek bir molekülde çok sayıda T hücre epitopu içerdiği için immünojeniteleri fazladır. Alerjenlerin Fc $\gamma$ RI'la füzyonu ile oluşturulan hibrid alerjen proteinleri Fc $\epsilon$ RI ve Fc $\gamma$ RI reseptörlerine bağlanarak alerjene bağlı bazofil ve mast hücre degranülasyonunu azalttığı gösterilmiştir (58). Rekombinan teknoloji ile hastaya özel, sadece duyarlı olunan alerjenler uygulanabilmekte, yeni duyarlılık geliştirme riski yanında lokal ve sistemik yan etki riskide azaltılabilmektedir.

T hücre epitop peptid tedavisi; epitop içeren kısa peptid zincirleri verilerek antijen sunan hücrelerin sunumuna gerek kalmadan T hücrelerin uyarılmasıdır. B hücre epitop peptid tedavisinde ise IgE'ye bağlanan epitop bölgelerini taşıyan peptid yapılar kullanılmaktadır. Bu yolla hayvan deneylerinde blokaj IgG yapımının artırıldığı gösterilmiştir (59,60).

Alerjenlerin Toll-like reseptör (TLR) ligandları ile kombine edilmesi metodunun, Th2 yanıtını kontrol edebildiği ve Th1-Th2 yönünde olan alerjik yanıtın Th1-Treg yönüne kaydırabildiği gösterilmiştir (61). Bakteriyel hücre duvarında bulunan lipid A, TLR4 ligandıdır ve adjuvan olarak olumlu etkileri bulunmaktadır (62). TLR2 ligandı olan lipopeptidler, öldürülmüş E.Coli ve lektinin adjuvan olarak kullanımı üzerine çalışmalar yapılmaktadır (63).

Virüse benzer parçacıkların adjuvan olarak kullanılmasıyla alerjen spesifik T hücre yanıtlarını modüle etmenin mümkün olduğu gösterilmiştir (64). Alüminyum hidroksite alternatif olarak karbonhidrat bazlı partiküllerde güçlü IgG yanıtı, düşük yan etki profili gözlenmiştir (65). Hayvan deneylerinde fıstık alerjisine yönelik yapılan, E. Coli'nin adjuvan olarak kullanıldığı immünoterapide Th1 tarafından salınan sitokinlerin artarken, Th2 tarafından salınan sitokinlerin azaldığı gösterilmiştir (66).

DNA aşısının geliştirilmesi, immünoterapi uygulamalarındaki bir diğer yeniliktir. Replikaz-tabanlı DNA aşısının (TANK-bağlayıcı kinaz-1 (TBK1) DNA aşısı yoluyla immünojenite anahtar bir moleküldür) iyi güvenlik profiline sahip olduğu

bildirilmektedir (67). Bu konuda devam etmekte olan çalışmalarda lenf noduna yapılan enjeksiyonların uzun süreli koruyucu etkisi olduğuna dair ön sonuçların elde edildiği bildirilmiştir (5).

### Sonuç

Alerjen SİT, günümüzde alerjik hastalıkların doğal gidişini değiştirebilen ve patofizyolojiye yönelik uzun dönem etkileri olan tek tedavi yöntemidir. Alerjik hastalıkların tedavisinde birinci basamağı oluşturan alerjiden korunma ve farmakoterapiden sonra gelmektedir. Astım kontrolünün sağlanmasına katkı sağladığı, alerjik rinitli hastalarda astım gelişimini önlediği ve yeni duyarlanmaları önlediğine dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Doğru hasta ve uygun alerjen özütü seçimi ile tedavinin alerji uzmanları tarafından yönetilmesi, etkinlik ve olası risklerin önlenmesi için son derece önemlidir. Alerjen özütlerinin standardizasyonu ve farklı uygulama yolları ile yan etki riski azaltılmaya çalışırken optimum etkinlik sağlanması amaçlanmaktadır ve bu konuda çalışmalar halen devam etmektedir.

### Kaynaklar

- Kılıçturgay K. İmmünolojinin gelişimi. In: İmmünoloji. K Kılıçturgay (ed). Güneş ve Nobel Tıp Kitabevleri, Bursa, pp2, 1997.
- Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;1:1572-3.
- Freeman J. Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. *Lancet* 1911;2:814-7.
- Pajno GB, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, Lombardo F, et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:164-70.
- Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1-55.
- Cantani A, Arcese G, Lucenti P, Gagliesi D, Bartolucci M. A three-year prospective study of specific immunotherapy to inhalant allergens: evidence of safety and efficacy in 300 children with allergic asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1997;7:90-7.
- Metzger WJ, Turner E, Patterson R. The safety of immunotherapy during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1978;61:268-72.
- Rueff F, Przybilla B, Bilo MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, et al. Predictors of side effects during the build-up phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:105-11.
- Haeberli G, Bronnimann M, Hunziker T, Muller U. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1216-20.
- Robert E, Lenoir NC. Allergen immunotherapy: What can and cannot be mixed? *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:659-60.
- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD001186.
- Scadding GK, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to dust mite. *Clin Allergy* 1986;16:483-91.
- Enrique E, Malek T, Pineda F, Palacios R, Bartra J, Tella R, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a follow-up study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:283-4.
- de Boissieu D, Dupont C. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. *Allergy* 2006;61:1238-9.
- Kerzl R, Simonowa A, Ring J, Ollert M, Mempel M. Life-threatening anaphylaxis to kiwi fruit: protective sublingual allergen immunotherapy effect persists even after discontinuation. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:507-8.
- Bahçeciler NN, Özdemir C, Barlan I. Sublingual İmmünoterapi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3:30-5.
- Werfel T. Epicutaneous allergen administration: a novel approach for allergen-specific immunotherapy? *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1003-4.
- Mondoulet L, Dioszeghy V, Vanoirbeek JA, Nemery B, Dupont C, Benhamou PH. Epicutaneous immunotherapy using a new epicutaneous delivery system in mice sensitized to peanuts. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;154:299-309.
- Senti G, Graf N, Haug S, Rüedi N, von Moos S, Sonderegger T, et al. Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:997-1002.
- Mondoulet L, Dioszeghy V, Vanoirbeek JA, Nemery B, Dupont C, Benhamou PH. Epicutaneous Immunotherapy Using a New Epicutaneous Delivery System in Mice Sensitized to Peanuts. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154:299-309.
- Senti G, Prinz Vavricka BM, Erdmann I, Diaz MI, Markus R, McCormack SJ, et al. Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:17908-12.
- Martínez-Gómez JM, Johansen P, Erdmann I, Senti G, Cramer R, Kündig TM. Intralymphatic injections as a new administration route for allergen-specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150:59-65.
- Coop CA, Tankersley MS. Patient perceptions regarding local reactions from allergen immunotherapy injections. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:96-100.
- Roy SR, Sigmon JR, Olivier J, Moffitt JE, Brown DA, Marshall GD. Increased frequency of large local reactions among systemic reactors during subcutaneous allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:82-6.
- Windom H, Lockey R. An update on the safety of specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:571-6.
- Portnoy J, Bagstad K, Kanarek H, Pacheco F, Hall B, Barnes C. Premedication reduces the incidence of systemic reactions during inhalant rush immunotherapy with mixtures of allergenic extracts. *Ann Allergy* 1994;73:409-18.
- Stewart GE, Lockey RF. Systemic reactions from allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:567-78.



28. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:169-75.
29. 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.
30. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:660-77.
31. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1129-36.
32. Rank MA, Oslie CL, Krogman JL, Park MA, Li JT. Allergen immunotherapy safety: characterizing systemic reactions and identifying risk factors. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:400-5.
33. Ohashi Y, Nakai Y, Murata K. Effect of pretreatment with fexofenadine on the safety of immunotherapy in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:600-5.
34. Wang YH, Angkasekwinai P, Lu N, Voo KS, Arima K, Hanabuchi S, et al. IL-25 augments type 2 immune responses by enhancing the expansion and functions of TSLP-DC-activated Th2 memory cells. *J Exp Med* 2007;204:1837-47.
35. Bilsborough J, Leung DY, Maurer M, Howell M, Boguniewicz M, Yao L, et al. IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:418-25.
36. Liew FY, Pitman NI, McInnes IB. Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family. *Nat Rev Immunol* 2010;10:103-10.
37. Akkoc T, de Koning PJ, Rückert B, Barlan I, Akdis M, Akdis CA. Increased activation-induced cell death of high IFN $\gamma$ -producing T(H)1 cells as a mechanism of T(H)2 predominance in atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:652-8.
38. Meyer N, Zimmermann M, Bürgler S, Bassin C, Woehrl S, Moritz K, et al. IL-32 is expressed by human primary keratinocytes and modulates keratinocyte apoptosis in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:858-65.
39. Solarewicz-Madejek K, Basinski TM, Cramer R, Akdis M, Akkaya A, Blaser K, et al. T cells and eosinophils in bronchial smooth muscle cell death in asthma. *Clin Exp Allergy* 2009;39:845-55.
40. Zimmermann M, Koreck A, Meyer N, Basinski T, Meiler F, Simone B, et al. TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) and TNF- $\alpha$  cooperate in the induction of keratinocyte apoptosis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:200-7.
41. Akdis C, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:18-27.
42. Akdis M, Blaser K, Akdis CA. T regulatory cells in allergy: novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:961-9.
43. Chatila TA, Blaeser F, Ho N, Lederman HM, Voulgaropoulos C, Helms C, et al. JM2, encoding a fork head-related protein, is mutated in X-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome. *J Clin Invest* 2000;106:75-81.
44. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell L, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet*. 2001;27:20-1.
45. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Cramer R, et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med* 2004;199:1567-75.
46. Meiler F, Zumkehr J, Klunker S, Rückert B, Akdis CA, Akdis M. In vivo switch to IL-10-secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure. *J Exp Med* 2008;205:2887-98.
47. Anderson AE, Mackerness KJ, Aizen M, Carr VA, Nguyen D, Du Pre F, et al. Seasonal changes in suppressive capacity of CD4+ CD25+ T cells from patients with hayfever are allergen-specific and may result in part from expansion of effector T cells among the CD25+ population. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1693-9.
48. Han D, Wang C, Lou W, Gu Y, Wang Y, Zhang L. Allergen-specific IL-10-secreting type I T regulatory cells, but not CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) T cells, are decreased in peripheral blood of patients with persistent allergic rhinitis. *Clin Immunol* 2010;136:292-301.
49. Schandene L, Alonso-Vega C, Willems F, Gérard C, Delvaux A, Velu T, et al. B7/CD28-dependent IL-5 production by human resting T cells is inhibited by IL-10. *J Immunol* 1994;152:4368-74.
50. Rak S, Hakanson L, Venge P. Immunotherapy abrogates the generation of eosinophil and neutrophil chemotactic activity during pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:706-13.
51. Mauri C, Gray D, Mushtaq N, Londei M. Prevention of arthritis by interleukin 10- producing B cells. *J Exp Med* 2003;197:489-501.
52. Ito S, Ansari P, Sakatsume M, Dickensheets H, Vazquez N, Donnelly RP, et al. Interleukin-10 inhibits expression of both interferon  $\alpha$ - and interferon  $\gamma$ - induced genes by suppressing tyrosine phosphorylation of STAT1. *Blood* 1999;93:1456-63.
53. Fujimoto M. Regulatory B cells in skin and connective tissue diseases. *J Dermatol Sci* 2010;60:1-7.
54. Iwata Y, Matsushita T, Horikawa M, Dilillo DJ, Yanaba K, Venturi GM, et al. Characterization of a rare IL-10-competent B-cell subset in humans that parallels mouse regulatory B10 cells. *Blood* 2011;117:530-41.
55. Niedbala W, Wei XQ, Cai B, Hueber AJ, Leung BP, McInnes IB, et al. IL-35 is a novel cytokine with therapeutic effects against collagen-induced arthritis through the expansion of regulatory T cells and suppression of Th17 cells. *Eur J Immunol* 2007;37:3021-9.
56. Collison LW, Chaturvedi V, Henderson AL, Giacomini PR, Guy C, Bankoti J, et al. IL-35-mediated induction of a potent regulatory T cell population. *Nat Immunol* 2010;11:1093-101.
57. Saçkesen C. Alerjen immünoterapisinde yenilikler. *Türkiye klinikleri j int med sci*. 2007;3:45-8.
58. Karamloo F, Schmid-Grendelmeier P, Kussebi F, Akdis M, Salagianni M, von Beust BR, et al. Prevention of allergy by a recombinant multi-allergen vaccine with reduced IgE binding and preserved T cell epitopes. *Eur J Immunol* 2005;35:3268-76.
59. Focke M, Mahler V, Ball T, Sperr WR, Majlesi Y, Valent P, et al. Nonanaphylactic synthetic peptides derived from B cell epitopes of the major grass pollen allergen, Phl p 1, for allergy vaccination. *FASEB J* 2001;15:2042-4.
60. Westritschnig K, Focke M, Verdino P, Goessler W, Keller W, Twardosz A, et al. Generation of an allergy vaccine by disruption of the three-dimensional structure of the cross-reactive calcium-binding allergen. *J Immunol* 2004;172:5684-92.
61. Cramer R, Rhyner C. Novel vaccines and adjuvants for allergen-specific immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 2006;18:761-8.

62. Drachenberg KJ, Wheeler AW, Stuebner P, Horak F. A well-tolerated grass pollen-specific allergy vaccine containing a novel adjuvant, monophosphoryl lipid A, reduces allergic symptoms after only four preseasonal injections. *Allergy* 2001;56:498-505.
63. Roth-Walter F, Schöll I, Untersmayr E, Ellinger A, Boltz-Nitulescu G, Scheiner O, et al. Mucosal targeting of allergenloaded microspheres by Aleuria aurantia lectin. *Vaccine* 2005;23:2703-10.
64. Kündig TM, Senti G, Schnetzler G, Wolf C, Prinz Vavricka BM, Fulurija A, et al. Der p 1 peptide on virus-like particles is safe and highly immunogenic in healthy adults. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1470-6.
65. Larche M, Akdis CA, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nature Rev* 2006;6:761-71.
66. Li XM, Srivastava K, Grishin A, Huang CK, Schofield B, Burks W, et al. Persistent protective effect of heat-killed Escherichia coli producing 'engineered,' recombinant peanut proteins in a murine model of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:159-67.
67. Chua KY, Kuo IC, Huang CH. DNA vaccines for the prevention and treatment of allergy. *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2009;9:50-4.