SÜREKLİ ALLERJİK RİNİT'TE EV TOZLARI KENELERİ İMMÜNOTERAPİSİNDE SERUMDA SPESİFİK IgG DEĞİŞİMLERİ

SPESIFIC IgG ALTERATIONS IN PERENNIAL ALLERGIC RHINITIS WERE TREATED WITH IMMUNOTHERAPHY

Dr. Salih ÇANAKCIOĞLU, Dr. Rauf V. TAHAMİ(*)

ÖZET: *Sürekli Allerjik rinit'i olan 56 hastaya Dermatophagides Pteronyssinüs ve Dermatophagoides Farinae allerjenlerine karşı 18 ay süre ile immünoterapi uygulandı. Serumda antijene sepsifik IgG düzeyi mikro ELISA yöntemi ile immünoterapi başlangıcı, 6. ayında ve 18. ayında ölçülerek değerlendirildi.*

İmmünoterapi başlangıcı sepsifik İgG değerleri ile 18. ay sonuçları karşılaştırıldığında, artış, istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p < 0.001). Bu da hümoral immün yanıt için yeterli düzeyde antijene spesifik İgG oluştuğunu göstermekteydi.

Anahtar Sözcükler: *Ev tozu keneleri, Spesifik İgG, İmmünoterapi*

SUMMARY: *56 patients with perennial allergic rhinitis were treated_ with immunotherapy for dermatophagoides Pteronyssinüs and dermatophagoides Furinea for 18 months. Antigen specific IgG levels determined with micro ELISA procedur before, in 6. month and 18. month of immunotherapy. Antigen specific IgG increase was significant (p < 0.001). This reason shows that sufficient levels of antigen specific IgG forms in order to provide humoral imun response.*

Key Words: *Allergıc rhinitis, specific IgG, Imnunotherapy*

GİRİŞ

Sürekli allerjik Rinit'in etyolojisinden sorumlu olan iki majör allerjen Dermatophagoides Pteronyssinüs (Dp) ve Dermatophagoides Farinca (Df7 allerjene sepsifik immünoterapide (SİT) tüm dünyada yaygın olarak kullanılan ev tozları keneleri allerjenleridir (l, 2, 3). Bu iki allerjenin immünoterapisinde klinik ve laboratuar etkinliklerini ortaya koyan bir çok klinik araştırma bulunmaktadır (4, 5).

SİT'de meydana gelen immünolojik değişimler özellikle, İgG antikor formasyonunda supresyon, spesifik İgG blokun antikor yapımında artış ki buda İgG'in erken fazda artması, $İgG_4$'ün ise geç fazda artışının progressif olarak devam etmesi ile antiidiyotepik antikorlarda indüksiyon ve antijene spesifik suppessör T hücrelerinin aktivasyonu ile karekterizedir (6, 7). Spesifik İgG blokan antikor fraksiyonundaki antikor cevabının geç faz da dominant olması tedavinin klinik etkilerini ve iyileşme ile koreledir ve esas İgG blokan antikorlarının $İgG_4$ fraksiyonu olduğu tartışılmaktadır (8). SİT'in bu cevabında ise, spesifik İgG blokan antikorları ve $İgG_4$ antijenleri, mast hücreleri ve bazofillerdeki İgE antikorlarına bağlanmadan nötralize eder (11). Ayrıca İgE'lerin hücrelerdeki Fc reseptörlerine bağlanmasınıda engeller (12, 13, 14). Spesifik İgG ve $İgG_4$ kompleman sistemini aktive edemediğinden ve bazı inflamatuar hücrelerin Fc reseptörlerine bağlanamadığından İgGl ile yarışa girerek İgGl - antijen birleşimini engeller. Böylece immün komplexlerin oluşmasına mani olunarak, organizmanın immünolojik cevap oluşturması ile zarar görmesi engellenmiş olur. Bu olay, deney ortamına $İgG_4$'ü ekleyerek İgG1'in immün komplex ve kompleman aktivasyonu'nu engellenmesi ile gösterilmiştir (15, 16).

SİT'de, özellikle geç fazda antijene spesifik İgG $İgG_4$ düzeyinin artması, hem klinik iyileşmeyi sağladığı gibi, aynı zamanda İgE antikor oluşumunuda engelleyerek nasal hipersensitivitenin ortadan kalkmasında önemli bir rol oynamaktadır (6).

Bu çalışmamızda, özelikle Dp ve Df allerjenleri ile yapılan inımünoterapide ki serumda spesifik İgG blokan antikor düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

(*) İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi KBB Ana Bilim Dalı İSTANBUL

YÖNTEM VE GEREÇ

Çalışma Dizaynı

1993 Aralık - 1994 Aralık tarihleri arasında KBB Anabilim Dalı Allerji Polikliğimize rinit semptomları ile başvuran ve prick test, spesifik İgE tayinleri yapılarak sürekli allerjik Rinit tanısı konan 56 hasta (30 kadın - 20 erkek) çalışmaya alındı, serumda antijene spsifik İgG'nin tedavi öncesi ve immünoterapi l. idame (20 ay) bitimi sonuçlan karşılaştırıldı.

Hasta seçimi

Dp ve Df antijenlerine prick test' cevabı histamin değerinin üzerinde olan ev tozları ile klinik şikayetleri derhal artan ve spesifik İgE sonuçlan 3-4 klas olan hastalar, daha önce immünoterapi görmemiş ve başka bir immünolojik hastalık geçirmemiş olmalıdır şartı ile çalışmaya dahil edildi.

Elisa

Dp sİgG ve Df sİgG'nin serumda blokan antikor tayinleri mikro ELİSA yöntemi kullanılarak, Allerg "Gns Acti" Tip sistem (Dexalf, Gaithersburg, USA) ile immünoterapi öncesinde, başlangıç tedavisi bitiminde (6. Ay) ve birinci idame sonunda (18. Ay) olmak üzere 3 kez ölçüldü.

Sonuçlar Tablo l'deki klasifikasyona göre değerlendirildi.

Tablo I:

IgG KLASİFİKASYONU

KLAS	% ABSORBANS	AÇIKLAMA
0	< % 20	Ölçülebilecek düzeyin altında
1	% 21 – % 40	Negatif
2	% 41 – % 60	Düşük
3	% 61 – % 80	
4	% 81 – % 100	Yükselmiş antijen spesifik IgG
5	% 101 – % 120	
6	> %121	

İmmünoterapi

%50 oranında Dp ve Df antijenleri (Hall Haarlem Netherland) başlangıçta 10 A.Ü. 1000 A.ü ve 10.000 A.Ü. dozlarında 1-2 haftalık aralarla klasik şema sulkutan olarak uygulandı. Bu ilk tedavinin bitiminde sonra yine Dp ve Df antijenleri %50 oranlarında 10.000 A.Ü. dozda olmak üzere bir yıl süre ile birer aylık aralıklarla idame tedavisi tamamlandı.

İstatistik

Sonuçlar immünoterapi öncesi 6 ay, 18 Ay'da aritmetik ortalama ve Non-Parametik student-t testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Sürekli allerjik rinit'i olan 56 hastaya Dp ve Df antijenleri için SİT 18 aylık süre içinde uygulandı. Hastalarımızın Dp sİgG ve Df sİgG serum değerlendirilmeleri, immünoterapi öncesinde, başlangıç tedavisi bitiminde ve 1. İdame sonunda yapıldı. Sonuçlar Tablo II'de görülmektedir (Grafik 1).

Tablo II: İmmünoterapi'de Spesifik İgG sonuçları

	T. Ö (%)	6 (%)	1. (%)
Dp	11.8 ± 1.2	50.0 ± 3.2	123.6 ± 13.5
Df	17.3 ± 1.7	87.4 ± 10.6	117.1 ± 9.5

Tablo III'de Dp ve Df antijenleri tedavinin karşılaştırmalı sonuçları bulunmaktadır. İmmünoterapi başlangıcı ile 1. idame bitimi sonuçlarını karşılaştırdığımızda, Dp sİgG ve Df sİgG'deki artan fark istatistiksel olarakta anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

Tablo III: Spesifik İgG sonuçlarının karşılaştırılması

Karşılaştırma	t	< p
Dp:		
7. Ö – 6. Ay	t = -9.91	0.001
6. Ay – 18. Ay	t = -5.01	0.01
7. Ö – 18. Ay	t = -7.79	0.001
Df:		
7. Ö – 6. Ay	t = -6.21	0.01
6. Ay – 18. Ay	t = -2.51	0.1
7. Ö – 18. ay	t = -9.54	0.001

TARTIŞMA

Dp ve Df antijenleri ile yaptığımız immünoterapi de immünolojik değişimlerin en önemli kısmını teşkil eden spesifik İgG blokan antikor oluşumuna, tedavimize ne düzeyde etki ettiğini, Dp sİgG ve Df sİgG düzeylerini serumda mikro ELİSA yöntemi ile değerlendirdik. İmmünoterapinin başlangıcında elde ettiğimiz değerler spesifik İgG klasmanına göre hastaların hiç birinde sayılabilir düzeyde blokan antikor oluşmadığını göstermekteydi (Tablo II). Bu da çalış-

manın objektivitesi ve değerlendirmesi açısından oldukça önemli bir sonuç idi. Çünkü serum blokan antikor düzeyi aynı zamanda bize humoral immün yanıt hakkında fikir vereceğinden hastalarımızda, tedavi başlangıcında humoral yanıtın oluşmadığı da ortaya konmuş oldu.

Nakagama ve Ark.'nın çalışmalarında tedavi öncesi Df sİgG düzeyi %23.1 ± 14.1 olarak bildirilmektedir (17).

Einarsson ve Ark. Df antijeni ile yaptıkları l2 aylık immunoterapi sonucunda 16 haftada spesifik İgG düzeyinin oluşmaya başladığını ve 12 ay sonunda tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlılıkta bulunan yüksek düzeyde İgG blokan antikorları tespit ettiklerini bildirmektedirler ($p < 0.005$) (5). Ohashi ve Ark.'ları ise 6. aylık Df allerjen immünoterapisinde tedavi öncesi Df sİgG düzeyi % 25.7 ± 17.3.6 ay sonunda ise % 61,0 ± 40.9 olarak bildirilmektedirler ($p < 0.001$) (18). Nakagawa'nın çalışmasında blokan antikor düzeyi Df sİgG için 6. ay sonu değerleri % 46.2 ±28.1 ($p <0.001$) olarak bildirilmektedir (17). Bizim çalışmamızda Df sonuçları 6. ay sonunda yükselme gösterdi, Bu da istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo II, III) ($p < 0.001$).

Macchia ve Ark. zeytin polenleri için yaptıkları 30 hastalık, bir yıllık immunoterapi sonunda zeytin sepsifik İgG serum düzeylerindeki artışı uygulanan immunoterapinin dozu üzerinden 5.48 A.Ü/ml tedavi öncesi, 266.89 A.Ü/ml tedavi sonrası geometrik dağılım olarak bildirmektedirler, ($p < 0.001$) (19). Aynı şekilde Fling ve Ark/da rnountain Cedar polenleri için yaptıkları 19 hastalık immunoterapi çalışmalarında geç faz çift reaksiyon undaki supresyonun Mountain-Cedar sİgG4 düzeyi ile yüksek düzeyde korelasyon gösterdiği, bununda geç faz allerjik cevapta spesifik İgG blokan antikor düzeyine patonsiyel bir güç teşkil ettiğini vurgulamaktadırlar (20).

Buna karşın, Karlsion ve Ark. Clodorporium Herbarum için yaptıkları immunoterapi de 3. ayda spesifik İgG antikor düzeyinde istatistiksel anlamlılık taşıyan yükselme. Fakat 10 ay sonunda ise yine tedavi öncesi değerlerine yaklaştığını bildirmekteler. Ancak bu tedavi çocuklarda yapılan immunoterapi sonuçlarıdır (21).

Çalışmamızda, Df sİgG düzeyini 18. ay sonunda artmış olarak tepsit ettik (Tablo III) ve bu artışta istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$) (Grafik 1). Nakagawa ve Ark.'mn 18, ay sonunda %84.2 ± 32.2 Dflik sİgG sonucu ile uyumludur ($p < 0.001$) (17).

Pecoud ve Ark. Dp ve Dfyi birlikte değerlendirdikleri 24 hastalık 12 aylık immunoterapi çalışmalarıda sepsifik İgG düzeyinin 3. ayda anlamlı olarak başladığını ve 12 ay sonundaki artışında istatistiksel anlamlılık taşıdığını bildirmektedirler ($p < 0.001$) (22).

Bousguet ve Ark. 30 hastalık Dp SİT'de T. hafta sonunda Df sİgG'de anlamlı bir artış elde ettiklerini bildirmektedirler ($p < 0,001$) (23). Çalışmamızda Dp sİgG 6. ay sonucu ile karşılaştırdığımızda (Tablo III) aradaki farkı artış lehine anlamlı bulduk ($p < 0.001$). Aynı artış tedavimizin 18. ay sonunda da devam etti. (Tablo II, III) ($p < 0.001$). Pj'azzaue ve Bizzarone ise Dp için 57 Perennial Rinit'li hastanın 17'sine subkutan immunoterapi uygulamışlar ve Dp sİgG düzeyindeki artışı 24 ay sonunda istatistiksel olarakta anlamlı, bununda humoral immün yanıt için yeterli olduğunu, bu gelişmeninde tedavinin 3. ayından itibaren başlıyarak süratle artığını bildirmektedirler ($p < 0.001$) (24). Bu sonuçlar Pastorello ve Ark'larının, ve Ark.'ların plasabo kontrollü Dp SİT'deki Dp sİgG sonuçları ile de uyumlu bulunmaktadır (25, 26).

Yazışma Adresi: Dr Salih ÇANAKCIOĞLU
İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp
Fakültesi KBB
Anabilim Dalı ANKARA

KAYNAKLAR

1. AALBERSE R.C., DİEGES P.H., KNULBRETLOVA V. et al: IgG4 as blocking antibody. Clin, Rev. Allergy, I; 289-302, 1983.
2. AALBERSE R.C., VANDER GAAG R., VAN LEEUWEN L; Serologic aspects of IgG4 antibodies. I. Prolonged immumzation results in an IgG4 - Restricted response. j. Immunol. w30; 722-6. 1983.
3. ARLIAN L.G., BERNSTEIN I.L., GLLAGHER J.S.: The prevalence of house dust miter, Dermatophagoides spp, and arrociated environmental conditions in homes in ohino. J. Allergy Clin, Immunol, 69; 527-32, 1982.
4. BOUSQJUET J., CALVAYRAC P., BERNARD G. et al: Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides Pteronyssinus extract. J. Allergy Clin. Immunol, 76; 735-744, 1985.
5. CORRADE O.J., PASTORELLO E., OLLIER S. et al: A double-blind study of hyposensitization with an alginate conjugated extract of D. Pteronyssinıs (Conjuvac®) in patients with perennial rhinitis. Allergy, 44; 108-115, 1989,
6. DJURUP R.: The subclass ıiature and clinical significance of the İgG antibody response in patients undergoing allergen-specific immunotherapy. Allergy, 40; 469-489, 1985.

7. EINARSSON R., DREBORG S-, HAMMARSTRÖM L. et al: Monitoring of mite Dcrmatophagoides farinae allergen-specific IgG and IgG subclass distribution in patients on imunotherapy. Allergy, 47; 76-82, 1992.

8. FLING J.A., RUFF M.E. PARKER W.A. et al: suppression of the late cutoncous response by immunotherapy.J. Allergy Clin. Immunol, 83; 101-109, 1989.

9. HOLOGPAINER E., SALO OP. TARKIANEN E., MALMBERG H.: The most important allergens in allergic rhinitis. Acta Otolaryngol, suppl., 360; 16-18, 1979.

10. KARLSSON R., AGRELL B., DREBORG S. et al: A double-blind, multicenter immunothcrapy trial in children, using a purified and standardized cladorporium herbarum preparation. Allergy, 41; 141-50, 1986.

11. MACCHIA L., CALAFFA M.F., FELICE D.I. et al: Changes in skin reactivity, specific IgE and IgG levels after one year of immunotherapy in olive pollinosis. Allergy, 46; 410-418, 1991.

12. MCHUGH S.M., LAVELLE B., KEMENY D.M. et al: A placebo-Controllcd trial of immunotherapy with two extracts of Dermalophagoides Pteronyssinus in allergic rhinitis, comparing clinical out come with changes in antigce-specific IgE, IgG and IgG subclasses. J. Allergy Clin. Immunol, 86; 521-31, 1990.

13. MORITA Y., MIYAMOTO T., HORIUCHI Y. et al: Furtner studies in allergenic identity between house dust and the house dust mite, Dermatophagoides Farinae Hughes, 1961. Ann Allergy, 35; 361-6, 1975.

14. MOSS R.B., HSU Y-P, KWASNICKI J.M. et al: I sotypic and antigenic restriction of the blocking antibody response to rye grass pollen: Correlation of rye group I antigen-specific IgGl with clinical response. J. Allergy Clin. Immunol. 79; 387-98, 1987.

15. NAKAGAWA T.: The role of IgG subclass antibodies in the clinical response to immunotherapy in allergic disease. Clin. and Exp. Allergy, 21; 289-296, 1991.

16. NAKAGAWA T.: De weck AL. Mernbrane receptors for the IgG4 subclass on human basophils and mast cells. Clin. Rev. Allergy, 1; 197-206, 1983.

17. NAKAGAWA T., KOZEKI H., KATAGIRI J. et al: Changes of house dust mite-specific IgE, IgG and IgG subclass antibodies during immunothcrapy in patients with perennial rhinitis. Int. Archs Allergy appl.. Immun, 82; 95-99, 1987.

18. NORMAN P.: An overwiev of immunotherapy: Implications for the future. J. Allergy Clin. Immunol, 65; 87-96, 1980.

19. OHASHI Y., NAKAI Y., NAKAGAWA T. et al: House durst mite-specific IgE, IgG l, and IgG4 antibodies in patients with pcrennial rhinitis. Ann otol Rhinol laryngol, 96; 434-437, 1987.

20. PASTORELLO E.A., ORTOLANI C., INCORVALLA C. et al: A double-blind study of hyposensitization with an alginate-conjuguted extract of Dermatophaogides Ptreonyssinus (Conjuvac®) in patients with PERENNİAL RHINITIS. ALLERGY, 45; 505-514, 1990.

21. PECOUD A., NICOD L., BADAN M. et al: Effects of one-year hyposensitization in allergic rhinitis. Allergy, 45; 386-392, 1990.

22. PIZZA I., BIZZARO N: Humoral response to subcutaneous, oral, and nasal immunotherapy for allergic rihinilis due to Dermatophagoides Pteronyssinus. Ann. of Allergy. 71; 461-469, 1993.

23. SAKAMOTO Y., NAKAGAWA T., Ito K. et al: Solidphase radio-immunoassay for treatment of IgG antibodies specific for the house dust mite, dermatophagoides Farinae. Ann. Allergy, 52; 303-8, 1984.

24. URBANEK ME., FORSTER J., KARİTZKY D., ZIUPA J: The prognostic significance of specific IgG anlibodies in insect sting allergy. Eur J Pcdiatr, 136; 31-4,1981.

25. VAN DER ZEE JS., VAN SWIETEN P., AALBERSE RC.: Inhibition of complement activation by lgG4 antibodies. Clin Exp. Immunol, 64; 415-22, 1986.

26. VAN DER ZEE JS, VAN SWIETEN P., AALBERSE RC: Serologic aspects of IgG4 antibodies. II. IgG4 antibodies form small. NonprecipitatĪng immune complexes due to functional monovalency. J Immunol, 137:3566-71, 1986.