

İMMÜNÖTERAPİNİN ALLERJİK RİNİT ÜZERİNDEKİ ETKİNLİĞİ: KLİNİK DEĞERLENDİRME VE RİNOMANOMETRİK ÖLÇÜM

EFFECTS OF IMMUNOTHERAPY ON ALLERGIC RHINITIS: CLINICAL OUTCOME RHINOMANOMETRIC EVALUATION

Dr. Nesil KELEŞ (*), Dr. Ömer C. ILICALI (*), Dr. Kemal DEĞER(*)

ÖZET: Allerjik rinitli hastalarda antijen-spesifik parenteral immünoterapinin etkinliği klinik parametreler ve rinomanometrik ölçümler ile değerlendirildi. Çalışma grubuna perennial allerjik rinit (*Dermatophagoides pteronyssinus*) ve mevsimsel allerjik rinitli (çim poleni) 40 hasta aldı. Klinik parametreler immünoterapiden önce ve immünoterapiden 6 ve 12 ay sonra hastalar tarafından doldurulan günlük semptom kartları ile değerlendirildi. Nazal direnç immünoterapiden önce ve immünoterapiden 12 ay sonra aktif anterior rinomanometri ile ölçüldü. İmmünoterapi çim poleni ve *Dermatophagoides pteronyssinus* standart ekstraktları ile subkutan yoldan yapıldı. Enjeksiyonlar önce haftalık periodlar halinde, takiben yaklaşık 18 haftalık bir sürede idame dozuna çıkıldıktan sonra iki hafta ve ayda bir olmak üzere subkutan olarak yapıldı. Sonuçların istatistiksel analizi Student t testi ile yapıldı. İmmünoterapi öncesi ve immünoterapi 6 ve 12 ay sonrası semptom skorları karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı farklilik saptandı ($p < 0.0001$). Diğer taraftan immünoterapi öncesi ve immünoterapi sonrası yapılan rinomanometrik ölçümlerde hem dekonjestansta hem dekonjestanlı toplam nazal direnç değerlerinde anlamlı bir azalma kaydedilmedi (sırasıyla $p = 0.486$ ve $p = 0.8046$). Allerjen-spesifik immünoterapinin iyi seçilmiş allerjik rinitli hastalarda, klinik şikayetleri iyileştirmede etkili bir tedavi yöntemi olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Allerjik rinit, immünoterapi, rinomanometri

SUMMARY: We assessed the efficacy of antigen -specific parenteral immunotherapy on allergic rhinitis with clinical parameters and rhinomanometry. Forty patients with perennial allergic rhinitis due to *Dermatophagoides pteronyssinus* (*D. pteronyssinus*) and seasonal allergic rhinitis due to grass pollens were included in the study. Clinical parameters were measured before and after 6 and 12 months of immunotherapy by using daily diary cards. Nasal obstruction was evaluated by measuring nasal resistance. Active anterior rhinomanometry was performed in all patients before and after 12 months of immunotherapy to measure the nasal resistance. Subcutaneous injections of standardized extract of grass pollen and *D. pteronyssinus* were used. Injections were continued weekly and subjects achieved a maintenance dose during a 18 weeks period. The results were analyzed by means of Student test. Significant improvement occurred in symptom scores 6 and 12 months after immunotherapy compared to pretreatment scores. ($p < 0,0001$). There was no statistically significant reduction in total nasal resistance between rhinomanometric measurements performed before and 12 months after immunotherapy both in baseline conditions and following topical decongestion ($p = 0.486$ and $p = 0.8046$ respectively).

We conclude that parenteral antigen - specific immunotherapy is an effective treatment method in ameliorating the symptoms of allergic rhinitis in properly selected patients.

Key Words: Allergic rhinitis, immunotherapy, rhinomanometry

GİRİŞ

Spesifik immünoterapinin mevsimsel ve perennial allerjik rinit semptomlarını kontrol altına almakta etkili olduğuna dair plasebo kontrollü pek çok araştırma yapılmıştır (1, 7, 9). İmmünoterapinin etkinliği klinik ve immünolojik parametrelerle değerlendirilebilir. Çeşitli çalışmalarda immünolojik parametreler arasında serum spesifik IgE seviyesinde azalma, serum spesifik IgG4 blokan antikor oluşumu, sitokin profilinde kayma, yardımcı T hücre hiperreaktivitesinde değişiklik ve eozinofil aktivasyonunda azalma bildirilmiştir (9, 10). Diğer taraftan, klinik parametreler (semptom skoru, nazal challenge, cilt prick testi) ile yapılan çalışmalarda ise, bu parametrelerden hangilerinin klinik düzelme ile en iyi korelasyonu gösterdiği hakkında farklı görüşler yer almaktadır (7). Subjektif bir değerlendirme olmasına rağmen

hastanın semptomlarında azalma nazal challenge ve prick testlerdeki düzelmeye göre klinik düzelmeyi daha iyi yansıtmaktadır.

Allerjik rinitin sık karşılaşılan semptomlarından biri olan burun tıkanıklığının değerlendirilmesinde subjektif metodların yanı sıra objektif metodlarda kullanılabilir. Rinomanometri burun tıkanıklığını nazal direnci ölçerek objektif olarak değerlendirebilen bir metottür. Ancak kliniği ne derece yansıttığı tartışmalıdır. Çünkü vücut postürü, nazal siklus, ilaç kullanımı gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir.

Çalışmamızda parenteral alerjen - spesifik immünoterapinin allerjik rinit tedavisindeki etkinliği subjektif olarak semptom skoru ve objektif olarak nazal direncin rinomanometrik ölçümleri değerlendirildi.

* İ.Ü. İstanbul Tıp Fak. KBB Anabilim Dalı Çapa - İSTANBUL

YÖNTEM ve GEREÇ

Hasta Grubu:

Perennial ve mevsimsel allerjik riniti olan 40 hasta çalışma kapsamına alındı. 13 hastada mevsimsel, 27 hastada perennial allerjik rinit teşhis edildi. Hasta grubu 26 kadın ve 14 erkek hastadan oluşmakta olup yaşları 12-36 yaş arasında idi. Hastaların çalışmaya alınma koşulları;

1- Allerjik rinit hikayesi (perennial allerjik rinitlerde 6 aydan fazla, mevsimsel allerjik rinitlerde en az iki mevsim),

2- Derm. pteronyssinus veya çim polenlerine pozitif cilt testi (Stallergenes Laboratoires, Fransa). Cilt prick testinde, cilt reaksiyonunun (endurasyon) çapı 3 mm' nin üzerinde olması ve negatif kontrol solusyonuna karşı reaksiyon gelişmemesi pozitif immünolojik cevap olarak değerlendirildi.

3- Astım bronşiyale hikayesi olmaması,

4- Daha önce bu allerjenlere karşı immunoterapi uygulanmamış olması,

5- Septal deviasyon ve polip gibi patolojilerin olması,

6- Tek bir allerjene karşı allerjisi olması. Ayrıca hastaların hepsinde serum spesifik IgE ölçümleri radioimmunesay testi (RAST) ile yapıldı. (Pharmacia, Ltd. İngiltere).

Klinik parametreler:

Semptom skorları immunoterapiden önce ve sonraki 6. ve 12. aylarda değerlendirildi. Hastalardan tedaviye başlamadan önceki 1 ayda ve tedavinin 6. ve 12. ayında semptomlarını günlük kart doldurarak değerlendirmeleri istendi. Semptomlar (burun tıkanıklığı, hapşırma, burun akıntısı) 0-3 arasında skorlanarak sabah ve akşam kaydedildi. Haftalık ortalamalar alındı.

Rinomanometrik ölçümler immunoterapiden önce ve immunoterapinin 12. ayında aktif anterior metotoda oda ısısında oturur pozisyonda Uluslararası Standartlara uygun olarak 150 Pa'da Rhinotest MP-500 ile yapıldı (2). ölçümler dekonjestanlı (%0.1 oksimetazolin) ve dekonjestansız olarak immunoterapiye başlandığı günde ve 12 ay sonrasında yapıldı. Hastanın ölçümlerden en az 48 saat önce topikal ve sistemik dekonjestan kullanmaması sağlandı.

Sadece çim poleni ve D. pteronyssinus standardize aşılarda (Staallergenes Laboratories, Fransa) önce haftada bir, takiben yaklaşık 18 haftalık bir sürede idame dozuna çıkıldıktan sonra iki hafta ve ayda bir olmak üzere subkutan olarak yapıldı.

istatistiksel değerlendirme Student t-testi ile yapıldı ve $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların hepsi idame dozuna ulaştı. Ancak bazı hastalarda lokal / sistemik reaksiyonlar nedeniyle idame dozuna daha uzun sürede ulaşıldı.

Semptom skorları değerlendirildiğinde immünoterapi öncesi ortalama skor 63.07 iken immünoterapi sonrası 6. ayda 28.76 ve 12. ayda 23.07 olarak bulundu. (Tablo 1). Semptom skorlarında immünoterapi öncesine göre hem 6 hem 12. ay sonunda anlamlı bir azalma kaydedildi ($p < 0.0001$). (Tablo 1)

Tablo 1: Semptom Skorlarındaki değişiklik-

ler

	İT öncesi		İT 6 öncesi		İT 12 öncesi	
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD
Semptom	63.07	6.02	28.75	15.13*	23.07	16.17*

* $p < 0.0001$

Diğer taraftan rinomanotrik ölçümlerde toplam nazal direnç immünoterapi öncesi dekonjestanlı 0.50 Pa-sec/ml iken immünoterapi sonrası 12 ayda 0.48 Pa-sec/ml, dekonjestansız 0.56 Pa-sec/ml iken immünoterapi sonrası 12. ayda 0.54 Pa-sec/ml olarak bulundu. Her ne kadar nazal dirençte azalma kaydedilmiş olsa da tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü, (sırasıyla $p = 0.8046$ ve $p = 0.486$). (Tablo 2)

Tablo 2: Toplam nazal direncin, ortalama, SD ve istatistiksel sonuçları

Total Nazal Direnç Pa - sec / ml					
	İT öncesi		İT 12 öncesi		p değeri
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
Dekonjestansız	0.50	0.20	0.48	0.20	0.4860
Dekonjestanlı	0.56	0.31	0.54	0.76	0.8046

TARTIŞMA

İmmünoterapi hem mevsimsel hem de perennial allerjik rinit tedavisindeki etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yöntemidir. İmmünoterapinin etkinliği hakkında

pek çok çalışma yapılmasına rağmen, klinik yararı sağlayan mekanizma netleştirilememiştir. Mekanizma her ne olursa olsun, klinik netice ile uyum göstermesi gerekir. Çalışmamızda immünoterapi öncesine göre immünoterapi sonrası 6. v 12. aylarda semptom skorlarında anlamlı bir azalma kaydedilip ($p < 0.0001$). Ancak bu parametrenin subjektif olmak gibi bir dezavantajı mevcuttur.

Allerjik reaksiyonunun patogenezi incelendiğinde allerjen ile provokasyonu takiben ani reaksiyon ve sonra semptomların tekrarladığı geç faz reaksiyon olduğu görülmektedir. Allerjik hastalığın patogenezinde erken faz reaksiyonu kadar geç faz reaksiyonu da önemlidir. Dahası, literatürde, geç faz reaksiyonun uzun sürmesi, steroidlere cevap vermesi ve hücre salınımında inflammatuar enflamasyona yol açması nedenleriyle, erken reaksiyona göre allerjik rinit kliniğini daha iyi yansıttığı bildirilmektedir (4). Geç faz reaksiyonu esnasında yapılan nazal sitolojik incelemede başta eozinofiller olmak üzere enflammatuar hücre salınımında artış olduğu saptanmıştır (11). Bunun yanında allerjik hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda immünoterapinin bronşial challenge sonunda gelişen allerjik reaksiyonun erken fazına kıyasla geç fazında daha etkili olduğu gösterilmiştir (8, 32, 13). Ancak Iliopoulos ve ark. tarafından yapılan çalışmada immünoterapinin nazal challenge sonucu gelişen erken ve geç faz reaksiyonlara karşı farklı etki göstermediği bildirilmiştir (4).

Allerjik rinit semptomları arasında burun tıkanıklığı en önemli semptomlardan biri olarak sayılabilir ve geç faz reaksiyonun bir özelliği olan enflammatuar reaksiyon ile yakın ilişkilidir. Burun tıkanıklığı subjektif olarak değerlendirilebildiği gibi, rinomanometre ile nazal direncin objektif olarak değerlendirilmesinde mümkündür. Pastorella ve ark. burun tıkanıklığı semptomu ve nazal direncin rinomanometrik ölçümünün geç faz reaksiyonunda ki enflammatuar hücre salınımı ile anlamlı olarak korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (11). Çalışmamızda immünoterapinin allerjik rinit tedavisindeki etkinliğini, immünoterapi öncesi ve 12 ay sonrasında semptom skorlarının yanı sıra Rinomanometre ile nazal direnç (dekonjestansız ve dekonjestanlı) farklılıklarını ölçerek de değerlendirdik. rinomanometrik ölçümler allerjen provokasyonu yapılmadan gerçekleştirildi. Aslında nazal provokasyon testleri immünoterapinin allerjik semptomlar ve mediatör salınımını üzerindeki etkinliğini değerlendirmede kabul gören bir metottur (4, 7, 9). Hastanın nazal provokasyon esnasında doğal allerjen konsantrasyonlarından daha yüksek miktarda allerjene maruz kalma olasılığı nedeniyle çalışmamızda rinomanometri provokasyon yapılmadan immünoterapi öncesi ve sonrası normal koşullarda uygulandı. Semptom skorlarında immünoterapi öncesi ile sonrası

arasında anlamlı bir fark olmasına rağmen rinomanometre ile ölçülen toplam nazal dirençte anlamlı bir farklılık saptanmadı. pek çok araştırmacı burun tıkanıklığı ile toplam nazal direnç arasında korelasyon olmadığını bildirmiştir (5). Bu sonuç tıkanıklık hissinin sadece havayolu obstrüksiyonu ile ilgili olmadığını, nazal mukozadaki sinir uçlarının fonksiyonlarının başka faktörler tarafından da etkilenebileceğini göstermektedir (3). Ayrıca rinomanometri sıklıkla güvenilir sonuçlar vermemesi nedeniyle eleştirilmektedir (11). Bunların yanı sıra allerjik rinit alevlenme ve remisyonlarla seyreden enflammatuar bir reaksiyon hastalığıdır (6). Biz immünoterapi sonrası yaptığımız ölçümleri alevlenme esnasında yapmış olabiliriz ya da immünoterapi öncesi yapılan ölçümler remisyon döneminde gerçekleştirilmiş olabilir.

Sonuç olarak, rinomanometrik ölçümler ile teyid edilmemiş olsa da, allerjen - spesifik immünoterapi hem mevsimsel hem de perennial allerjik rinit semptomlarını iyileştirmede etkili bir tedavi yöntemidir.

Yazışma Adresi: Dr. Nesil KELEŞ

İ.Ü. İstanbul Tıp Fak.
KBB Anabilim Dalı Çapa-
İSTANBUL

KAYNAKLAR

1. BOUSQUET J., BECKER WM., HEJJAOUI A., CHANAL I., ET AL: Differences in clinical and immunologic reactivity of patients allergic to grass pollens and multiple-pollen species II: Efficacy of a double-blind, placebo controlled, specific immunotherapy with standardized extracts. J Allergy Clin Immunol 81:43-53, 1991.
2. CLEMENT PAR: Committee report on standardization of rhinomanometry. Rhinology 22: 151,5, 1984
3. ECCLES R, LANCASHIER B, TOLLEY NS. Experimental studies on nasal sensation to airflow. Acta Otolaryngol (Stockh) 103:303-6, 1987.
4. ILLIPOULOS O., D., ADKINSON F, CRETICOS PS., et al.: Effects of immunotherapy on the early, late and rechallange nasal reaction to provocation with allergen: Changes in inflammatory mediators and cells. J Allergy Clin Immunol 87: 855-66, 1991.
5. JONES AS., WILLAT DJ, DURMAN LM., NASAL AIRFLOW: Resistance and sensation. Journal of Laryngology and Otology 103:909-911,1989.

6. KALİNER MA., ALLERGIC RHINITIS. MYGIND.N., NACLERIO MR(Eds): Allergic and non-allergic rhinitis clinical aspects 1st edition. Munksgaard, Copenhagen. 1993, pp. 153-6.
7. MCHUGH SM., PHIL D., LAVELLE B., KEMENY DM., et al.: A placebo - controlled trial of immunotherapy with two extracts of Dermatophagoides pteronyssinus in allergic rhinitis, comparing clinical outcome with changes in antigen-specific IgE, IgG and IgG subclasses. J Allergy Clin Immunol 86: 521 - 32, 1990.
8. METZER WJ., DONNELEY BA. RICHESON HB.: Modification of late asthmatic responses (LAR) during immunotherapy for alternaria-induced asthma. J Allergy Clin Immunol 71: 119, 1983.
9. NOMAN PS.-immunotherapy for nasal allergy. J Allergy Clin Immunol 81: 992-6, 1988.
10. OHASHI Y., NAKAI Y., OHNO Y., OKAMATA H., et al.: Natural course of serum-specific immunoglobulin E and immunoglobulin G4 for a span of eight years in untreated patients with perennial allergic rhinitis. Laryngoscope 107: 382-5, 1997.
11. PASTORELEO EA., RIARIO-SFORZA GG., INCORVAIA C., SEGALA M., et al Comparison of rhinomanometry, symptom score, and inflammatory cell counts in assessing the nasal late phase reaction to allergen challenge. J Allergy Clin Immunol 9: 85-92, 1994.
12. PRICE JF., WARNER EN., HEY MW., TURNER JF.: A controlled trial of hyposensitization with absorbed tyrosine Dermatophagoides pteronyssinus antigen in childhood asthma: in vivo aspects. Clin Allergy 14: 209-19, 1984.
13. WARNER DJ., PRICE JF., SOOTHIEL JF., HEY EN.: Controlled trial of hyposensitization to Dermatophagoides pteronyssinus antigen in childhood asthma. Lancet 2: 912, 1978.