

# Subkütan Mevsim-Öncesi İmmünoterapi Sonrası Gelişen Sistemik Yan Etki: Olgu Sunumu

## The Systemic Side Effect That Developed After Subcutaneous Pre-Seasonal Immunotherapy: Case Report

**Dr. Adin SELÇUK, Dr. Kürşat Murat ÖZCAN, Dr. İbrahim ÖZCAN, Dr. Hüseyin DERE**

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, IV. KBB Kliniği, Ankara

### ÖZET

Subkütan alerjen spesifik immünoterapi sonrası sistemik yan etkiler nadir görülür. Bunların büyük bir kısmı enjeksiyonu takip eden 30 dakika içinde görülür. 30 dakikadan sonra görülenler geç yan etkiler olarak kabul edilir. Yan etkiler sonrası tedavinin kesilmesine genellikle ihtiyaç olmaz. Bu yazıda, immünoterapi sonrası geç sistemik yan etki gelişen ve tedavinin kesilmesini gerektiren bir olgu sunulmuştur. 23 yaşında erkek hastaya, mevsimsel alerjik rinit şikayetleri ile mevsim öncesi immünoterapi planlandı. Subkütan mevsim öncesi immünoterapi bir hafta ara ile 2 kez uygulandı. Hastaya ilk yapılan enjeksiyondan 10 saat sonra başlayan ateş, halsizlik, miyalji ve yorgunluk şikayetleri oldu. Planlanan tedavi protokolü uygulanmaya devam edildi. İkinci enjeksiyonu takiben 12 saat sonra aynı şikayetler tekrar gözlemlendi. Ateş antipiretiklerle kontrol altına alınamadı ve 3 gün devam etti. Bu bulgular, immünoterapinin sistemik yan etkisi olarak kabul edildi ve tedavi sonlandırıldı. Hastalar geç dönemde görülebilecek yan etkiler açısından bilgilendirilmeli, yan etki gelişmesi durumunda tedavi planı gözden geçirilmelidir.

### Anahtar Sözcükler

Mevsimsel alerjik rinit, alerjenler, immünoterapi, polen, yan etkiler

### ABSTRACT

The occurrence of adverse reactions to allergen specific immunotherapy is rare. Most of them appear within 30 minutes after injection. The reactions occurring after 30 minutes are called as late side effects. Usually treatment dropout is not required. In this paper, we present a case that required discontinuation of the treatment because of developing of a late systemic side effect that had never been reported before. Subcutaneous pre-seasonal immunotherapy was planned to a 23 year-old man with seasonal allergic rhinitis. The patient received subcutaneous pre-seasonal immunotherapy for 2 times with 1 week interval. Ten hours after first administration, he had complaints of fever, discomfort, myalgia and tiredness. Planned immunotherapy regimen was continued and same complaints were repeated 12 hours after second injection. Fever could not be controlled with medication and went on for 3 days. Complaints of generalized myalgia, discomfort, arthralgia and tiredness accompanied with the fever. These clinical findings were suggested as systemic adverse reactions of immunotherapy and the treatment is discontinued. Patients should be informed about the side effects that could appear in late period and in case of side effect occurring, the treatment protocol should be overviewed again.

### Keywords

Rhinitis, allergic, seasonal, allergens, immunotherapy, polen, adverse effects

3. Ulusal Rinoloji Kongresi ve CITRAS'da sunulmuştur (21-25 Nisan 2007, Bodrum, Muğla).

Çalışmanın Dergiye Ulaştığı Tarih: **03.05.2007**

Çalışmanın Basıma Kabul Edildiği Tarih: **09.06.2007**



Yazışma Adresi

**Dr. Adin SELÇUK**

Kasım Gülek Sok. 1/10 Bahçelievler 06500 Ankara

E-posta: sadin27@yahoo.com

## GİRİŞ

Alerjik rinit tedavisinde 3 ana strateji; alerjenden kaçınma, ilaç tedavisi ve alerjen spesifik immünoterapidir. Alerjenden kaçınma ve medikasyon; hastalık şiddetini azaltmaya yönelik önlemlerdir. Spesifik immünoterapi, hastalık şiddetini azaltırken, ilaç kullanma gereksinimini ve astıma dönüşme riskini azaltarak terapötik etki sağlar ve yaşam kalitesini yükseltir. Alerjen spesifik enjeksiyon immünoterapisinin (SIT) hastalık üzerine olumlu etkisi aydınlatılmış ve kabul edilmiş olmasına rağmen, çeşitli yan etkilere yol açması ve hayatı tehdit edici reaksiyonlara neden olabilmesi, tedavi güvenilirliğini düşürmektedir.<sup>1-3</sup>

Alerjik rinitli hastalara uygulanan enjeksiyon immünoterapilerindeki yan etki risk faktörlerine bakıldığında, alerjik rinite eşlik eden bazı hastalıkların ve predispozan faktörlerin olduğu görülmüştür. Bunun üzerine 1993 yılında Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI) immünoterapi sonrası gelişebilecek yan etki risk faktörleri tanımlamıştır. Bu risk faktörleri göz önünde bulundurularak uygulanan SIT tedavilerinin ciddi sistemik reaksiyon ya da ölümle sonuçlanmasının önemli ölçüde azaltılacağı bildirilmiştir.<sup>3,4</sup>

Bu yazıda mevsim öncesi SIT uygulaması sonrası geç sistemik yan etki geliştiren, tedavinin kesilmesini gerektiren bir olgu sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

23 yaşında erkek hasta, mevsimsel olarak artış gösteren alerjik rinit şikayetleri ile burun allerjisi polikliniğine başvurdu. Anamnez, KBB muayenesi ve deri testleri ile üç pozitif ot polen allerjisi saptandı. 2 yıl düzenli alerjiden korunma-kaçınma önlemlerine uyan ve medikal tedavi alan hastanın semptomlarının kontrol altına alınamaması nedeni ile alerjen spesifik immünoterapi planlandı. Ancak mesleki nedenlerle sık şehir değişikliği öyküsü olması üzerine hasta mevsim öncesi immünoterapi programına alındı. Olgu muhtemel riskler konusunda bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş onayı alındı. Kronik hastalık, otoimmün hastalık, psikiyatrik bozukluk,

astım ve adrenalin kullanımına engel durum varlığı yönleriyle araştırıldı.

Olguya Ocak 2007 tarihinde, alüminyum hidroksit jelde ot karışımı ve çavdar alerjenleri ile hazırlanmış subkütan mevsim öncesi immünoterapi, birer hafta ara ile 2 kez, 30 SE/ml.lik flakondan 0.1 ve 0.3 ml konsantrasyonlarında uygulandı.

Subkütan alerjen enjeksiyonunu takip eden 30 dakika boyunca olgu burun allerjisi polikliniğinde gözlemlendi. Gözlem sırasında lokal ya da sistemik yakınma olmadı, komplikasyon gözlenmedi. Uygulama boyunca alerji medikal tedavisine devam edildi. Hastaya ilk yapılan enjeksiyondan 10 saat sonra başlayan halsizlik, ateş, miyalji, yorgunluk şikayetleri oldu. Antipiretik tedavi ve istirahat ile bir gün içinde düzeldi. Bu nedenle planlanan tedavi şeması uygulanmaya devam edildi. İkinci enjeksiyonu takiben 12 saat sonra aynı şikayetler tekrar gözlemlendi. Ateş antipiretiklerle kontrol altına alınamadı ve 3 gün devam etti. Ateşle birlikte yaygın miyalji, halsizlik, yorgunluk yakınmaları oldu. Ateş etiyojisine yönelik kan, idrar ve boğaz kültürleri çalışıldı. Solunum fonksiyon testi parametreleri tedavi öncesiyle benzer bulundu. Dahiliye, intaniye ve göğüs hastalıkları kliniklerince değerlendirildi. Tüm muayene ve tetkik sonuçları normal olarak bulundu. Bu bulgular immünoterapi sistemik yan etkisi olarak kabul edildi ve tedavi sonlandırıldı. Tedavi sonlandırıldıktan sonra 3 aylık takibinde herhangi bir şikayeti olmadı.

## TARTIŞMA

SIT, alerjiden kaçınma ve ilaç tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda uygulanan, klinik etkinliği kanıtlanmış, tedavi sonuçları iyi bilinen bir tedavi yöntemidir. 1911 yılında ilk kez Noon tarafından alerjik rinit tedavisinde kullanılmıştır.<sup>5</sup> 1954 yılında ilk plasebo kontrollü çalışma yapılmıştır.<sup>6</sup> 2006 yılına kadar 51 randomize, plasebo kontrollü enjeksiyon immünoterapi çalışması bildirilmiştir.<sup>3</sup> Yaklaşık yüz yıldır, inhalan alerjenler kullanılarak mevsimsel/perennial alerjik rinit ve astma semptomlarının önlenebileceğine dair pek çok çalışma yapılmış ve SIT yaygın kabul görmüştür.<sup>3</sup>

Spesifik immünoterapi çeşitli yollarla uygulanabilmekle birlikte, en yaygın kullanılan ve en çok pla-

sebo kontrollü klinik çalışma yapılmış formu enjeksiyon immünoterapisidir.<sup>3</sup> Ancak enjeksiyon immünoterapisi ile ilgili bildirilen yan etkiler, son yıllarda daha çok sublingual immünoterapinin tercih edilmesine neden olmuştur. SIT sonrası lokal veya sistemik yan etkiler görülebilir. Lokal yan etkiler enjeksiyon yerinde eritem, endurasyon, kaşıntı, lokal ödem ve rahatsızlık hissidir. 5 cm.nin üstünde endurasyon geniş lokal reaksiyon kabul edilir. Sistemik yan etkiler halsizlik veya yorgunluk gibi basit şikayetler olabileceği gibi, anafilaktik şok ve ölüme kadar gidebilen ciddilikte olabilir.<sup>4,7,8</sup> 1993 yılında EAACI, SIT sonrası görülen sistemik yan etkileri 4 derece olmak üzere gruplandırmıştır (Tablo 1).<sup>4</sup> SIT sonrası görülen reaksiyonların büyük bir çoğunluğu lokal reaksiyonlar ve erken evre sistemik reaksiyonlardır.<sup>4,7,8</sup>

Bu olguda görülen yan etkiler, birinci derece yan etkiler olan Ig-E dışı reaksiyonların neden olabileceği düşünülen non-spesifik bulgularla benzerlik göstermektedir. Ancak olgunun öncelikli yakınması yüksek ateş olmuştur. Her iki enjeksiyon uygulamasını takiben yaklaşık 10 saat sonra 40 dereceye varan yüksek ateş oluşmuştur. Calderon ve ark.nın 1950- 2006 yılları arasında yapılan tüm subkütan alerjen immünoterapisi çalışmalarını derleyen kapsamlı çalışmalarında, yan etki raporlarının hiçbirinde ateş belirtilmemiştir.<sup>3</sup> Olgumuzda ateş etiolojisi her yönüyle araştırılmış, herhangi bir spesifik neden bulunamamıştır. Her iki enjeksiyonu takiben yaygın miyalji, eklem ağrısı ve halsizlik ile birlikte yüksek ateş görülmesi aşı komp-

likasyonu olarak kabul edilmiştir. Olgumuzda gelişen komplikasyon, 1993 yılında EAACI'nın yaptığı gruplandırmaya göre<sup>4</sup> 1.derece olarak kabul edildi. SIT sonrası tedavinin kesilmesini gerektiren reaksiyonlar genellikle 3 ve 4. derece sistemik yan etkilerdir. Bu olguda meydana gelen sistemik yan etki 1. derece olmasına rağmen alışılmamış bir yan etki olan ateş kontrol altına alınmadığından tedavi sonlandırılmıştır.

SIT sonrası görülen yan etkiler ilk 30 dakika içerisinde erken yan etkiler olarak kabul edilir. 30 dakikadan daha sonra görülen yan etkiler geç yan etkilerdir. Bu olguda görülen SIT yan etkisi; 'geç sistemik reaksiyon'dur. SIT sonrası görülen yan etkiler sıklıkla ilk 30 dakikada görülür.<sup>5,9,10</sup> Calderon ve ark.nın tüm randomize plasebo kontrollü 51 SIT çalışmasını inceledikleri derlemelerinde, 11 çalışmada geç sistemik reaksiyon bildirilmiştir.<sup>3</sup> Her bir enjeksiyon için sistemik reaksiyon gelişme riski çeşitli çalışmalarda çeşitli oranlarda bildirilmiştir; %0.093 - 3.2.<sup>4,8,10-12</sup>

Nielsen ve ark.<sup>13</sup> hızlandırılmış immünoterapide enjeksiyondan bir saat önce kullanılan antihistaminik premedikasyonunun yan etki sıklık ve şiddetini azaltacağını bildirmiştir. Olgumuz tedavi boyunca günde tek doz antihistaminik tablet kullanılmaktaydı ve semptomlar kontrol altında idi. Alüminyum hidroksit ile hazırlanan depo aşılarda diğer formlara göre en az yan etkiye yol açan aşı formudur.<sup>14,15</sup> Olguya alüminyum hidroksit jelde hazırlanan allerjen ekstreleri uygulandı.

EAACI, alerjen immünoterapisi sonrası görülen sistemik reaksiyonlara yol açabilecek risk faktörleri belirlemiştir (Tablo 2).<sup>4</sup>

Olgumuz bu risk faktörleri yönünden değerlendirildiğinde şu özellikler mevcuttu: Tedavi sonrası flakonlar kontrol edilerek doz hatası olmadığı görüldü. Hastada astım öyküsü yoktu. Tedavi öncesi göğüs hastalıkları konsültasyonu ve solunum fonksiyon testleri yapılarak herhangi bir patolojinin olmadığı gösterilmişti. Yüksek hipersensitivitesi yoktu; alerjik yakınmaları orta derecedeydi ve prick test sonucu üç pozitif ot polen alerjisi saptanmıştı. Olgu beta blokör ilaç kullanılmıyordu. Kullanılan alerjen ekstresi güvenilir ve standardize edilmiş bir preparattı. Hastalığın akut alevlenmesi yoktu ve tedavi polen mevsimi dışında

**Tablo 1.** Alerjen spesifik immünoterapi sonrası görülen sistemik yan etkilerin derecelendirmesi

1. Derece	Non-spesifik reaksiyonlar: Muhtemel -IgE aracılıklı olmayan reaksiyonlar; Baş ağrısı, halsizlik, eklem ağrısı, vb.
2. Derece	Hafif sistemik reaksiyonlar; Antihistaminik veya inhale beta agonistlere yanıt veren hafif rinit-astma (PEFR >%60).
3. Derece	Yaşamı tehdit etmeyen sistemik reaksiyonlar; Tedaviye iyi yanıt veren ürtiker, anjiödem, şiddetli astma (PEFR < %60).
4. Derece	Yaşamı tehdit edici sistemik reaksiyonlar; Yaygın kaşıntı, ürtiker, eritem, bronkospazm, hipotansiyon. Anafilaktik şok.

**Tablo 2.** Alerjen spesifik immünoterapi sonrası gelişebilecek sistemik reaksiyon risk faktörleri

1. Doz hataları
2. Astım öyküsü
3. Yüksek hipersensitivite (IgE ile gösterilen)
4. Beta blokör kullanımı
5. Alerjen ekstresinin formülü ve standardizasyonu
6. Akut alevlenme sırasında enjeksiyon yapılması
7. Yeni şişeden enjeksiyon yapılması
8. Tedavi protokolü; hızlandırılmış immünoterapi

uygulanmıştı. Hastamızda yan etki birinci ve ikinci enjeksiyonlar sonrası geliştiğinden, yeni şişeden enjeksiyon yapılması risk faktörü de mevcut değildi. Subkütan mevsim öncesi immünoterapi protokolü ile birer hafta ara ile alerjen ekstreleri uygulamasında doz artımı hızlıdır. Bu olguda tedavi protokolünde alerjen dozunun hızlı yükseltilmesinin yan etkilere yol açmış olması beklenebilir. Ancak olgunun yakınmaları ilk enjeksiyondan sonra da görülmüştür. Bu nedenle tedavi protokolü de bir risk faktörü olarak gözükme-

mektedir. Olguda SIT yan etkisine neden olabilecek risk faktörleri değerlendirildiğinde herhangi bir neden bulunmamıştır. Bu olguda meydana gelen sistemik reaksiyonların nonspesifik, IgE aracılıklı olmayan reaksiyonlar olduğu düşünülmüştür.

## SONUÇ

Alerjen spesifik immünoterapi sonrası yan etkiler sıklıkla enjeksiyon immünoterapisi sonrası görülür. Subkütan mevsim öncesi immünoterapi protokolü, alerjen dozlarının hızla artırıldığı, kısa süre içerisinde immünizasyonu hedefleyen bir tedavi protokolüdür. Alerjen duyarlılığı yüksek kişilerde bu tedavi yönteminin daha sıklıkla yan etkilere yol açabileceği akılda tutulmalıdır. Bu olguda daha önce literatürde bildirilmemiş bir reaksiyon olan ateş, halsizlik ve kas eklem ağrıları ile birlikte değerlendirildiğinde birinci derece geç sistemik yan etki olarak düşünülmüştür. Hastaların yan etki açısından sorgulandıkları süre enjeksiyonu takiben ilk 30 dakikayla sınırlı kalmamalı, her enjeksiyon öncesi, hasta bir önceki enjeksiyon sonrası geç reaksiyonlar açısından sorgulanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(5 suppl): 147-336.
2. Bozkurt B, Karakaya G, Kalyoncu AF. Seasonal rhinitis, clinical characteristics and risk factors for asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;138:73-9.
3. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;24;1: 1-89.
4. Position paper: Immunotherapy. (EAACI) The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 1993;48(14 Suppl):7-35.
5. Haugaard L, Dahl R, Jacobsen L. A controlled dose-response study of immunotherapy with standardized, partially purified extract of house dust mite: clinical efficacy and side effect. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91: 709-22.
6. Malling HJ. Allergen-specific immune therapy in the treatment of asthma. *Ugeskr Laeger* 2000 (abstract);162: 477-9.
7. Nettis E, Giordano D, Ferrannini A, Tursi A. Systemic reactions to allergen immunotherapy: a review of the literature. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2003;25:1-11.
8. Dursun AB, Sin BA, Oner F, Misirligil Z. The safety of allergen immunotherapy (IT) in Turkey. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:123-8.
9. Bavbek S, Celik G, Ediger D ve ark. Severity and associated risk factors in adult asthma patients in Turkey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:134-9.
10. Winther L, Arnved J, Malling HJ, Nolte H, Mosbech H. Side-effects of allergen-specific immunotherapy: a prospective multi-centre study. *Clin Exp Allergy* 2006;36:254-60.
11. Gastaminza G, Algorta J, Audicana M, Etxenagusia M, Fernandez E, Munoz D. Systemic reactions to immunotherapy: influence of composition and manufacturer. *Clin Exp Allergy* 2003;33:470-4.
12. Bousquet J, Lockey R, Malling H. WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102: 558-62.

13. Nielsen L, Johnsen JR, Mosbech H, Poulsen LK, Malling HJ. Antihistamine premedication in spesific cluster immunotherapy: a double-blind, placebo controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1207-13.
14. Mellerup MT, Hahn GW, Poulsen LK, Malling H. Safety of allergen-specific immunotherapy. Relation between dosage regimen, allergen extract, disease and systemic side-effects during induction treatment. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1423-29.
15. Cadario G, Marengo F, Ranghino E et al. Higher frequency of early local side effects with aqueous versus depot immunotherapy for hymenoptera venom allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14:127-33.