

# Yeni Geliştirilen İmmunoterapi Modelleri

## *New Development Models in Immunotherapy*

### Öz

Alerjen spesifik immünoterapi (SİT), alerjik hastalıkların tedavisinde kür sağlayan ve uzun süre koruyucu etkisi olan tek spesifik tedavi yöntemidir. Yüz yılı aşkın süredir alerjik hastalıkların tedavisinde kullanılmasına rağmen günümüzde halen immünoterapi etkinliği ve yan etkilerine dair problemler yaşanmaktadır. Aynı zamanda uzun tedavi süresinin işgücü ve zaman kaybına yol açması, SİT için yeni uygulama yolları ve alerjen modelleri üzerinde çalışmalar yapılmasına neden olmaktadır. Tüm bu uygulamaların hepsinde immün sistemi en iyi uyarabilecek en az yan etkiye sahip doz ve konsantrasyonda alerjen ekstresinin standardizasyonu önem taşımaktadır. Yeni geliştirilen immünoterapi modelleri ve alerjen ekstralarının uzun dönem etkinlik, güvenilirlik, astım gelişiminin ve yeni alerjik duyarlanmaların önlenmesi konusunda yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Bu makalede yeni geliştirilen immünoterapi materyalleri ve yeni uygulama yöntemlerinden sözedilecektir.

### Abstract

In the treatment of allergic diseases, allergen specific immunotherapy (SIT) is the only specific treatment method that provide cure and long term protective effect. Although SIT have been used over the past one hundred years, there are still some problems about side effects and efficacy of immunotherapy. Furthermore taking a long time of treatment causes loss of labor and time, hence new studies on allergen models and use of administration of SIT is made. In all of these administrations the standardization of allergen extract which has the most effective immun stimulation concentration and lowest observed adverse effect level is important. There is a need for research about long term efficacy, safety, prevention asthma and new allergen sensitization of new developed immunotherapy models and allergen extract. This article reviews new developed immunotherapy materials and administration methods.

### Giriş

Alerjen spesifik immünoterapi (SİT) yüz yıldan daha uzun süredir alerjik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. İlk immünoterapi uygulamaları, 1911'de

*Dr. Dilek DOĞRUEL,*  
*Dr. Derya Ufuk ALTINTAŞ*  
*Çukurova Üniversitesi Çocuk*  
*Alerji İmmünoloji Bilim Dalı*  
*Uzmanı Çukurova Üniversitesi Çocuk*  
*Alerji İmmünoloji Bilim Dalı*

*Yazışma Adresleri /Address for*  
*Correspondence:*  
*Çocuk İmmünolojisi vr Alerjisi*  
*Uzmanı Çukurova Üniversitesi Çocuk*  
*Alerji İmmünoloji Bilim Dalı, Adana*

*Tel/phone: +90 322 338 60 60*  
*mail: deryaufuk@gmail.com*

### Anahtar Kelimeler:

Alerji, immünoterapi,  
intra lenfatik, epikutanöz,  
sublingual

### Keywords:

Allergy, immunotherapy,  
intralymphatic, epicutaneous,  
sublingual

*Geliş Tarihi - Received*  
*01/01/2017*  
*Kabul Tarihi - Accepted*  
*28/01/2017*

Noon ve Freeman tarafından (1,2) alerjik riniti olan hastalara kaynatılmış polen ekstraktlarının subkutan olarak uygulanması ile başlamıştır. İmmünoterapi konusunda ilk kontrollü çalışmalar ve alerjen ekstraktlarının standardizasyonu ise 20. yüzyılın ortalarında gerçekleşmiştir (3,4). İlerleyen yıllarda standardize alerjenlerin üretimi ile daha sağlıklı ve güvenilir çalışmalar yapılabilmektedir.

Fakat SİT'nin, deneyimli bir klinisyen tarafından yakın izlem gerektirmesi, uzun tedavi süresi ve tekrarlayan enjeksiyonların işgücü ve zaman kaybına yol açması ve sistemik reaksiyonlar gibi istenmeyen etkiler hasta uyumunu azaltmaktadır (5). Bu nedenle SİT uygulamaları için yeni uygulama yolları ve alerjen modelleri üzerinde çalışmalar başlamıştır.

Bu yeni immünoterapi uygulama yolları arasında, son 2 dekattır sublingual immünoterapi (SLİT)' de kaydedilen artışlar gözlenmektedir (6). Uygulama yolu nedeni ile avantajı olan bu yöntemde de uzun tedavi süresinin yanı sıra etkinliğinin daha az onaylı olması alerjen immünoterapisinde yeni uygulama yollarının araştırılmasına neden olmuştur. Bunun yanı sıra oral, intranazal, intralenfatik ve epikutanöz immünoterapi uygulamaları ise denemekte olan yeni uygulama yollarıdır (Tablo 1).

Alerjen spesifik immünoterapide rekombinant alerjenler veya alerjenlerin kimyasal veya moleküler modifikasyonlarının farklı yollar ile uygulanması, alerjik hastalıkların geniş bir yelpazede daha kolay ve kısa sürede tedavisini amaçlamaktadır (Tablo 2). Fakat hangi hastada hangi immünoterapi modelinin uygulanabileceği; alerjen ekstraktlarının elde edilebilirliği, hasta ve/veya hekimin coğrafi lokalizasyonu, hastanın özel bir uygulama için tercihi veya yeteneği gibi birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir.

## Yeni Geliştirilen İmmünoterapi

### Uygulama Yolları

#### Sublingual İmmünoterapi

Sublingual immünoterapi, SKİT'e alternatif olarak önerilmiş ve ilk çift kör plasebo kontrollü çalışmalar 1986 yılında yapılmaya başlanmıştır (7). Alerjik hastalıkların tedavisinde kolay uygulama yöntemi, güvenilirliği, istenmeyen yan etki riskinin daha az ve etkinliğinin SKİT'e yakın olması gibi nedenlerle tercih edilen alternatif bir yöntem olmuştur (8).

Sublingual immünoterapi uygulamasının mekanizması olarak dil altında yoğun olarak bulunan Langerhans benzeri dendritik hücrelerin alerjeni bölgesel lenf bezlerine taşıyıp burada alerjik yanıtı baskılayıcı tipteki T hücrelerini uyarak immünolojik yanıtın gelişmesine yol açtığı düşünülmektedir. Ayrıca alerjenin mukozal bölgede uzun süreli teması da SLİT uygulamasında önem taşımaktadır (9).

Dilaltı damla formuna ek olarak sprey ya da tablet formu da kullanıma sunulmuştur. 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 (10). Beş yaş altında SLİT etkinliğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Genellikle SKİT'e göre SLİT'de uygulanan alerjen dozları 50-100 kat daha fazladır. Kaydedilen klinik düzelme için 15-25 mikrogram dozunda alerjen proteini önerilmekle birlikte hangi dozun en iyi immünolojik yanıt oluşturduğu, tedavinin ne sıklıkla ve ne kadar süre uygulanması gerektiği konusunda yeterli veri bulunmamaktadır (11).

Sublingual immünoterapinin alerjik hastalıkların tedavisindeki klinik etkinliğini araştıran çift kör plasebo kontrollü çalışmalar, çeşitli meta analizler ile değerlendirilmiştir.

**Tablo 1.** Farklı immünoterapi uygulama yollarının karşılaştırılması

Model	Uygulama rejimi	Etkinlik	Güvenilirlik	Diğer
SKİT	Haftalık doz artışını takiben 3-5 yıl arası aylık idame doz uygulaması	Medikasyon skorunda plaseboya göre kanıtlanmış etkinlik	%0.1 sistemik reaksiyon riski	%6-84 oranında immünoterapiye uyumsuzluk
SLİT	Doz artışı olmadan günlük sabit dozda 3-5 yıl uygulama	Medikasyon skorunda plaseboya göre kanıtlanmış etkinlik	Oral mukozal reaksiyonlar yaygın, %0.05 sistemik reaksiyon riski	%21-93 oranında immünoterapiye uyumsuzluk
İLİT	1 ay ara ile 3 enjeksiyon	Nazal provakasyon testinde belirgin düzelme	Sistemik reaksiyonlar bildirilmemiş, lokal reaksiyonlar sık	3 yıllık SKİT uygulaması ile eşdeğer etkinlik
	14 gün ara ile 3-6 enjeksiyon	Plaseboya göre etkinliği gösterilememiş	Yan etkiler nedeni ile tedaviye uyumsuzluk	
EPİT	6 hafta boyunca haftalık 8 saatlik uygulama	Vizuel Analog skorunda plaseboya göre %30 düzelme	Egzema ve sistemik yan etkiler nedeni ile tedaviye uyumsuzluk	

rilmiştir. Meta analizler SLİT'in alerjik hastalıkların tedavisinde semptomların şiddetini azaltan etkin ve güvenilir bir yöntem olduğunu ve SKİT'e alternatif olabileceğine işaret etmektedir. SLİT'in uzun dönem etkinliğinin araştırıldığı birçok çalışmada semptom ve medikasyon skorları, hayat kalitesi ile birlikte immünolojik parametrelerin kaydadeğer düzelme olduğu bildirilmektedir (11).

Bununla birlikte SLİT ve SKİT içeren 36 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde alerjik hastalıkların semptom ve medikasyon skorlarında SLİT'e göre SKİT'de daha belirgin düşme olduğu bildirilmektedir. Alerjen spesifik immunoterapide SLİT'nin tercihi SKİT'e göre etkinliğinden ziyade uygulama esnasında daha az istenmeyen etkilerin görülmesinden kaynaklanmaktadır (12).

Sublingual immunoterapi uygulaması ile ilgili olarak en sık dudaklarda ve dilde kaşıntı ve şişlik, ağızda karıncalanma hissi, tat kaybı gibi lokal ve nadiren gastrointestinal yan etkiler bildirilmektedir (13, 14). Lokal reaksiyonlar genellikle tedavinin başlangıcında ortaya çıkar ve premedikasyon veya doz ayarlaması yapılmaksızın haftalar içinde geriler. Bugüne dek SLİT'e bağlı ölüm bildirilmemekle birlikte rapor edilen anafilaksi olguları da bulunmaktadır (15,16). Sistemik reaksiyonlar genellikle doz arttırma fazında ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte SLİT ile ilişkili hayatı tehdit edici reaksiyonlar için risk faktörleri olarak; tedavide düzensizlik ve tedaviye uyum sorunu, önceden sistemik reaksiyon öyküsü, ağır ve kontrolsüz astım, standardize olmayan alerjen ekstraktlarının kullanılması sayılabilir (17).

### **Oral Alerjen Spesifik İmmunoterapi**

Oral immunoterapi (OİT) uygulama çalışmaları yıllardır solunumsal alerjilerde yapılmasına rağmen sıklıkla besin alerjisi ile ilişkilendirilmektedir. Yavaşça artan dozlarda aköz veya kapsül formunda uygulanır. SLİT'in aksine alerjen ekstraktı, bağırsak mukozasından emilip gastrointestinal sistemde antijen sunan hücreler tarafından tutulması için hızlıca ağız yolu ile alınır. Sıklıkla polen alerjisi olan bireylerde uygulanmasına rağmen OİT aynı zamanda ev tozu ve kedi tüyüne duyarlılığı olan bireylerde de denenmiştir (5). Bu çalışmaların çoğunda semptom ve medikasyon skorlarında belirgin düzelme olduğu gösterilmesine rağmen bazı çalışmalarda ise sadece yüksek konsantrasyonda bu etkilerin ortaya çıkabileceği ve hatta plaseboya göre herhangi bir etkinliği olmadığı dahi gösterilmiştir (18-20).

Bugüne dek OİT ve SKİT'in etkinliğini karşılaştıran iki çalışma yapılmıştır. Çayır polen alerjisi olan rinokon-

juktiviteli çocuklarda OİT ve SKİT'in karşılaştırıldığı ilk çalışmada semptomlar üzerinde OİT'in etkisinin olmadığı gösterilmiştir (21). Ev tozu alerjisi olan astımlı çocuklar üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise her iki immunoterapi grubundakilerde semptomlarda belirgin azalma gösterilmesine rağmen SKİT'in OİT'e göre daha etkin olduğu bildirilmiştir (22).

Bugüne dek OİT ile ilişkili bildirilen yan etkiler sıklıkla bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, distansiyon gibi gastrointestinal sisteme ait bulgular olmuştur. Nadiren astım alevlenmesi, solunum sıkıntısı ve hipotansiyon gibi sistemik reaksiyonlar da bildirilmiştir (5).

Yapılan çalışmalar ışığında SKİT ile karşılaştırıldığında OİT'in etkinliği tartışmalıdır. Ayrıca oldukça pratik bir uygulama yöntemi olmasına rağmen yan etkiler çoğu hasta için kabul edilemez olabilmektedir.

### **Lokal nazal alerjen spesifik immunoterapi**

Lokal nazal immunoterapi (LNİT), ilk defa 1970'lerde tanımlanan ve o dönemden beri alerjen ekstraktlarının nazal kaviteye uygulanma yöntemidir. Nazal immunoterapide aköz (modifiye edilmemiş) veya allergoid (glutaraldehid veya formaldehid ile kimyasal olarak modifiye edilmiş form) ekstraktlar kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda her iki formun birbirine üstünlüğü gösterilememiştir (5).

LNİT ve SKİT etkinliğini karşılaştıran çalışma olmasına rağmen uygulama kolaylığı LNİT için avantaj oluşturmuştur. Nazal sprey veya alerjen ile kaplanmış nazal şeritler şeklinde çeşitli uygulama şekilleri denenmiş fakat birbirinden çelişkili sonuçlar bildirilmesi ve lokal istenmeyen etkilere yol açması nedeni ile SLİT'in uygulamaya başlanmasıyla terk edilmiştir (5).

### **İntralenfatik immunoterapi**

Dendritik hücrelerden zengin olan lenf bezleri, damar ve sinir dokusu içermemektedir. Bu immunoterapi yönteminde lenf nodu içine direkt enjeksiyon ile alerjenler uygulanır (5). İmmunoterapi, inguinal lenf bezine ultrason eşliğinde üç enjeksiyon halinde alerjen enjekte edilmesi ile gerçekleştirilir. İntralenfatik immunoterapide, alerjen direk olarak lenf noduna uygulandığından diğer immunoterapi yöntemlerine göre daha düşük alerjen dozu ile daha kuvvetli immün yanıt oluşturulur (23).

İntralenfatik immunoterapinin ortaya çıkmasının temelinde SKİT ile uygulanan immunoterapi uygulamasının daha kısa sürede, daha az konsantrasyonda alerjen

ile daha etkili bir yanıt elde etme amacı yatmaktadır. Bu nedenle ilk defa fareler üzerinde yapılan çalışmalarda arı venom fosfolipaz A2, ovalbumin ve kedi tüyü, ot ve çayır polen alerjenlerinin intralenfatik uygulamasının B ve T hücre immün cevabı uyardığı gösterilmiştir (24). Ayrıca İLİT ile alerjen konsantrasyonunun %0.1'i ile neredeyse 20 kat daha fazla alerjen spesifik IgG2a antikör cevabının gösterilmesi ile de intralenfatik enjeksiyon uygulaması ile immunoterapi etkinliğinin artacağı da düşünülmüştür. Aynı zamanda SKİT ile karşılaştırıldığında daha kısa sürede daha fazla biyodağılım olduğu da gösterilmiştir (24). Bu yöntem ile ilgili ilk randomize kontrollü çalışma 2008 yılında, inguinal lenf noduna düşük konsantrasyonda çayır polen alerjen ekstratlarının ayda bir kez 3 doz enjeksiyonu şeklinde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada İLİT ile, 3 yıllık perenial SKİT rejimi ile eşdeğer klinik ve immünolojik yanıt ve alerjene daha hızlı klinik tolerans elde edilmiştir (25). Bu ilk çalışmanın sonuçları daha sonra çift kör plasebo kontrollü çalışmalar ile desteklenmiştir. Düşük konsantrasyonda üç doz rekombinant kedi alerjeninin (MAT-Fel d 1) intralenfatik enjeksiyonunun uygulandığı plasebo kontrollü bir çalışmada, alerjene nazal tolerans ile birlikte IL-10 üretimi ile korele IgG4 yanıtı ile güçlü bir regulatuar T hücre cevabı saptanmıştır (26). Çayır polenine duyarlı alerjik rinitli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada bir gruba 100000SQ ünite dozunda 3 yıl boyunca SKİT uygulanırken diğer gruba 1000SQ konsantrasyonda toplam 3 doz olacak şekilde İLİT uygulanmış. İmmunoterapinin 4. ayında İLİT uygulanan grupta nazal duyarlılığın azaldığı saptanmakla birlikte bu grupta ilk polen mevsiminde SKİT uygulanan gruba göre kurtarıcı ilaç kullanımı belirgin olarak daha az saptanmış. Bu çalışmada, daha düşük konsantrasyonda az sayıda alerjen uygulamasının, İLİT'in SKİT'e göre daha güvenli ve daha fazla oranda hasta uyumu olan bir yöntem olduğu düşünülmüş (26). Fakat yakın zamanda çayır poleni ile yapılan çift kör plasebo kontrollü başka bir çalışmada ise İLİT ile plasebo alan gruba göre semptomlarda, kurtarıcı ilaç gereksinimi, hayat kalitesi ve atopi skorunda anlamlı bir düzelme saptanmamış (27).

### ***Epikutanöz İmmunoterapi***

Dış etkenlere karşı bir fiziksel bariyer işlevi gören cilt epidermis ve dermis olmak üzere 2 tabakadan oluşmaktadır. Epidermis başlıca keratinositler olmak üzere melanositler ve antijen sunan Langerhans hücreleri içermektedir. Langerhans hücreleri epidermal hücrelerin sadece %3-5'ini olmasına rağmen cilt yüzeyinin %20'sini oluş-

turmaktadır. Epidermisin antijen sunan hücrelerden zengin olması EPİT çalışmalarının ortaya çıkmasına neden olmuştur (24).

Normalde cilt üzerine bir yama içinde olacak şekilde aşılardan kolayca uygulanmasına rağmen stratum korneum tabakasının geçirgenliğinin az olması nedeni ile yeterince immün cevaba neden olmaz. Tarihte ilk epikutanöz olarak çiçek aşısının stratum korneum tabakasının kazınması yöntemi ile cilde uygulanması şeklinde bu yöntem kullanılmıştır. Günümüzde bu yöntem teknolojik gelişmeler sayesinde direk epidermisdeki antijen sunan hücrelerin hedeflendiği yöntemler ile yer değiştirmiştir. Bu yöntemler ile sitokin sekresyonuna yol açan keratinositlerin fiziksel irritasyonu ile immün sistemin aktivasyonu amaçlanmaktadır. Alternatif bir diğer yöntem ise tıkaçıcı bir yama ile ter birikimine neden olup artan cilt hidrasyonu vasıtası ile antijenin epidermise nüfuzunun artırılması esasına dayanır (24).

Tüm bu bilgiler ışığında 20. yüzyılın başlarında Phillips ve arkadaşları tarafından başlatılan intradermal polen ekstraktı uygulamalarını (28), plasebo kontrollü epikutanöz alerjen immunoterapi çalışmaları takip etmiştir. Bu yöntem ile ilk randomize plasebo kontrollü çalışmalar çayır poleni alerjisi olan alerjik rinitli hastalarda denenmiştir. Mevsim öncesinden başlanarak tüm polen mevsimi boyunca hastaların ön kol iç yüzlerine haftada bir kez 48 saat boyunca çayır polen alerjeninin uygulandığı bu çalışmada plaseboya göre alerjik semptomlarda azalma olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda toplam uygulanan alerjen dozu klinik cevap ile ilişkili bulunmuştur. Deriye tatbik edilen yama şeklindeki bu uygulama güvenli olarak bulunmuş, sadece kaşıntı ve ekzema gibi lokal yan etkilerde artış olduğu gösterilmiştir (29,30). Aynı uygulama inek sütü alerjisi olan olgularda da denenmiş yine semptomlarda azalma olmakla birlikte plasebo grubuna göre daha fazla lokal yan etki izlenmiştir (31).

Bu yöntem ile uygulanabilecek optimal alerjen dozu belirlemek için 132 hasta ile yapılmış FazI/IIa çalışmasında alerjik rinit semptomlarındaki düzelme ile tedavi dozu arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Fakat yüksek alerjen dozu, daha fazla kaşıntı, kızarıklık veya ekzema gibi lokal yan etkiler ile ilişkili bulunmuş ve 11 hasta (%8.3) tedavi gerektiren bu istenmeyen etkiler nedeni ile çalışma dışı bırakılmıştır (30).

Epikutanöz immunoterapinin besin alerjisi tedavisinde mast hücre degranülasyonunu önleyerek etkili olduğu saptanmış ve fıstık ve inek sütü alerjilerinde denemekte olan Faz I ve II çalışmaları da başlatılmıştır (24).

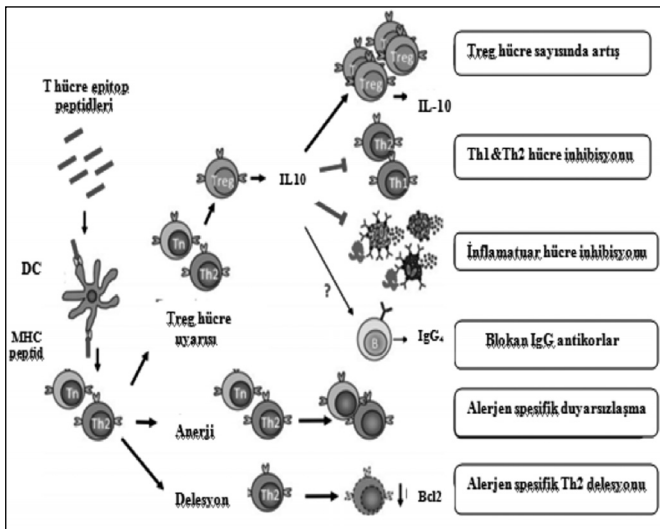
## Yeni İmmunoterapi Alerjen Modelleri

### T hücre tolerans induksiyonu

İmmünglobulin E aracılı yan etkilerden kaçınmak için SİT'in önemli etki mekanizmalarından biri olan, T hücre toleransının uyarılması ilk yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır (Tablo 2) (32-35). Bu yaklaşımın prototipi, lineer T hücre epitop peptidlerini kullanan peptid immünoterapidir (Şekil 1). T hücreleri hedefleyen bu yaklaşımın en önemli avantajı anafilaksi riski olmadan T hücre toleransını indüklemek için gerekli alerjenlerin yüksek konsantrasyonda ardışık uygulanabilmesidir (36). Buna ek olarak, yakın zamanda alerjene özgü B regülör hücrelerinin de SİT'de önemli rol oynadığı da kanıtlanmıştır. Bu Breg hücrelerinin, SİT'nin ilk 3 ayında artarak IgG4 üreten plazma hücrelerine farklılaştığı gösterilmiştir. Buna göre hem B hem de T hücrelerinden salınan IL-10'un, IgG4 üretiminde önemli olduğu düşünülmektedir (37).

### Rekombinant alerjenler

Alerjen ekstratlarının rekombinant alerjenler veya onların karışımı ile hazırlanarak uygulanması bir diğer yöntemdir (Tablo 2). Bu yöntem ile polen alerjili hastalarda güçlü bir alerjen spesifik IgG1 ve IgG4 cevabı ile birlikte, semptom ve kurtarıcı ilaç ihtiyacında azalma olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda rekombinant alerjenler ile SİT'nin yeni duyarlanmaları da engellediği bildirilmektedir (38). Son 10 yılda rekombinant alerjen kullanılarak yapılan ondan fazla tamamlanmış klinik çalışmada plasebo grubuna göre belirgin klinik etkinliğin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmalarda ciddi sistemik reaksiyon da gözlenmemiştir. Rekombinant alerjenlerin en önemli avantajı, alerjen ekstratlarının standardizasyonu problemlerinde çözüm sağlayabilmesidir (39,40).



Şekil 1. T hücre epitop kaynaklı peptid immünoterapi mekanizması

### Adjuvan ile bağlanmış alerjen uygulaması

Bu yöntemle adjuvanlar ile fiziksel olarak bağlanmış alerjenler ile doğal immün cevabın uyarılması amaçlanmaktadır (Tablo 2). Bu adjuvanlar yardımı ile nispeten daha düşük konsantrasyonda alerjen ile ve daha erken bir dönemde alerjen spesifik T hücre toleransı sağlanabilmektedir. Başarılı bir SİT ve alerjenlere sağlıklı immün cevabın anahtarı, alerjen spesifik T hücre toleransının geliştirilmesi ve devamının sağlanmasıdır (41). Son yıllarda bazı doğal immün yanıt sinyalleri ve IL-1 $\beta$ , IL-6, TLR-4-ligand ve TLR8-ligandlarının alerjen spesifik CD4+ T hücre toleransını bozduğu gösterilmiştir ki bu durumun mikroorganizmalar ile karşılaştıktan sonra alerjik hastalıkların gelişimi veya alevlenmesine yol açtığı gösterilmiştir (42).

### İmmün cevabı modifiye edici ajanlar bağlanmış alerjen uygulaması

Alerjenlerin insan Fc $\gamma$  reseptörüne füzyonunun, alerjen kaynaklı bazofil ve mast hücre degranülasyonunu, Fc $\gamma$  ve Fc $\gamma$ RI reseptörlerini çapraz bağlayarak inhibe ettiği bildirilmiştir (43). Başka bir çalışmada major kedi alerjeni fel d1'in klonlanıp HIV proteini ile eksprese edilerek uygulandığında doğal alerjene göre 100 kat daha az konsantrasyonda T hücre cevabını indüklediği gösterilmiştir. Bu çalışmalarda iyi güvenlik profili ile birlikte serum IgG4 artışına paralel bir şekilde nasal provakasyona tolerans geliştiği de saptanmıştır (44).

Bir diğer uygulama ise immün cevabı modifiye edici yöntemler ile konvansiyonel veya yeni SİT modellerinin eş zamanlı uygulamasıdır. Örneğin SİT ile birlikte uygulanan Anti-IgE tedavisinin, rush immünoterapi uygulamalarında gözlenen anafilaksi riskini azaltmakla birlikte semptom skorlarında belirgin düzelme sağladığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (45).

### Sonuç

Yeni immünoterapi modelleri ile ilgili klinik araştırma sonuçları ile birlikte alerjik hastalıkların tedavisinde kısa sürede, en az yan etki ile uygulanabilecek uygulama yöntemleri hakkında yeni bilgiler de ortaya çıkmaktadır. Alerjen spesifik immünoterapinin uygulanacağı en ideal yöntemde, alerjen doz ve uygulama sayısını azaltmak için en yüksek yoğunlukta antijen sunan hücrelerin bulunabileceği alan seçilmesi önem taşımaktadır. Bunun yanı sıra, immün sistemi en iyi uyarabilecek en az yan etkiye sahip doz ve konsantrasyonda alerjen ekstresinin standardizasyonu da sağlanmalıdır. Hangi hastada hangi

**Tablo 2.** Yeni denenmekte olan immunoterapi alerjen modelleri

Model	Uygulama yöntemi	Etkinlik
	<b>T hücre tolerans indüksiyonu</b>	
<b>Major ve kimerik alerjenlerin füzyonu</b>	Büyük alerjenler veya bunların fragmanları eritilir ve tek bir rekombinant protein olarak üretilir. IgE bağlanması zayıflatılır, T hücre reaktivitesi korunur.	İnsan hücre kültürleri ve fare modelleri ile sınırlıdır
<b>Hipoalerjenik hibrid moleküller</b>	Der p 1 ve p 2 deriveleri IgE reaktivitesini azaltır, T hücre proliferasyonunu indükler	İnsan hücre kültürleri ve fare modelleri ile sınırlıdır
<b>Major alerjen fragmanları</b>	Major alerjen nonIgE bağlayan kısımlara ayrılır, IgE bağlanması zayıflatılır, T hücre reaktivitesi korunur.	Klinik çalışma sonuçları gösterilmiştir
<b>Peptid immunoterapi</b>	Non IgE bağlayan T hücre epitop peptidleri kedi ve arı venom alerjilerinde kullanılır.	Kedi alerjilerinde güvenilirliği ve tolere edilebilirliği gösterilmiştir.
<b>Rekombinant alerjenler</b>	IgE bağlanması zayıflatılır, T hücre reaktivitesi korunur.	
<b>Major alerjen polimerleri</b>	Mast hücre ve bazofil degranulasyonu zayıflatılır, T hücre reaktivitesi korunur.	Klinik çalışma sonuçları gösterilmiştir
	<b>Çoklu rekombinant alerjenler ile uygulama</b>	
<b>Major rekombinant alerjen karışımları</b>	Beş rekombinant ot polen alerjeni (Phl p1, p2, p5a, p5b, p6) karışımı ile uygulamada semptom ve medikasyon ihtiyacında azalma	Umut verici klinik çalışma sonuçları
	<b>Adjuvan ile bağlanmış alerjen uygulaması</b>	
<b>GpG oligonükleotid konjuge alerjenler</b>	Major alerjen (Amb a 1), toll-like reseptör CpG oligonükleotidlere bağlanır	
<b>Virüs benzeri partiküllerebağlı alerjenler</b>	Viral kapsid benzeri rekombinant partiküllere bağlanmış Der p 1 alerjeni ile uygulamalar	IgG antikor titresinde hızlı artış
<b>Karbonhidrat bazlı partiküller</b>	Karbonhidrat bazlı partiküllere bağlı rPhl p 5b antikor ve sitokin cevabını indükler	Fare modelleri ile sınırlıdır
<b>Allergoid ile formüle monofosforil lipid A</b>	Th1 cevabı indükleyen adjuvan monofosforil lipid A ile kısa süreli SİT uygulamaları	Klinik çalışma sonuçları rapor edilmiştir
<b>Hepatit B PreS ile birleştirilmiş peptidler</b>	Rekombinant füzyon proteinlerinin bazofil aktivasyonunun alerjenik aktivitesini azalttığı gösterilmiştir	Fare modelleri ile sınırlıdır
	<b>İmmün cevabı modifiye edici ajanlar bağlanma</b>	
<b>SİT öncesi Anti-IgE uygulaması</b>	İmmunoterapiye bağlı yan etkilerde azalma, yüksek doz ve hızlı doz artışlarına olanak	Sistemik yan etkilerde ciddi azalma ve hedef immunoterapi dozuna ulaşmada kolaylık

immunoterapi modelinin uygulanabileceği; alerjen ekstratlarının elde edilebilirliği, hasta ve/veya hekimin çoğrafi lokalizasyonu, hastanın özel bir uygulama için tercihi veya yeteneği gibi birçok faktöre bağlı olarak değişebilmektedir.

### Kaynaklar

1. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;1:1572-3.
2. Freeman J. Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. *Lancet* 1911;2:814-7
3. Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM. Physicochemical properties of human reaginic antibody. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic antibody. *J Immunol* 1966;97:75
4. Rocklin RE. Clinical and immunology aspects of allergen specific immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinitis and / or allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:323
5. Hochfelder JL, Ponda P. Allergen immunotherapy: routes, safety, efficacy, and mode of action. *Immuno Targets and Therapy* 2013;2:61-71
6. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:556-68.
7. Scadding GK, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to dust mite. *Clin Allergy* 1986;16:483-91.
8. 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 Suppl):1-55
9. Allam JP, Niederhagen B, Bucheler M, Appel T, Betten H, Bieber T et al. Comparative analysis of nasal and oral mucosa dendritic cells. *Allergy* 2006; 61:166-72.
10. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(3):556-68
11. Özdemir C, Bahçeciler N, Barlan I. Sublingual İmmunoterapi. *Güncel Pediatri* 2006; 3: 137-139.
12. Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, La Piana S, Di Lorenzo G. Efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy with

- grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a meta-analysis-based comparison. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130(5): 1097–1107. e1092.
13. Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halken S, Montagut A, de Beaumont O, Le Gall M; SLIT Study Group. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Jan; 123(1):160-166.
  14. Bufer A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimmek L, et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Jan; 123(1):167-173.
  15. de Groot H, Bijl A. Anaphylactic reaction after the first dose of sublingual immunotherapy with grass pollen tablet. *Allergy*. 2009; 64(6): 963–964. 34.
  16. Vovolis V, Kalogiros L, Mitsias D, Sifnaios E. Severe repeated anaphylactic reactions to sublingual immunotherapy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. Epub December 17, 2012.
  17. Calderón MA, Simons FE, Malling HJ, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy*. 2012 Mar; 67(3):302-11.
  18. Litwin A, Flanagan M, Entis G, Gottschlich G, Esch R, Gartside P, et al. Immunologic effects of encapsulated short ragweed extract: a potent new agent for oral immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996; 77(2):132–138.
  19. Litwin A, Flanagan M, Entis G, Gottschlich G, Esch R, Gartside P, et al. Oral immunotherapy with short ragweed extract in a novel encapsulated preparation: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 100(1):30–38.
  20. Oppenheimer J, Areson JG, Nelson HS. Safety and efficacy of oral immunotherapy with standardized cat extract. *J Allergy Clin Immunol*. 1994; 93:61–67.
  21. Urbanek R, Bürgelin KH, Kahle S, Kuhn W, Wahn U. Oral immunotherapy with grass pollen in enterosoluble capsules. A prospective study of the clinical and immunological response. *Eur J Pediatr*. 1990; 149(8):545–550
  22. Sánchez Palacios A, Schamann Medina F, Lamas Rúa-Figueroa A, Bosch Millares C, Ramos Santos S, García Marrero JA. Comparative clinical-immunological study of oral and subcutaneous immunotherapy in children with extrinsic bronchial asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1989; 17(6):323–329.
  23. Casale TB, Stokes JR. Immunotherapy: what lies beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133(3):612-9:
  24. Johansen P, von Moos S, Mohanan D, Kündig TM, Senti G. New routes for allergen immunotherapy. *Hum Vaccin Immunother*. 2012; 8(10):1525-33.
  25. 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 Nov 18; 105(46):17908-12.
  26. Senti G, Cramer R, Kuster D, Johansen P, Martinez-Gomez JM, Graf N, et al. Intralymphatic immunotherapy for cat allergy induces tolerance after only 3 injections. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(5):1290-6.
  27. Witten M, Malling HJ, Blom L, Poulsen BC, Poulsen LK. Is intralymphatic immunotherapy ready for clinical use in patients with grass pollen allergy? *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132(5):1248-1252
  28. Phillips EW. Relief of hay-fever by intradermal injections of pollen extract. *JAMA* 1926; 86:182-4; <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1926.02670290022008>.
  29. Senti G, Graf N, Haug S, Rüedi N, von Moos S, Sonderegger T, Johansen P, Kündig TM. Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124(5):997-1002.
  30. Senti G, von Moos S, Tay F, Graf N, Sonderegger T, Johansen P, Kündig TM. Epicutaneous allergen-specific immunotherapy ameliorates grass pollen-induced rhinoconjunctivitis: A double-blind, placebo-controlled dose escalation study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(1):128-35.
  31. Dupont C, Kalach N, Soulaines P, Legoué-Morillon S, Piloquet H, Benhamou PH. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125(5):1165-7.
  32. Kussebi F, Karamloo F, Rhyner C, Schmid-Grendelmeier P, Salagianni M, Mannhart C, et al: A major allergen gene-fusion protein for potential usage in allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 115:323–329.
  33. 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, 35:3268–3276.
  34. Asturias JA, Ibarrola I, Arilla MC, Vidal C, Ferrer A, Gamboa PM, et al: Engineering of major house dust mite allergens Der p 1 and Der p 2 for allergen-specific immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2009, 39:1088–1098.
  35. Niederberger V, Horak F, Vrtala S, Spitzauer S, Krauth MT, Valent P, et al: Vaccination with genetically engineered allergens prevents progression of allergic disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004, 101(Suppl 2):14677–14682.
  36. Worm M, Lee HH, Kleine-Tebbe J, Hafner RP, Laidler P, Healey D, et al: Development and preliminary clinical evaluation of a peptide immunotherapy vaccine for cat allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 27:89–97. 97 e81-14.
  37. van de Veen W, Stanic B, Yaman G, Wawrzyniak M, Sollner S, Akdis DG, et al: IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 2013, 131:1204–1212
  38. Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, Fiebig H, Cromwell O: Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 116:608–613
  39. Cromwell O, Hafner D, Nandy A: Recombinant allergens for specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 127:865–872.
  40. Wild C, Wallner M, Hufnagl K, Fuchs H, Hoffmann-Sommergruber K, Breiteneder H, et al: A recombinant allergen chimera as novel mucosal vaccine candidate for prevention of multi-sensitivities. *Allergy* 2007, 62:33–41.
  41. Akdiş M. New treatments for allergen immunotherapy. *World Allergy Organ J*. 2014 Sep 24; 7(1):23.
  42. Kucuksezzer UC, Palomares O, Ruckert B, Jartti T, Puhakka T, Nandy A, et al: Triggering of specific Toll-like receptors and pro-inflammatory cytokines breaks allergen-specific T-cell tolerance in human tonsils and peripheral blood. *J Allergy Clin Immunol* 2013, 131:875–885.
  43. Zhu D, Kepley CL, Zhang M, Zhang K, Saxon A: A novel human immunoglobulin Fc gamma epsilon bifunctional fusion protein inhibits Fc epsilon RI-mediated degranulation. *Nat Med* 2002, 8:518–521.
  44. Cramer R, Kundig TM, Akdis CA: Modular antigen-translocation as a novel vaccine strategy for allergen-specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009, 9:568–573.
  45. Massanari M, Nelson H, Casale T, Busse W, Kianifard F, Geba GP, Zeldin RK: Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 125:383–389.