

Allerjen Ýmmünoterapisinin Komplikasyonları

Dr.Mustafa YILMAZ, Dr.Gülbin BÝNGÖL, Dr.Seval GÜNEPER KENDÝRLÝ, Dr.Derya U. ALTINTAP

Ç.Ü. Týp Fakóltesi Çocuk Sađlýđý ve Hastalýklarý ABD, Pediatrik Allerji-Ýmmünoloji BD. Balcalý/ADANA

ÖZET: Bu çalıpmada allerjen immünoterapisi (ÝT) alan 302 hastada sistemik ve lokal reaksiyon gelişme sýklyđý ve buna etki eden faktörleri belirlemek amaçlandı. Elli bir hastada (%16.8) ÝT'ye bađlý komplikasyon geliştiđi saptandı. Bu hastalarda 31'i lokal ve 30'u sistemik olmak üzere 61 reaksiyon geliştiđi görüldü. Sistemik reaksiyonların 20'si erken, 10'u geç tipte olup bu reaksiyonların altýsý (%20) subjektif ve 24'ü (%80) objektif idi. En sýk görülen sistemik allerjik reaksiyon lokalize ürtikerdi ve 7 (%13.7) hastada görüldü. Diđer reaksiyonların görülme sýklyđý; 5 hastada (%9.8) jeneralize ürtiker, 4 hastada (%7.8) ürtiker ve wheezing, 2 hastada (%3.9) laringeal ödem ve wheezing, 2 hastada (%3.9) anafilaktik reaksiyon, 4 hastada (%7.8) hıppýrma ve burun akýntýsý, 5 hastada (%9.8) yaygýn kabýntý ve 1 hastada (%1.9) nefes darlyđý beklindedi.

Komplikasyon görülen hastaların 40'nda (%78.4) enjeksiyonun kendisi veya sađlýk personeli olmayan kişiler tarafından yapıldýđý, diđer enjeksiyonların doktor veya sađlýk personeli tarafından yapıldýđý belirlendi. Hastaların %84'ünde allerjenlere yođun bir şekilde maruz kalma veya allerjenden korunma yöntemlerinin yetersiz olduđu belirlendi.

Sonuç olarak ÝT'nin güvenilir olduđu bilinmesine rađmen ciddi sistemik reaksiyonların gelişebileceđinin bilinmesi, enjeksiyonunun sadece bu konuda eđitilmiş kişilerce uygulanması ve bu hastaların allerjenden korunması gerekir. ÝT'nin risk faktörlerinin daha fazla çalıpmalarla ortaya konması gerektiđi kanýsýndayız.

Anahtar kelimeler: Astma, rinit, immünoterapi, komplikasyonlar

GÝRÝŞ

Allerjen spesifik immünoterapi (ÝT) allerjik rinit ve astma tedavisinde kullanılan, uygun þartlar altında etkili ve güvenilir bir tedavi þeklidir^{2,3,9}. ÝT alan hastalarda bir komplikasyon olarak sistemik veya lokal reaksiyonlar görülebilmektedir. Bu çepit komplikasyonlar konvansiyonel ÝT alan hastaların %0.8-46.7'sinde görülebilmektedir^{4,8}.

Potent standardize allerjen ekstraktları standardize olmayanlardan daha etkilidir ancak daha çok reaksiyonlara neden olabilmektedir⁹. Bazý ÝT programları örneđin Rush ÝT daha fazla risk taþımaktadır. Dozaj hatası, semptomlarının varlyđý, yüksek derecede apýrý duyarlylyđýn olması, beta bloker kullanýlması, doz deđipimi, yeni þibeden enjeksiyon, semptomların alevlendiđi mevsimde enjeksiyon yapılması diđer risk faktörleridir^{1,2,4,5,8,10}.

Bu çalıpmada, immünoterapi uygulanan hastalarda görülen lokal ve sistemik reaksiyonların sýklyđý ve etki eden faktörlerin belirlenmesi amaçlanmýþtır.

MATERYAL ve METOD

Çalıpmaya polikliniğimizde izlenen ve immünoterapi uygulanan 155'i erkek, 147'si kız toplam 302 allerjik hasta alınmýþtır. Hastaların 69'unda (%22.9) astma, 94'ünde (%31.1) rinokonjunktivit ve 139'unda (%46.0) astma ve rinokonjunktivitis vardı. Hastaların yaşları 8 ila 55 yıl arasında değipmekteydi (ortalama 27.9±13.7 yıl). Ýmmünoterapi uygulama süresi 4 ay ile 7 yıl arasında değipmekte idi.

Olgulara aynı doktor tarafından enjeksiyon

sonrası lokal veya sistemik komplikasyonların gelip gelipmediği soruldu ve dosyaları incelendi. Olup reaksiyon tipi, gelişme zamanı, enjeksiyonu yapan kişi, mevsimi ve dozu sorgulanıp kaydedildi. İlk yarım saatte oluşan reaksiyonlar erken, daha sonra oluşanlar geç tip reaksiyon olarak kabul edildi. Enjeksiyon yerindeki şişliğin çapı 5 cm'den büyük ise geniş şişlik olarak değerlendirildi. Sistemik allerjik reaksiyonlar objektif ve subjektif bulgular diye gruplandırıldı. Ürtiker, anjiödem, stridor, hıçkırma ve burun akıntısı objektif, jeneralize kaşıntı ve solunum sıkıntısının hissedilmesi subjektif reaksiyon olarak değerlendirildi.

Merkezimizde her enjeksiyonun hastanemizde yapılması için hastalar çağrılmaktadır. Ancak hastanemiz bir referans hastanesi olduğundan polikliniğimize gelen hastaların çoğu şehir dışından gelmektedir. Bu nedenle polikliniğimizde genel olarak hastalara yeni şişe ağı verildiği zaman idame dozuna çökelinceye kadar enjeksiyonlar poliklinikte yapılmakta ve en az yarım saat gözlem altında tutulmaktadır. Polen zamanı polen ekstrelerinin dozu artırılmamaktadır.

Stok allerjen ekstreleri (Greer Labratoires Inc., U.S.A) %0.9 salin, %0.03 human albumin ve %0.4 fenol içeren diluent ile sulandırılarak modifiye konvansiyonel programda uygulanmıştır (Tablo I).

Reaksiyon gelişmesinde deri testi duyarlılığının derecesinin, mevsimin, cinsiyetin ve uygulanan materyalin cinsinin etkisi araştırıldı. İstatistiksel değerlendirme, SSPS for Windows Version 6.0 paket programı kullanılarak Chi-square testi ile yapılmıştır.

BULGULAR

Toplam 302 hastaya 12255 kez enjeksiyon yapılmıştır. Ellibir hastada (%16.8) 1T'ye bağlı 61 reaksiyon geliştiği saptandı. Reaksiyon gelişen hastaların 27'si erkek (%52.9) ve 24'ü kız (%47.1) idi. Dokuz hastada birden fazla reaksiyon gelişmişti. Onbir (%18.0) reaksiyon idame dozunda

diğerleri ise başlangıç dozlarında gelişmişti. Onbeşi geniş olmak üzere toplam 31 lokal şişlik gelişti. Yirmi reaksiyon erken, 10 reaksiyon ise geç tip sistemik allerjik reaksiyon türünde idi (Tablo II). Sistemik reaksiyonların 6'sı (%20) subjektif, 24'ü (%80) objektif idi. En sık görülen sistemik allerjik reaksiyon lokalize ürtikerdi ve 7 hastada (%13.7) görüldü. Diğer reaksiyonların görülme sıklığı; 5 hastada (%9.8) jeneralize ürtiker, 4 hastada (%7.8) ürtiker ve wheezing, 2 hastada (%3.9) laringeal ödem ve wheezing, 2 hastada (%3.9) anafilaktik reaksiyon, 4 hastada (%7.8) hıçkırma ve burun akıntısı, 4 hastada (%7.8) yaygın kaşıntı ve 1 hastada (%1.9) göğüs sıkışma hissi şeklinde idi. Hiç ölüm meydana gelmedi. Sistemik reaksiyon gelişen hastaların %53'ünde astım geri kalanlarda rinokonjunktiv semptomları var idi.

Deri testi duyarlılığı incelendiğinde; sistemik reaksiyon gelişen hastaların 5'inde (%16.6) bir pozitif, 11'inde (%36.6) iki pozitif, 10'unda (%33.3) üç pozitif ve 4'ünde (%13.3) dört pozitif idi. Duyarlılığı 2 ve 3 pozitif olanlarda reaksiyon gelişme oranı yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

Yirmi iki reaksiyon akar (D. pteronyssinus ve D. farinae) ekstrelerinin enjeksiyonu sonrası gelişirken, 13 reaksiyon ev tozu, 21 reaksiyon polen ve 5 reaksiyon ise diğer ekstreler ile (mantar v.s.) meydana gelmişti (Tablo III). Akar ve polen ile gelişen reaksiyonların oranındaki yükseklik anlamlı idi ($p<0.05$). Reaksiyonlar hastaların 18'inde (%35.3) ilkbahar, 17'sinde (%33.3) kış aylarında görülürken, 7 hastada (%13.7) yaz ve 9 hastada (%17.7) sonbahar aylarında gelişmişti. Reaksiyon sıklığının mevsimlere göre dağılımında istatistiksel bir fark yoktu ($p>0.05$). İlk ve sonbaharda gelişen reaksiyonların %45.7'sinden ev tozu ve akarları ve %42.8'inden polen ekstreleri sorumlu idi ve farklılık anlamlı değildi ($p>0.05$).

Komplikasyon görülen hastaların 40'nın (%78.4) enjeksiyonunu kendisi veya sağlığı

personeli olmayan kişiler yaparken diğer enjeksiyonların biri haricindekileri yardımcı sağlık personeli tarafından yapıldığı belirlendi.

Reaksiyonların 13'nün (%19.4) yeni pipi apı verilmesinden sonra geliştiği bildirildi. Bir hastada

dozaj hatası tespit edilirken hastaların büyük kısmında (%80) allergenlere yoğun maruz kalma veya allergenden korunma yöntemlerinin yetersiz olması öyküsü mevcut idi.

Tablo I: IT materyal doz ve uygulama teması örneği.

Hafta	Konsantrasyon	Pipi ve İçeriği	Volüm (ml)
1	1 AU/ml	1 (0.1 ml+5.9 ml dilüent)	0.1
2			0.2
3			0.3
4			0.4
5			0.5*
16	1 AU/ml	2 (0.4 ml+5.6 ml dilüent)	0.1
-			0.2
-			0.3
-			0.4
-			0.5*
48	10 AU/ml	4 (0.1 ml+5.9 ml dilüent)	0.1
-			-
192	5000 AU/ml	16	

*Bu doz pipi bitinceye kadar devam edildi.

Tablo I: Hastalarda görülen reaksiyon tipleri.

	Toplam		Erken reaksiyon	
	(n)	(%)	(n)	(%)
Objektif reaksiyonlar	n=24		n=16	
Lokale urtiker	7	29.1	5	31.2
Jeneralize urtiker	5	18.5	3	15.8
Ürtiker+weezing	4	14.8	2	12.5
Laringeal ödem+weezing	2	7.4	2	12.5
Anafilaktik reaksiyon	2	7.4	2	12.5
Hapşıma ve burun akıntısı	4	14.8	2	12.5
Subjektif reaksiyonlar	n=6		n=4	
Jeneralize kaşıntı	5	83.3	3	75
Göğüs sıkışma hissi	1	16.6	1	25
Lokal reaksiyonlar	n=31		n=28	
Geni pipi	15	48.4	13	46.4



Tablo II: Sorumlu allergen ekstralarının sistemik ve lokal reaksiyonlardaki oranları

	Sistemik		Lokal	
	Erken	Geç	Erken	Geç
D. pter. Ve D. Farinea	9	3	8	1
Ev tozu (House dust)	2	2	9	-
Polen karışımı	9	3	7	2
Diğerleri	1	-	4	-

TARTIŞMA

Allergen spesifik immünoterapi, genellikle sistemik allergik reaksiyon insidansı düşük ve

güvenilir bir tedavi şekli olarak kabul edilmektedir^{2,4,8,9}. İT'nin en çok korkulan

komplikasyonu olan ölüm çok nadirdir ve literatürde bildirilen vaka sayısý da çok azdır⁵. Günümüze kadar kliniğimizde de uygulanan ÝT'ye bađlý hiç ölüm vakasý olmamýştýr.

ÝT sonrasında geliþen sistemik allerjik reaksiyonlarýn görölme sýklýđý uygulanan yöntemlere göre deđipiklik göstermektedir. Konvansiyonel programlarda %0.8-46.7, rush ve

semirush programlarda %0-66.7 arasýnda görüldüđü ve yüksek reaksiyon oranlarýnýn hýzlý doz artýpýyla ilipkili olabileceđi bildirilmektedir⁸. Biz toplam olarak reaksiyonun geliþme oranýný %16.8 ve sistemik allerjik reaksiyon geliþme oranýný %9.9 olduđu ve bunun da literatürde bildirilen oranlardan farklý olmadýđýný tespit ettik.

Sistemik allerjik reaksiyonlarýn geliþmesinde hýzlý doz artýpýnýn yanýsýra apýrý duyarlýlýđýn derecesinin fazla olmasý, polen mevsiminin olmasý, yeni þipeden enjeksiyon yapýlmasý, semptomatik astmanýn varlýđý, uygun olmayan teknikle enjeksiyon yapýlmasý ve hastalýđýn alevlenme gösterdiđi mevsimlerde yapýlmasýnýn rol oynamaktadır^{2,4,6,10}. Bizim hasta grubunda apýrý duyarlýlýđýn derecesi ile reaksiyon sýklýđý arasýndaki ilipkiye bakýldýđýnda duyarlýlýđýn 2 ve 3 pozitif olanlarda daha yüksek olduđu görülmektedir. Polen mevsimlerinde reaksiyon görölme sýklýđýnda bir artþýn olabileceđi kabul edilmekle birlikte⁸ bunun aksine Greenberg ve ark.² polen mevsimindeki sistemik reaksiyon oranýnýn diđer mevsimlerden farklý olmadýđýný ama geþ tip reaksiyonlarýn daha çok polen ekstrelerinin enjeksiyonu sonucu geliþtiđini tespit etmiþtir. Kliniğimizde polen mevsimlerinde polen ekstreleri uygulanan kþilerde doz artýmý yapmamaktayýz. Biz de istatistiksel olarak anlamlý olmasa da reaksiyonlarýn daha çok ilkbahar aylarýnda geliþtiđini ve ayrıca geþ tip sistemik reaksiyonlarýn yaklapýk yarýsýndan polen ekstrelerinin sorumlu olduđunu tespit ettik.

Sistemik reaksiyonlar uygun olmayan tekniklerle yapýlan enjeksiyonlardan sonra da sýk geliþebilmektedir¹. Ýntramüsküler veya küþük

damarlara yakýn enjeksiyonlarda sistemik emilimin fazla olmasýna bađlý olarak sistemik reaksiyonlarýn yüksek oranda görölmesine neden olmaktadır². Çalýpmamýzda en sýk reaksiyonun sađlýk personeli olmayan kþilerce yapýlan enjeksiyonlardan sonra olduđu tespit edildi. Bu reaksiyonlarýn olupmasýnda en önemli faktör olabilir.

Sistemik reaksiyonlarýn astmatik kþilerde daha sýk görüldüđü bildirilmesine¹ rađmen Rieckenberg ve ark.⁷ tespit ettiđi gibi biz de astmatiklerde sistemik reaksiyonlarýn oranýnda bir artýp olmadýđýný bulduk.

Cinsiyetin reaksiyon geliþimindeki etkisi üzerine farklý görüpler vardýr. Greenberg ve ark.² kadýnlarda erkeklerden daha fazla sistemik allerjik reaksiyon geliþtiđini bildirmesine rađmen, Rieckenberg ve ark.⁷ gibi biz de reaksiyon sýklýđý açýsýndan her iki cins arasýnda bir fark olmadýđýný tespit ettik.

Çalýpmamýzdaki diđer bir önemli bulgu da geþ sistemik reaksiyonlarýn %30.3 gibi yüksek oranda olmasý idi. Greenberg ve ark.'da² geþ reaksiyonlarýn %38 oranýnda görüldüđünü bildirmektedir. Bu bize hastalarýn enjeksiyonlardan sonra yarým saatten fazla doktor kontrolünde olmasý gerektiđini göstermektedir. Stewart ve ark.⁸ hastalarda astma semptomlarýnýn varlýđýnda, apýrý duyarlýlýđý fazla olanlarda, mevsimsel alevlenmesi olanlarda ve rush ÝT uygulananlarda hastayý gözetim altýnda durma süresinin 20 dakikanýn üzerinde tutulmasýný önermektedir.

Sonuç olarak ÝT'nin güvenilir bir tedavi þekli olduđu bilinmesine rađmen ciddi sistemik reaksiyonlarýn geliþebileceđinin, bu tedavinin her enjeksiyonunun sadece bu konuda eđitilmiþ kþilerce uygulanabileceđinin bilinmesi gerekmektedir. ÝT'nin daha güvenilir olmasýný sađlamak açýsýndan risk faktörlerinin daha fazla çalýpmalarla ortaya konmasý gerektiði kanýsýndayýz.

SUMMARY

Local and Systemic Allergic Reactions to Allergen Immunotherapy

Allergen immunotherapy (IT) is generally viewed as a safe and effective in therapy of allergic diseases with a low incidence of systemic allergic reaction. The purpose of this study is to examine the incidence of reactions to immunotherapy and to identify possible risk factors in 302 of patients receiving IT.

Complications of allergen immunotherapy occurred in 51 patients (16.8%). These patients experienced 61 reactions (31 local and 30 systemic). Of the systemic-allergic reactions, twenty were immediate and 10 were late type reactions, of which 6 were objective and 24 were subjective. Localized urticaria was the common systemic reaction and was seen in 7 patients (13.7%). The other systemic reactions were generalized urticaria (7.8%), urticaria and wheezing (7.8%), laryngeal edema and wheezing (3.8%), anaphylaxis (3.8%), nasal symptoms (7.8%). Generalized pruritus was involved in 9.8% of patients. Most of reactions occurred after incorrect injection and in patients whose environmental control was not well.

In conclusion, although IT is known as a safe and effective therapy it also could cause severe systemic allergic reactions. So injections should be done by experienced staff and these patients should avoid from allergens. Further studies need to be done in order to determine the risk factors of allergen IT.

Key Words: Asthma, rhinitis, immunotherapy, complications

KAYNAKLAR

1. Bousquet J, Hejjaoui A, Soussana M, et al: Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. IV. Comparison of the safety and efficacy of two dosage of a high-molecular-weight allergoid. J Allergy Clin Immunol 1990;85:480-497
2. Greenberg MA, Kaufman CR, Gonzalez, et al: Late and immediate systemic-allergic reactions to inhalant allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1986;77:865-870
3. Hejjaoui A, Dhivert H, Michel FB, et al: Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. IV. Systemic reactions according to the immunotherapy schedule. J Allergy Clin Immunol 1990;85:473-479
4. Kaufman CR, Summers RJ, Renard RL: Safety of immunotherapy: a prospective study. Ann Allergy 1984;52:520
5. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, et al: Fatalities from immunotherapy and skin testing. J Allergy Clin Immunol 1987;79:660-677
6. Norman PS, Van Metre TE: The safety of allergenic immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1990;85:522-525
7. Rieckenberg MR, Khan RH, Day JH: Physician reported patient response to immunotherapy: a retrospective study of factors affecting the response. Ann Allergy 1990;64:364-367
8. Stewart E G, Lockey RF: Systemic reactions from allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1992;90:567-578
9. Thompson RA, Bousquet J, Cohen S, et al: Allergen-specific immunotherapy. Report of a WHO-IUIS working group. Lancet 1989;1:259-261
10. Van Metre TE Jr, Adkinson NF Jr, Amodio FJ, et al: A comparison of immunotherapy schedules for injection treatment of ragweed pollen hay fever. J Allergy Clin Immunol 1982;69:181-193

Yazıma Adresi:

Dr. Mustafa YILMAZ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD.
Pediyatrik Allerji-İmmünoloji BD
Balcalı/ADANA