

KLİNİK ÇALIŞMA

## Alerjik rinitli hastalarda ev tozu akarlarına karşı uygulanan spesifik immünterapi sonuçları

The results of specific immunotherapy for house dust mites in patients with allergic rhinitis

Dr. Ethem ŞAHİN,<sup>1</sup> Dr. Ebru TAŞ,<sup>2</sup> Dr. Emine Nur DAĞTEKİN ERGÜR,<sup>3</sup>  
Dr. B. Deniz ÇUHALLI,<sup>4</sup> Dr. A. Okan GÜRSEL<sup>5</sup>

**Amaç:** Ev tozu akarlarından olan *Dermatophagoides pteronyssinus* ve *D. farinae* alerjenlerine karşı uygulanan spesifik immünterapinin (SİT) üç yıllık klinik ve laboratuvar sonuçları değerlendirildi.

**Hastalar ve Yöntemler:** Alerjik rinit tanısı konan ve duyarlı olunan alerjenlere (*D. pteronyssinus* ve *D. farinae*) karşı diğer tedavi yöntemleriyle yeterli sonuç alınamayan 26 hastaya (6 erkek, 20 kadın; ort. yaş 28; dağılım 17-56) üç yıl boyunca subkutan SİT uygulandı. Tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrası burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burun kaşıntısı, hapşırık, baş ağrısı, göz yakınmaları, koku alma sorunları derecelendirildi ve periferik kan eozinofil, total IgE ve spesifik IgE değerleri ölçüldü.

**Bulgular:** Deri testinde şiddetli *D. pteronyssinus* ve *D. farinae* pozitifliği tedavi öncesinde sırasıyla 26 (%100) ve 18 hastada (%69.3), tedavi sonrasında ise üç (%11.5) ve dört hastada (%15.4) görüldü ( $p=0.0001$  ve  $p<0.005$ ). Üç yıllık SİT sonrasında, hastaların kan eozinofil, total IgE ve spesifik IgE düzeylerinde ve burun, baş ve gözle ilgili tüm yakınmalarında anlamlı düşüş kaydedildi.

**Sonuç:** Spesifik immünterapi alerjik rinit hastalarının yakınmalarını azaltmaktadır. Uygun hasta seçimi yapıldığı ve uzman kişilerce uygulandığı takdirde, SİT alerjik rinitte etkili bir tedavi yöntemidir.

**Anahtar Sözcükler:** Desensitizasyon, immünolojik; immünizasyon; ev akarı/immünoloji; rinit, alerjik, perennial/terapi.

**Objectives:** We evaluated three-year clinical and laboratory results of specific immunotherapy (SIT) for allergenic house dust mite species, *Dermatophagoides pteronyssinus* and *D. farinae*.

**Patients and Methods:** The study included 26 patients (6 males, 20 females; mean age 28 years; range 17-56 years) who had allergic rhinitis and were found to be sensitive to *D. pteronyssinus* and *D. farinae*. Due to unresponsiveness to other treatment modalities, the patients received subcutaneous SIT for three years. Symptoms (nasal stuffiness, rhinorrhea, itching, sneezing, headache, eye symptoms, and smelling) were graded before and at the end of SIT, and blood eosinophilia, total IgE and specific IgE levels were determined.

**Results:** At the end of three years, the number of patients that showed strong positivity to *D. pteronyssinus* and *D. farinae* decreased from 26 (100%) to 3 (11.5%) ( $p=0.0001$ ) and from 18 (69.3%) to 4 (15.4%) ( $p<0.005$ ), respectively. There were significant decreases in blood eosinophilia, total IgE and specific IgE levels, and in the severity of all symptoms related to the nose, head, and eye.

**Conclusion:** Specific immunotherapy reduces symptoms in patients with allergic rhinitis. It is an effective treatment method for allergic rhinitis if performed by trained physicians in carefully selected patients.

**Key Words:** Desensitization, immunologic; immunization; mites/immunology; rhinitis, allergic, perennial/therapy.

• <sup>1</sup>Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı (Department of Otolaryngology, Medicine Faculty of Maltepe University); <sup>2</sup>Özel ROTA Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği (Department of Otolaryngology, ROTA), İstanbul; <sup>3</sup>Ankara Etilik İhtisas Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği (Department of Otolaryngology, Ankara Etilik Hospital), Ankara; <sup>4</sup>Midyat Devlet Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği (Department of Otolaryngology, Midyat State Hospital); <sup>5</sup>Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi (Department of Otolaryngology, Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital), İstanbul, Turkey.

• Dergiye geliş tarihi - 24 Kasım 2006 (Received - November 24, 2006). Düzeltme isteği - 7 Haziran 2007 (Request for revision - June 7, 2007). Yayın için kabul tarihi - 17 Ağustos 2007 (Accepted for publication - August 17, 2007).

• İletişim adresi (Correspondence): Dr. Ebru Taş, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Zonguldak, Turkey. Tel: +90 372 - 261 20 01 Faks (Fax): +90 327 - 261 01 55 e-posta (e-mail): drebrutas@gmail.com

Alerjik rinit IgE bağımlı, tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde ortaya çıkan, nöbetler halinde hapşırık, bol ve sulu burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve kaşıntı ile karakterize bir enflamatuvar nazal mukoza hastalığıdır.<sup>[1]</sup>

Bu hastalığın tanı ve tedavisinde duyarlılığın söz konusu olduğu alerjinin saptanması en önemli basamaktır. Tanıda kullanılan çeşitli *in vivo* ve *in vitro* testler vardır. Hastalarda alerjinin doğrulanması ve spesifik bir antijene karşı duyarlılık derecesinin saptanması için öncelikle deri testlerine başvurulur.

Alerjik rinit tedavisinde alerjiden korunma ve çevre kontrolü, medikal tedavi, immünterapi ve yardımcı cerrahi girişimler olmak üzere dört farklı yaklaşım vardır.<sup>[2]</sup>

Korunma ilk şart olmakla beraber her zaman mümkün olmamaktadır. İlaç tedavisinin ise sadece semptomatik kontrolü sağlamada etkili olduğu ve

hastalığın seyrini etkilemediği akılda tutulmalıdır. Spesifik immünterapi ise hastalığın doğal seyrini etkileyebilen ve çocuklarda astım gelişimini önleyebilen tek tedavi seçeneğidir.<sup>[3-5]</sup>

Çalışmamızda öykü, fizik muayene, cilt testleri ve gerekli laboratuvar sonuçlarıyla alerjik rinit tanısı konmuş ve ev tozu akarlarından olan *Dermatophagoides pteronyssinus* (D1) ve *D. farinae* (D2) alerjenlerine karşı duyarlılık saptanan hastalarda uygulanan spesifik immünterapinin (SİT) üç yıllık klinik ve laboratuvar sonuçları değerlendirildi.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

Ekim 2001 - Nisan 2002 tarihleri arasında kulak burun boğaz polikliniğimize başvuran, öykü ve fizik muayene bulguları ile alerjik rinit tanısı konan 200 hastaya deri testi uygulandı. Bunlardan duyarlı olduğu alerjen (*D. pteronyssinus* ve *D. farinae*) saptanan, korunma ve ilaç tedavilerinden yeterli sonuç

TABLO I  
SEMPTOM DEĞERLENDİRME SKALASI

Semptom	Derece*	Sıklık ve şiddeti
Burun tıkanıklığı	0	Yok
	1	Bazen tıkanıyor, ancak rahatsız etmiyor.
	2	Tek veya iki burun deliği birden tıkanıyor, genellikle ağız solunumu var, ancak rahatsızlık vermiyor.
	3	Burundan nefes alamıyor ve rahatsızlık veriyor.
Burun akıntısı	0	Yok
	1	Günde 1-6 defa burun çekme veya silmeye neden oluyor.
	2	Günde 7-12 defa burun çekme veya silmeye neden oluyor.
	3	Burun sürekli akıyor, çok rahatsızlık veriyor, burun kanatları tahriş olmuş.
Hapşırık ve burun, geniz, damak kaşıntısı	0	Yok
	1	Bazen nöbetler halinde
	2	Devamlı, 1/2 saat ve daha fazla
	3	Günlük aktiviteyi engelliyor.
Gözlerde kaşıntı, sulanma, kızarma, şişme	0	Yok
	1	Seyrek
	2	Aralıklı
	3	Devamlı gözle oynama, göz çevresi şişmesi, kızarması, sulanması
Koku duyusunda azalma	0	Yok
	1	-
	2	-
	3	-

\*Derece 1: Hafif; 2: Orta; 3: Şiddetli.

alınamayan, spesifik immünterapi tedavisini (SİT) kabul eden hastalar tespit edildi.

Tüm bu hastalar göğüs hastalıkları taraması, ön-arka akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testleri ile astım açısından değerlendirildi; astım tanısı konanlar çalışma dışı bırakıldı. Sonuçta, immünterapi tedavisini kabul eden 26 hasta (20 kadın, 6 erkek; ort. yaş 28; dağılım 17-56) çalışmaya alındı.

Hastaların burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burun kaşınması, hapşırık, baş ağrısı (şakaklarda), göz yakınmaları (sulama, kaşınma, kızarıklık), koku alma sorunu Tablo I'de gösterildiği gibi derecelendirilerek kaydedildi.

Tüm hastaların anterior rinoskopik ve endoskopik muayene bulguları kaydedildi ve paranasal sinüs tomografileri çekildi. Tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrası periferik kan eozinofil değerleri, total IgE değerleri, spesifik IgE değerleri görüldü ve karşılaştırıldı. Eozinofiliye neden olabilecek olası parazit enfeksiyonlarını dışlamak için tüm hastaların gaitada parazit incelemeleri yapıldı.

Tüm hastalar immünterapi hakkında bilgilendirildikten sonra, kendilerinden tedavinin uygulanabileceğine dair onay alındı. Bu hastalara üç yıl boyunca subkutan immünterapi uygulandı. Hastalar her enjeksiyon sonrası oluşabilecek lokal ve sistemik reaksiyonlar göz önüne alınarak yarım saat gözlem altında tutuldu. Oluşan lokal ve sistemik reaksiyonlar kaydedilerek doz ayarlaması yapıldı. Üç yıl sonunda 26 hastanın klinik ve laboratuvar sonuçları karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarda Wilcoxon testi, nitel verilerin tekrarlayan ölçümlerinde McNemar testi kullanıldı.

### BULGULAR

Deri testinde şiddetli ve en şiddetli mite 1 (*D. pteronyssinus*) pozitifliği 26 hastada (%100) tespit edilirken, üç yıllık SİT sonrası bu sayının üç hastaya (%11.5) düştüğü görüldü ( $p=0.0001$ ).

Deri testinde şiddetli ve en şiddetli mite 2 (*D. farinae*) pozitifliği olan 18 hasta (%69.3) tespit edilirken, üç yıllık SİT sonrası bu sayının dört hastaya (%15.4) düştüğü görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.005$ ).

Çalışmaya katılan 26 hastada kan eozinofil düzeyi ortalaması  $0.42\pm 0.29$  iken üç yıllık SİT sonrası

$0.16\pm 0.14$  olarak tespit edildi. Kanda bakılan total IgE düzeyi ortalaması tedavi öncesi 154.76 iken üç yıllık SİT sonrası 0.76'ya düştü, bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tedavi sonrası spesifik IgE D1 ve IgE D2 dağılımlarında da tedavi öncesine göre anlamlı düzelme gözlemlendi ( $p=0.0001$ ).

Tedavi öncesi orta ve şiddetli burun tıkanıklığı yakınması olan 11 (%42.3), burun akıntısı yakınması olan 24 (%92.3), burun kaşınması yakınması olan 21 (%80.8), hapşırık yakınması olan 25 (%96.1), göz yakınması olan 21 (%80.8), baş ağrısı yakınması olan 10 (%38.4), hafif dereceli koku alma sorunu olan 12 hasta (%46.2) gözlenirken, üç yıllık SİT sonrası bu değerler sırasıyla dört (%15.4), dört (%15.4), iki (%7.6), 20 (76.9), üç (%11.5), bir (%3.8), dört (%15.4) hastaya düştü. Tüm bu düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.0001$ ).

### TARTIŞMA

Alerjik rinit nüfusun %10-30'unu etkileyen, immünolojik ve diğer kronik hastalıklar arasında en sık görülen ve yaygınlığı giderek artan bir hastalıktır.<sup>[6,7]</sup> Alerjik rinitte hastaların duyarlılaşması alerjenler ile karşılaşma sonrasında ortaya çıkar. Alerjen ile tekrar karşılaşma sonucu IgE bağımlı tip I hipersensitivite mekanizmaları aracılığı ile mediyatör salınımı ve hücre invazyonu gerçekleşir. Mediyatörler burundaki hücreler, damarsal yapılar ve submukozal bezler üzerine etki ederek alerjik rinitin klinik bulgularına yol açarlar.<sup>[8]</sup>

Moleküler düzeydeki birçok çalışmayla bu sürecin mast hücrelerinin bir antijenle teması ve duyarlanmasını takiben antijenle tekrar temas sonucu ortaya çıkan enflamatuvar olaylardan oluştuğu ve eozinofillerin bu süreçteki düzenleyici rolleri ile asıl sorumlunun lenfositler olduğu ayrıntılı olarak ortaya konmuştur.<sup>[9]</sup> Alerjik hastalıkların patogenezinin iyi anlaşılması, tanı ve tedavisinde etkili ve geçerli yöntemlerin gelişmesini sağlamıştır.<sup>[4]</sup> Sorumlu antijenin saptanması halinde alerjen ekstresinin giderek artan subklinik dozlarda hastaya verilmesi, böylece hastanın immün yanıtının azaltılması yoluyla semptomların ve ilaç kullanımının azaltılması ya da ortadan kaldırılmasını amaçlayan immünterapiyle desensitizasyon tedavisi yapılabilmektedir.<sup>[10]</sup>

Alerjik hastalarda temel rollerden birini alan eozinofillerin kan ve vücut sekresyonlarındaki miktarı değişik çalışmalarda incelenmiştir. Bu çalışmalarda total IgE ile nazal eozinofili birbiriyle ilişkili bulun-

muştur.<sup>[11-13]</sup> Bu konuda yapılan çalışmalara baktığımızda nazal eozinofili sonuçları ile cilt testleri, spesifik IgE sonuçları arasında kuvvetli bir ilişki olduğu bildirilmektedir.<sup>[14,15]</sup> Çalışmamızda da, literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olarak, cilt testleri ile spesifik IgE, kan eozinofil değeri ve total IgE arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

İmmüterapi öncesi ve sonrası kan eozinofil düzeyleri değişik çalışmalarda incelenmiştir. Matoga ve ark.<sup>[16]</sup> tedavi öncesi ve sonrası kan eozinofil değerleri arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlardır. Takeuchi ve ark.<sup>[17]</sup> ise tedavi sonrası kan eozinofil düzeylerinde anlamlı düşüş bildirmişlerdir. Çalışmamızdaki hastaların kan eozinofil düzeylerinde de SİT sonrası anlamlı düşüş saptandı.

Alerjik rinitli hastalar için yapılan *in vitro* testler arasında en spesifik olanı spesifik IgE antikollarının saptanmasıdır.<sup>[11,12]</sup> Çalışmamızda immüterapi uygulanan tüm hastalarda deri testi sonrası, alerjene spesifik IgE'ye RAST tekniğiyle bakıldı ve 3. yılda immüterapi ile değişen değerler karşılaştırıldı. Spesifik immüterapi tedavisi sonrası spesifik IgE'de anlamlı gerileme tespit edildi.

Medikal tedavi ve immüterapi görmeyen alerjik rinitli hastalarda yıllar içinde spesifik IgE düzeylerinde değişiklik olmaktadır. Ohashi ve ark.nın<sup>[18]</sup> yaptığı bir çalışmada immüterapi alan 70 mevsimsel alerjik rinitli hastada spesifik IgE düzeyleri araştırılmış ve immüterapi alan hastalarda spesifik IgE düzeyindeki artışın ilaçla tedavi olanlara göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. İmmüterapinin uzun dönem sonuçlarında spesifik IgE'de belirgin düşme saptanmıştır.<sup>[18,19]</sup> Çalışmamızda da spesifik IgE seviyesinin klinik semptomlarla paralellik gösterdiği tespit edildi.

Yine Ohashi ve ark.nın<sup>[20]</sup> mevsimsel alerjik riniti olan 99 hastada yaptıkları başka bir çalışmada spesifik IgE düzeylerinin mevsimsel değişimi araştırılmıştır. Atopik özelliği olmayan kişilerde spesifik IgE ile SIL-R2 (soluble interleukin-2 receptors) ve SICAM-I (soluble intercellular adhesion molecule-I) düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür. Buna karşın, polen mevsiminde alerjik riniti olan hastalarda bunların serum düzeyi yükselmektedir.<sup>[20]</sup> Antihistaminik alanlarda spesifik IgE düzeylerinde artışın devam ettiği gözlenirse de immüterapi alan hastalarda spesifik IgE düzeyinde artış görülmemiştir.<sup>[21]</sup>

Alerjik reaksiyonun patogenezi incelendiğinde alerjen ile provokasyonu takiben ani reaksiyon ve sonra semptomların tekrarlandığı geç faz reaksiyon olduğu görülmektedir. Alerjik reaksiyonun patogenezinde erken faz reaksiyonuna göre geç faz reaksiyonunun daha uzun sürdüğü, steroidlere yanıt verdiği ve hücresele enflamatuvar infiltrasyona yol açtığı görülmektedir. Bu nedenle, erken faz reaksiyonuna göre geç faz reaksiyonunun alerjik rinit kliniğini daha iyi yansıttığı bildirilmektedir.<sup>[22]</sup> Geç faz reaksiyonu esnasında yapılan nazal sitolojik incelemede başta eozinofiller olmak üzere enflamatuvar hücre salınımında artış olduğu saptanmıştır.<sup>[23]</sup> Bunun yanında alerjik hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda immüterapinin bronşiyal provokasyon sonunda gelişen alerjik reaksiyonun erken fazına kıyasla geç fazında daha etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>[24]</sup> Ancak, İliopoulos ve ark.<sup>[22]</sup> tarafından yapılan çalışmada immüterapinin nazal provokasyon sonucu gelişen erken ve geç faz reaksiyonlara karşı farklı etki göstermediği bildirilmiştir.

Lizbon Üniversitesi Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada perrenial semptomların pik yaptığı zamanda ya da alerji mevsimi öncesi giderek artan dozda üç ay boyunca intranazal yapılan immüterapinin hapsirik, burun tıkanıklığı, kaşıntı ve burun akıntısını azalttığı ve nazal triptaz düzeyini de düşürdüğü saptanmıştır.<sup>[25]</sup>

Boquete ve ark.<sup>[26]</sup> tarafından yapılan bir çalışmada tek alerjene karşı duyarlılığı olan çocuklarda yapılan immüterapinin ileride oluşabilecek yeni duyarlılıkları azalttığı ve astım, rinokonjonktivit gibi hastalıkların görülmesini 6-10 yıl kadar geciktirdiği saptanmıştır. Son zamanlarda iki yeni tip alerjene spesifik immüterapi geliştirilmiştir; (i) alerjen gen aşılması ve (ii) alerjen-immün uyarıcı DNA bileşikleriyle aşılama. Alerjenin hayvan modelinde, her ikisinin de alerjenlere karşı alerjik olmayan Th1 immün yanıtı oluşturduğu ve daha önce bulunan Th2 yanıtını düşürdüğü gösterilmiştir. Alerjik hastalardaki başlangıç klinik denemelerinde, alerjen-immün uyarıcı DNA bileşikleriyle iyi tolere edilmiş, IgG'yi indüklerken, IgE'yi indüklememiş ve güvenli, etkili bir alerjene özgü immüterapi yöntemi olarak büyük potansiyelinin olduğu görülmüştür. İmmün uyarıcı sıra oligodeoksinükleotid (ISS-ODN) bazlı girişimler, Th2 ile ilgili hipersensitiviteleri tedavi edebilecek, alternatif ve potansiyel olarak daha etkili yöntemler olabilir.<sup>[27]</sup> Günümüze kadar üç temel

ISS-ODN bazlı immüterapi yöntemi denenmiştir. ISS-ODN ile karıştırılmış alerjenle immünizasyon, alerjen-ISS-ODN konjugatı ile immünizasyon ve ISS-ODN ile tek başına immünizasyon yöntemlerinin hepsi de farede alerjik fenotipin azaltılmasında etkili olmuştur. Alerjen-ISS-ODN konjugatı ile hazırlanan aşuların alerjik hastalardaki ilk denemeleri ümit vericidir.<sup>[28,29]</sup>

İmmüterapi tedavisi uyguladığımız hastaların tümünde klinik ve laboratuvar iyileşme sonuçlarının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gözledik. Spesifik immüterapi alerjik rinit hastalarının yakınmalarını büyük oranda azaltmaktadır.

Uygun hasta seçimi yapıldığı ve uzman kişilerce uygulandığı takdirde, immüterapi alerjik rinitte etkili bir tedavi seçeneğidir.

#### KAYNAKLAR

1. Önerci M. Rinitlerin tanımı ve sınıflandırılması. In: Önerci M, editör. Alerjik rinosinüzitler. Ankara: Rekmay Ltd; 2002. s. 13-18.
2. Çanakçıoğlu S. Alerjik rinosinüzitler. Klinik Gelişim 2005;18:57-64.
3. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. Clin Exp Allergy 2001;31:1392-7.
4. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). J Allergy Clin Immunol 2002;109:251-6.
5. Kalaycı CÖ. Alerjik rinit tedavisinde immünoterapi. In: Önerci M, editör. Rinitler. Ankara: Kutsan Ofset; 1999. s. 199-207.
6. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 81:478-518.
7. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 2000;55:116-34.
8. Chang TW. The pharmacological basis of anti-IgE therapy. Nat Biotechnol 2000;18:157-62.
9. Kalaycı CÖ. Alerjik rinit patogenezi. In: Önerci M, editör. Rinitler. Ankara: Kutsan Ofset; 1999. s. 29-41.
10. Sin BA. Alerjik hastalıklarda immünoterapi. Türkiye Klinikleri Allerji-Astım Dergisi 1999;1:42-52.
11. Baraniuk JN. Pathogenesis of allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1997;99:5763-72.
12. Çanakçıoğlu S, Yılmaz N. Nazal sitolojik değerlendirme. Türk Otolarengoloji Arşivi 1994;32:85-7.
13. Fokkens WJ, Godthelp T, Holm AF, Blom H, Kle-Jan A. Allergic rhinitis and inflammation: the effect of nasal corticosteroid therapy. Allergy 1997;52(36 Suppl):29-32.
14. Pınar E, Bolat F, Oncel S, Koseoğlu M, Yuksel H, Callı C. The relationship between skin test results and serum eosinophilic cationic protein, nasal eosinophilia, and total IgE values in patients with allergic rhinitis. [Article in Turkish] Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg 2005;14:101-5.
15. Kayhan FT, Ergez E, Hatipoğlu A, Gedikli O, Sezgin B, Yiğit Ö ve ark. Kronik tonsillitli çocuklarda alerjik rinit görülme sıklığı. Kulak Burun Boğaz Klinikleri 2001;3:89-94.
16. Matoga S, Scislicki A, Haluszka J, Kurzawa R. Results of immunotherapy with HDM (Bencard) in children with bronchial asthma. Pediatr Pol 1989;64:167-72. [Abstract]
17. Takeuchi K, Kishioka C, Yuta A, Sakakura Y, Masuda S, Ukai K, et al. Clinical efficacy of immunotherapy with house dust in the patients with perennial nasal allergy. Arerugi 2000;49:627-33. [Abstract]
18. Ohashi Y, Tanaka A, Kakinoki Y, Ohno Y, Sakamoto H, Kato A, et al. Effect of immunotherapy on seasonal changes in serum-specific IgE and IgG4 in patients with pollen allergic rhinitis. Laryngoscope 1997;107:1270-5.
19. Jacobsen L, Nuchel Petersen B, Wihl JA, Lowenstein H, Ipsen H. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. IV. Results from long-term (6-year) follow-up. Allergy 1997;52:914-20.
20. Ohashi Y, Tanaka A, Kakinoki Y, Ohno Y, Sakamoto H, Kato A, et al. Serum level of soluble interleukin-2 receptor in patients with seasonal allergic rhinitis. Scand J Immunol 1997;45:315-21.
21. Ohashi Y, Nakai Y, Tanaka A, Kakinoki Y, Ohno Y, Masamoto T, et al. Serum levels of specific IgE, soluble interleukin-2 receptor, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in seasonal allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 1997;79:213-20.
22. Iliopoulos O, Proud D, Adkinson NF Jr, Creticos PS, Norman PS, Kagey-Sobotka A, et al. Effects of immunotherapy on the early, late, and rechallenge nasal reaction to provocation with allergen: changes in inflammatory mediators and cells. J Allergy Clin Immunol 1991;87:855-66.
23. Pastorello EA, Incorvaia C, Riario-Sforza GG, Codecassa L, Menghisi V, Bianchi C. Importance of allergic etiology in nasal polyposis. Allergy Proc 1994;15:151-5.
24. Keleş N, Ilıcalı ÖC, Değer K. İmmünoterapinin alerjik rinit üzerindeki etkinliği: Klinik değerlendirme ve rinomanometrik ölçüm. KKB ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 1997;5:141-4.
25. Palma-Carlos AG, Palma-Carlos ML, Spinola Santos A, Santos C, Pedro E, Pregal A. Local and systemic immunotherapy in nasal allergy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1999;49 Suppl 1:S207-11.
26. Boquete M, Carballada F, Exposito F, Gonzalez A. Preventive immunotherapy. Allergol Immunopathol 2000;28:89-93. [Abstract]

27. Rhee CS, Libet L, Chisholm D, Takabayashi K, Baird S, Bigby TD, et al. Allergen-independent immunostimulatory sequence oligodeoxynucleotide therapy attenuates experimental allergic rhinitis. *Immunology* 2004;113:106-13.
28. Rottem M, Shoenfeld Y. Vaccination and allergy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12:223-31.
29. Horner AA, Raz E. Immunostimulatory sequence oligodeoxynucleotide-based vaccination and immunomodulation: two unique but complementary strategies for the treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:706-12.