



## ارزیابی تأثیر ایمونوتراپی زیر پوستی در بیماران آسم آلرژیک و رینیت آلرژیک مزمن

محمد رضا زند کریمی<sup>۱</sup>، رضا فریدحسینی<sup>۱</sup>، فرحزاد جباری<sup>۱</sup>، هوشنگ رفعت پناه<sup>۳</sup>، رامین قاسمی<sup>۴</sup>، افشین شیرکانی<sup>۵\*</sup>

<sup>۱</sup> مرکز تحقیقات آلرژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

<sup>۲</sup> مرکز تحقیقات ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

<sup>۳</sup> بخش ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

<sup>۴</sup> بخش آلرژی و ایمونولوژی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

<sup>۵</sup> بخش آلرژی و ایمونولوژی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

(دریافت مقاله: ۹۰/۷/۱۸ - پذیرش مقاله: ۹۰/۹/۶)

### چکیده

**زمینه:** آلرژن ایمونوتراپی از روش مؤثر درمان بیماری‌های آلرژیک وابسته به IgE می‌باشد که به صورت تزریق افزایشی دوزهای آلرژن به فرد آلرژیک صورت می‌پذیرد تا آنجایی که نسبت به آلرژن مورد نظر فرد تحمل پیدا کرده و علائم بالینی کاهش یابد. مطالعه حاضر بررسی اثر بالینی ایمونوتراپی با عصاره آلرژن‌های شایع شمال شرق ایران روی بیماران آسم و رینیت آلرژیک است.

**مواد و روش‌ها:** مطالعه به شکل تصادفی و آینده‌نگر در بیماران ۶۵-۵ سال که مبتلا به آسم خفیف تا متوسط و رینیت آلرژیک متوسط تا شدید بودند و سابقه اتوبی داشتند، انجام شده همه آنها با درمان دارویی پاسخ بالینی مناسبی نداشتند. همه بیماران فوق تحت ایمونوتراپی قرار گرفتند. عصاره آئرو آلرژن‌های ناحیه شمال شرق ایران توسط کمپانی دال هولیستر آمریکا تهیه گردید. بیمارانی که هر یک تست پوستی پریک مثبت داشتند تحت ایمونوتراپی با عصاره آلرژن با سه ویال با رقت‌های ۱/۱۰۰۰۰ پیکوگرم هر هفته به مدت ۱۰ جلسه، ۱/۱۰۰۰ پیکوگرم یک هفته در میان به مدت ۱۰ جلسه و سپس با رقت‌های ۱/۱۰۰ پیکوگرم به فاصله یک‌ماه به مدت ۲ سال قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** از میان ۱۵۶ بیمار؛ ۴۸ بیمار (۳۰/۸ درصد) مرد با میانگین سنی ۳۵ سال و ۱۰۸ نفر (۶۹/۲ درصد) زن با میانگین سنی ۳۸ سال بودند. ۱۲۰ نفر (۷۷ درصد) رینیت آلرژیک و ۲۹ بیمار (۱۸/۵ درصد) آسم و ۷ نفر (۴/۵ درصد) هر دو بیماری را با هم داشتند. میانگین سنی بیماران ۳۷ سال بود که ۴۸ بیمار (۳۰/۸ درصد) مرد و بودند. ایمونوتراپی به صورت معنی‌داری در همه گروه‌ها سبب بهبود علائم بالینی شد. ۸۴ نفر (۷۰ درصد) از بیماران گروه رینیت آلرژیک به طور کامل بهبود یافتند، ۲۲ بیمار (۱۸/۴ درصد) به طور متوسطی به درمان پاسخ دادند و ۱۴ بیمار (۱۱/۶ درصد) نیز به درمان پاسخ ندادند. از ۲۹ بیمار آسم آلرژیک، ۲۲ نفر (۷۵ درصد) به طور کامل بهبود داشتند، ۴ بیمار (۱۳/۶ درصد) پاسخ متوسطی به درمان دادند و ۳ بیمار (۱۱/۴ درصد) هیچ پاسخی به درمان نداشتند. در گروهی که هر دو بیماری را با هم داشتند ۳ نفر (۴۲/۸ درصد) به طور کامل درمان شدند، سه بیمار (۴۲/۸ درصد) پاسخ متوسطی به درمان دادند و یک بیمار (۱۴/۴ درصد) نیز هیچ پاسخی به درمان نداد.

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد که ایمونوتراپی استاندارد با آلرژن‌های شایع بومی می‌تواند علائم عمده بالینی رادر بیماران مبتلا به رینیت آلرژیک متوسط تا شدید و آسم آلرژیک خفیف تا متوسط که به درمان طبی پاسخ مناسبی نداده‌اند، بهبود بخشد و به عنوان یک روش درمانی مؤثر در این بیماران پیشنهاد گردد.

**واژگان کلیدی:** ایمونوتراپی، آسم، رینیت آلرژیک، اثر بخشی

\* بوشهر، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، دانشکده پزشکی، گروه آلرژی و ایمونولوژی بالینی

## مقدمه

آسم و رینیت آلرژیک از شایع‌ترین انواع آلرژی می‌باشند (۱). ایمنی درمانی<sup>۱</sup> یکی از روش‌های مهم درمانی بوده و عبارت است از درمان بیماری‌های آلرژیک از طریق مواجهه ساختن بیمار با عصاره آلرژن با دوزهای افزایش یابنده که می‌تواند به صورت زیر پوستی، زیرزبانی یا خوراکی انجام گیرد و ایمونوتراپی برای درمان رینوکنژنکتیویت آلرژیک و آسم آلرژیک از سال ۱۹۱۱ توسط نون (Noon) و همکاران معرفی شد و طی یکصد سال گذشته دچار تغییرات اساسی هم در تهیه آلرژن‌ها و هم در روش‌های مورد استفاده در واکسیناسیون علیه آلرژن‌های اختصاصی شده است (۲).

مطالعات زیادی که در سال‌های اخیر با استفاده از آلرژن‌های استاندارد و به صورت دو سوکور و همراه با کنترل انجام شده است مؤثر بودن ایمونوتراپی را در درمان رینوکنژنکتیویت آلرژیک، آسم آلرژیک، واکنش ازدیاد حساسیت نسبت به گزش حشرات تأیید کرده است. به علاوه گزارشات متعدد مؤثر بودن ایمونوتراپی را در پیش‌گیری از آسم آلرژیک به اثبات رسانیده است (۲).

به‌طور کلی ایمونوتراپی در بیماری‌های آلرژیک نظیر رینوکنژنکتیویت متوسط تا شدید، آسم آلرژیک خفیف تا متوسط و زنبور گزیدگی اندیکاسیون دارد. ایمونوتراپی در آلرژی غذایی و درماتیت آتوپیک تأثیر اثبات شده‌ای ندارد (۳). در بیماران مبتلا به آسم شدید و خوب کنترل نشده به علت افزایش خطر واکنش سیستمیک به دنبال ایمونوتراپی بایستی با احتیاط کامل انجام شود (۳).

تست پوستی پریک، استاندارد طلایی تشخیص بیماری‌های آلرژیک می‌باشد (۲) و روش ترجیحی

جهت ارزیابی IgE اختصاصی است (۴). ایمونوتراپی را می‌بایست هنگامی مدنظر داشت که تست مثبت برای IgE اختصاصی با عوامل برانگیزاننده مورد شک در تماس با بیمار مرتبط باشد (۴). پژوهش‌ها نشان داده‌اند که ایمونوتراپی با اثر بر Regulatory T-cell سبب افزایش لنفوسیت Th1 و کاهش لنفوسیت Th2 همراه با افزایش IgG و کاهش سلول‌های التهابی و ایجاد آنتی‌بادی‌های مهارکننده بر علیه IgE در بدن می‌گردد (۵).

اطلاعات به دست آمده از نتایج ایمونوتراپی در مطالعات متعدد نشان داده است که می‌توان ایمونوتراپی را بعد از سه سال قطع کرد در حالی که اثرات مثبت درمانی آن مدت‌ها بعد از قطع درمان تداوم می‌یابد. این اطلاعات نشان داده است، بیمارانی که تحت درمان به‌روش ایمونوتراپی قرار گرفته‌اند، علایم آلرژیک و همچنین نیاز به مصرف دارو در آنها کاهش می‌یابد و همچنین ایمونوتراپی از پیشرفت رینیت آلرژیک به سمت آسم می‌گاهد (۳). البته برخی بیماران ممکن است در پیشرفت طولانی مدت شکایات آلرژیک پس از تکمیل دوره درمانی ۳-۵ ساله ایمونوتراپی همچنان آلرژیک باقی بمانند و بیمارانی نیز ممکن است عود شکایات را تجربه کنند (۶). البته قابل ذکر است تمام بیماران به دوز مؤثر برنامه‌ریزی شده نخواهند رسید و برخی از آنها تأثیر این روش درمانی را با دوزهای پایین‌تر تجربه می‌کنند (۷).

مستندات مؤثر بودن ایمونوتراپی به سرعت طی ۱۰ سال اخیر افزایش یافته است. مطالعات گوناگون با طراحی مناسب اثبات نموده‌اند که ایمونوتراپی آلرژن ممکن است از ایجاد آسم در افراد مبتلا به رینیت آلرژیک جلوگیری نماید (۸).

<sup>۱</sup> Immunotherapy

ایمونوتراپی در درمان رینیت آلرژیک و علائم چشمی همراه آن، آسم آلرژیک و ازدیاد حساسیت به نیش حشرات در کودکان و بالغین مؤثر است (۶). مؤثر بودن آن در درمان آلرژی استنشاقی در نتیجه گرده‌ها، قارچ‌ها، آلرژن‌های حیوانی، مایت گرد و غبار و سوسک نیز ثابت شده است (۹).

مطالعات بالینی در حال حاضر استفاده از ایمونوتراپی آلرژن برای ازدیاد حساسیت به غذاها یا کهیر مزمن با یا بدون آنژیوادم حمایت نمی‌کند. بنابراین ایمونوتراپی برای بیماران با ازدیاد حساسیت غذایی یا کهیر مزمن با یا بدون آنژیوادم توصیه نمی‌شود. اطلاعات اندکی وجود دارند که نشان می‌دهد ایمونوتراپی ممکن است در درمانیت آتوپیک همراه با حساسیت به آلرژن استنشاقی، مؤثر باشد (۹). هدف از این مطالعه بررسی تأثیر ایمونوتراپی بر آسم آلرژیک و رینیت آلرژیک مزمن با آلرژن‌های بومی شمال شرق ایران بوده است. گفتنی است در حال حاضر عصاره‌های مورد استفاده در ایران برای آلرژن‌تراپی محصول خارج از کشور می‌باشد که مطالعات بیشتری جهت مقایسه مورد نیاز می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مداخله‌ای - تجربی و نوع طرح نیز کاربردی بود. جمعیت هدف بیماران مبتلا به آسم خفیف تا متوسط مداوم و رینیت آلرژیک متوسط تا شدید بود که طی ۶ سال به کلینیک آسم و آلرژی دکتر فرید مشهد مراجعه کرده بودند. در این مطالعه ۱۵۶ بیمار به‌طور تصادفی که مبتلا به رینیت آلرژیک و آسم بودند، بدون در نظر گرفتن جنسیت که با شرح حال و معاینه فیزیکی و همچنین انجام تست پریک، آتوپیک و آلرژیک بودن آنها مورد تأیید قرار گرفته بود، مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه سفتی و اریتم بیش

از ۳ میلی‌متر معیار تست پریک مثبت بود. برای تمام بیماران پرسشنامه آکادمی انجمن آلرژی آمریکا تکمیل و رضایت‌نامه قبل از شروع دوره درمان اخذ گردید. همه بیماران در مورد نحوه درمان به‌طور کامل توجیه شدند. شرط ورود به مطالعه عبارت بودند از: ۱- سن ۵ و بالاتر از ۵ سال، ۲- سن کمتر از ۶۵ سال، ۳- فقدان آسم پیشرفته و شدید، ۴- تست حاملگی منفی برای خانم‌ها، ۵- فقدان بیماری اتوایمیون، ۶- فقدان بیماری نقص ایمنی، ۷- فقدان بدخیمی (موارد ۵ و ۶ و ۷ بر مبنای معاینه بالینی و شرح حال و شمارش و اسمیر خون محیطی و ESR مورد ارزیابی قرار می‌گرفتند) و ۸- عدم مصرف داروهای بتا بلاکر.

از محدودیت‌های اصلی این پژوهش عدم مراجعه منظم بیماران یا انصراف از ادامه درمان به‌دلیل طولانی بودن زمان تحقیق بود که سبب حذف آنها از مطالعه می‌شد. عصاره آئروآلرژن‌های شمال شرق ایران توسط کمپانی دام هولیستر<sup>۲</sup> آمریکا تهیه گردید.

در این مطالعه قبل و بعد از ایمونوتراپی بیماران تحت معاینه بالینی قرار گرفته و پرسشنامه آکادمی انجمن آلرژی آمریکا که حاوی اطلاعات دموگرافیک و همچنین علائم بالینی بود، تکمیل گردید. بعد از اتمام دوره ۳۰ ماهه ایمونوتراپی علائم بالینی فوق مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. در این مطالعه از ۱۵۶ بیمار (۵ تا ۶۵ سال) با میانگین سنی ۳۷ سال که به‌طور تصادفی جهت ایمونوتراپی انتخاب شدند روش جمع‌آوری اطلاعات در این مطالعه بر اساس مشاهده، فرم ثبت اطلاعات و معاینه بود. با توجه به شرایط مطالعه بیماران تحت تست پریک با آئروآلرژن‌های شایع منطقه شمال شرق ایران و مایت قرار گرفتند و بیمارانی که پریک مثبت

<sup>2</sup> Dome Hollister

به‌طور معنی‌داری ( $P < 0/05$ ) به ۱۲ نفر (۷/۶ درصد) کاهش یافت. ۴۶ نفر (۲۹/۴ درصد) از بیماران قبل از شروع درمان سرفه داشتند که بعد از اتمام دوره ۲ سالانه درمان به‌طور معنی‌داری ( $P < 0/05$ ) به ۱۰ نفر (۶/۴ درصد) کاهش یافت. (۱۰۰ درصد) بیماران مبتلا به رینیت (۱۲۰ نفر) مبتلا به احتقان و گرفتگی بینی بودند که بعد از اتمام دوره ایمونوتراپی به ۴۵ نفر (۳۷/۵ درصد) رسید ( $P < 0/05$ ). از ۱۲۰ بیماری که رینیت داشتند (۱۰۰ درصد) همگی مبتلا به خارش بینی، حلق و دهان بودند که پس از طی دوره درمان این تعداد به ۲۵ نفر (۲۰/۸ درصد) رسید که نشان داد ایمونوتراپی به‌طور معنی‌داری ( $P < 0/05$ ) سبب کاهش خارش بینی در بیماران رینیت آلرژیک می‌گردد.

عطسه از دیگر علائم اصلی رینیت آلرژیک می‌باشد که قبل از شروع ایمونوتراپی ۱۰۰ درصد بیماران رینیت آلرژیک (۱۲۰ نفر) به آن مبتلا بودند که پس از تکمیل دوره درمان به ۱۸ نفر (۱۵ درصد) رسید ( $P < 0/05$ ).

به‌طور کلی ایمونوتراپی در بیماران رینیت آلرژیک در ۸۴ بیمار (۷۰ درصد) به‌طور کامل باعث بهبودی علائم، در ۲۲ بیمار (۱۸/۴ درصد) بهبودی به‌طور متوسط و در ۱۴ مورد (۱۱/۶ درصد) اثری نداشته است. در بیماران مبتلا به آسم آلرژیک ۲۲ مورد (۷۵ درصد) بهبودی کامل، در ۴ مورد (۱۳/۶ درصد) بهبودی به‌طور متوسط و در ۳ مورد (۱۱/۴ درصد) عدم پاسخ به درمان دیده شد. در گروه ترکیب هر دو بیماری ۳ مورد (۴۲/۸ درصد) به‌طور کامل بهبودی و در ۳ مورد پاسخ به‌طور متوسط (۴۲/۸ درصد) و در یک مورد (۱۴/۴ درصد) هیچ‌گونه پاسخی دیده نشد.

در مجموع از ۳۶ بیماری که آسم و رینیت آلرژیک با هم داشتند، ۲۹ بیمار (۸۸/۸ درصد) به ایمونوتراپی پاسخ دادند. در بیماران مبتلا به آسم پاسخ خوب به

داشتند تحت ایمونوتراپی با عصاره آلرژن با سه ویال با رقت‌های ۱:۱۰۰۰۰ پیکوگرم هر هفته به‌مدت ۱۰ جلسه، ۱:۱۰۰۰۰ پیکوگرم یک هفته در میان به‌مدت ۱۰ جلسه سپس با رقت‌های ۱:۱۰۰ پیکوگرم به‌فاصله یک ماه به‌مدت ۲ سال قرار گرفتند. دوزهای درمانی از ۰/۰۵ میلی‌لیتر به‌صورت تزریق زیر پوستی از ویال ۱:۱۰۰۰۰۰ به‌صورت افزایشی شروع و در نهایت با دوز ثابت ۰/۵ میلی‌لیتر از ویال ۱:۱۰۰ تا پایان دوره درمان ادامه یافت. در پایان دوره درمان ایمونوتراپی مجدداً بیماران مورد معاینه فیزیکی قرار گرفته و پرسشنامه حاوی اطلاعات فردی و علائم بالینی را پر کردند. سپس داده‌ها با نرم‌افزار SPSS (USA, Il.Chicago, SPSS Inc) ویرایش ۱۶ با آزمون T و مربع کای مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

### یافته‌ها

تعداد بیماران در این مطالعه ۱۵۶ نفر بودند. تعداد ۴۸ (۳۰/۸ درصد) نفر مرد (با میانگین سنی ۳۵ سال) و ۱۰۸ (۶۹/۲ درصد) نفر زن (با میانگین سنی ۳۸ سال) بودند. ۱۲۰ نفر (۷۷ درصد) مبتلا به رینیت آلرژیک و ۲۹ نفر (۱۸/۵ درصد) مبتلا به آسم آلرژیک و ۷ نفر (۴/۵ درصد) مبتلا به هر دو نوع بیماری بودند. ۴۸ نفر از بیماران مرد بودند.

بیماران از نظر علائم بالینی مانند ۱- خس خس سینه ۲- سرفه ۳- احتقان و گرفتگی بینی ۴- خارش بینی، حلق و دهان ۵- عطسه قبل و بعد از ایمونوتراپی مورد ارزیابی بالینی قرار گرفتند. قبل از ایمونوتراپی ۳۸ نفر (۲۴/۳ درصد) از کل بیماران از نظر بالینی و معاینه فیزیکی دارای خس خس<sup>۳</sup> بودند که بعد از ایمونوتراپی

به‌علاوه آسم داشتند ۱۱۲ بیمار (۸۸ درصد) به آلرژن‌تراپی پاسخ دادند. در بیماران رینیت آلرژیک پاسخ خوب عبارت بود از معاینه بالینی طبیعی و رفع علائم رینیت آلرژیک. عدم پاسخ به بروز علائم رینیت به بیشتر از ۴ روز در هفته که بیشتر از ۴ هفته ادامه داشت اطلاق گردید. بیماران با پاسخ متوسط بین دو حالت فوق‌الذکر قرار داشتند (جدول ۱).

معاینه بالینی طبیعی و کمتر از ۲ بار بروز علائم در هفته روزانه و کمتر از ۲ بار بروز علائم آسم شبانه در ماه اطلاق گردید. پاسخ متوسط عبارت بود از بروز علائم آسم بیشتر از موارد فوق و کمتر از آن در بیماران بدون پاسخ. بیماران بدون پاسخ علائم آسم را روزانه و بیشتر از یک شب در هفته تجربه می‌کردند. در مجموع از ۱۲۷ بیماری که رینیت یا رینیت

جدول ۱) فراوانی پاسخ به درمان در بیماران رینیت آلرژیک، آسم آلرژیک و ترکیبی از هر دو در بیماران مورد مطالعه

بیماری	پاسخ به درمان			متوسط	جمع
	خوب	بدون پاسخ	درصد		
رینیت آلرژیک	تعداد	تعداد	درصد	تعداد	۱۲۰
	۸۴	۱۴	۱۸/۴	۲۲	
آسم آلرژیک	تعداد	تعداد	درصد	تعداد	۲۹
	۲۲	۳	۱۳/۶	۴	
ترکیب هر دو بیماری	تعداد	تعداد	درصد	تعداد	۷
	۳	۱	۴۲/۸	۳	
مجموع (درصد)	۱۰۹ (۷۰)	۱۸ (۱۱/۴)	۲۹ (۱۸/۶)		۱۵۶

واکنش‌های سیستمیک و آنافیلاکتیک بسیار اندکی به‌عنوان عارضه این روش گزارش شده است (۱۱). یک پژوهش در اسپانیا نشان داد که از ۵۹۲۳ تزریقی که بیماران هفتگی در ماه اول ایمنوتراپی دریافت کرده‌اند، فقط ۱۴ مورد واکنش موضعی و ۲۷ مورد واکنش سیستمیک در برداشت (۱۲) در حالی که در این مطالعه فقط ۵ بیمار دچار عارضه شدند. بدترین عارضه این روش شوک آنافیلاکسی است که در یک پژوهش از ۴۵۳ بیماری که در خلال ۱۰۴۰ ویزیت، ۲۱۰۲۲ تزریق دریافت کرده بودند، فقط ۱۳۱ بار اتفاق افتاد (۱۳). در این پژوهش هیچ بیماری مبتلا به شوک آنافیلاکسی نشد فقط ۳ بیمار کهیر ژنرالیزه و ۲ نفر خارش اندام‌ها را در ماه اول تزریق تجربه کردند. گرچه محققین بی‌خطر بودن ایمنوتراپی زیر پوستی را برای درمان رینیت و آسم آلرژیک تأیید کرده‌اند ولی در کودکان زیر ۵ سال مبتلا به آلرژی و آسم توصیه نمی‌گردد (۱۰).

از مجموع ۶۰۸۴ تزریق فقط ۵ مورد منجر به عارضه در ۵ بیمار (۳ درصد) در ماه اول درمان شد که در تزریق‌های بعد تکرار نشد. ۳ نفر مبتلا به کهیر منتشر بدون علائم آنافیلاکسی و ۲ نفر نیز دچار خارش اندام‌ها شدند که همگی علائم را در ۳۰ دقیقه اول تزریق تجربه کردند. علائم حیاتی در لحظه بروز عارضه پایدار بود و به درمان آنتی‌هیستامین خوراکی همه بیماران پاسخ دادند.

### بحث

سالانه ۲ تا ۳ میلیون نفر از ۵۵ میلیون بیمار آلرژیک در آمریکا تحت ایمنوتراپی قرار می‌گیرند (۱۰). امروزه ایمنوتراپی جهت آسم آلرژیک و رینیت آلرژیک توسط FDA آمریکا مورد تأیید واقع شده است (۱۱). گرچه این روش نیاز به ویزیت‌های مکرر داشته و تنها آلرژن‌های استاندارد معدودی تاکنون تهیه شده‌اند ولی

به درمان دارویی ایمونوتراپی به‌عنوان یک رویکرد موفق درمانی پیشنهاد می‌گردد (۲۱).

نه تنها نقش ایمونوتراپی در درمان آلرژی‌های تنفسی اثبات شده است، بلکه درمان مناسب و به‌هنگام رینیت آلرژیک به کنترل بهتر آسم کمک می‌کند و پیشرفت رینیت را به سمت آسم می‌کاهد و اغلب مطالعات پاسخ درمانی آن را برای آسم و رینیت آلرژیک به ترتیب بیش از ۸۰ و ۹۰ درصد ذکر نموده‌اند (۲۲-۲۵). در حالی که در این پژوهش ۸۸/۶ درصد بیماران آسمی و ۸۸/۴ درصد بیمارانی که رینیت آلرژیک داشتند به درمان پاسخ دادند. یک پژوهش در اروپا نشان داد که در طول ۳ سال ایمونوتراپی بیش از ۸۰ درصد علایم بیماران کاهش یافت و بیش از ۷۰ درصد بیماران از کاهش خرید و مصرف دارو گزارش دادند (۲۶). از آنجا که در این تحقیق ۷۰ درصد بیماران رینیت آلرژیک و ۷۵ درصد بیماران آسمی پاسخ کاملی به درمان داشتند می‌توان حداقل این کاهش هزینه و مصرف دارو را برای بیماران متصور بود.

برخی از پژوهشگران معتقدند که کودکان ۵ تا ۱۷ سال که مبتلا به رینیت آلرژیک متوسط تا شدید هستند جهت شروع ایمونوتراپی در ابتدا سیاست صبر-مشاهده را اتخاذ نمایند. در صورتی که علایم بدتر شوند یا بیماری به سمت آسم پیشرفت نماید ایمونوتراپی را آغاز نمایند (۲۷). بهتر بود مطالعه به‌صورت دو سو کور انجام می‌شد که با توجه به شرایط مطالعه امکان‌پذیر نبود.

نتایج مطالعه کنونی نشان می‌دهد ایمونوتراپی به‌طور قابل توجهی علایم و نشانه‌های بالینی را در بیماران مبتلا به آسم و رینیت آلرژیک که به درمان طبی پاسخ مناسب نداده‌اند بهبود بخشیده است و لذا به‌عنوان یک روش درمانی مؤثر در این بیماران توصیه می‌گردد.

ایمونوتراپی زیرپوستی نسبت به‌روش زیر زبانی در درمان بیماری آسم و رینیت آلرژیک مؤثرتر می‌باشد (۱۱). گرچه برخی از محققین امروزه تلفیق ایمونوتراپی زیرپوستی و زیرزبانی را در درمان آسم پایدار متوسط و رینیت آلرژیک متوسط تا خفیف با موفقیت گزارش کرده‌اند (۱۴). با این‌حال در به‌کارگیری روش اخیر در کودکان هنوز تجارب اندکی وجود دارد (۱۵). در گذشته برخی از پژوهشگران بر این باور بودند که علیرغم مؤثر بودن ایمونوتراپی در درمان بیماران آسمی و رینیت آلرژیک، به‌دلیل عدم همکاری مناسب بیماران، واکنش موضعی یا سیستمیک به‌دنبال تزریق‌های مکرر زیرپوستی و همچنین شروع دیر هنگام پاسخ درمانی، تأثیر ایمونوتراپی را بر نحوه کارکرد روزمره افراد محدود ساخته است (۱۹-۱۶).

از آنجا که رینیت آلرژیک به‌عنوان شایع‌ترین بیماری آلرژی مزمن نقش عمده‌ای در تبدیل این بیماری به آسم دارد، لذا درمان مناسب و به‌هنگام آن ضروری به‌نظر می‌رسد. همبستگی بین رینیت آلرژیک و آسم در کودکان بیشتر از بزرگسالان می‌باشد و با درصد بیشتری نسبت به بالغین احتمال تبدیل شدن آن به آسم وجود دارد. البته در کودکان زیر ۱۴ سال که رینیت به‌همراه یا بدون همراه با آسم داشته‌اند، علاوه‌بر مؤثر بودن ایمونوتراپی تفاوتی در پاسخ به درمان مشاهده نشده است (۲۰). با این وجود باید خاطرشان ساخت که خط اول درمان همچنان درمان دارویی بوده و داروهای مانند آنتی‌هیستامین‌ها، آنتی‌لکوترین‌ها، کورتن‌های موضعی و استنشاقی، تثبیت‌کننده‌های ماست سل، ضداحتقان‌ها و داروهای آنتی‌کولینرژیک، درمان اساسی رینیت آلرژیک را تشکیل می‌دهند که البته در آینده نزدیک آنتاگونیست پروستاگلاندین D2 نیز جهت درمان رینیت معرفی خواهد شد. در صورت مقاومت

## References:

1. Hatami G, Amir-Azodi E, Najafi A, et al. Prevalence of asthma and asthma-related symptoms among 13-14 yr. schoolchildren in Bushehr-ISSAC. *ISMJ* 2002; 5: 167-75.
2. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic disease. *Allergy* 1998; 53: 1.
3. Noon L, Cantab BC. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 1: 1572-4.
4. Pichler CE, Helbling A, Pichler WJ. Three years of specific immunotherapy with house-dust-mite extracts in patients with rhinitis and asthma: significant improvement of allergen-specific parameters and nonspecific bronchial hypersensitivity. *Allergy* 2001; 56: 301-60.
5. Adkinson NF Jr, Eggleston PA, Eney D, et al. A controlled trial at immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997; 336: 324-31.
6. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis: an analysis of randomized, prospective, single- or double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther* 2000; 22: 329-50.
7. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 969-74.
8. Varney VA, Edward J, Tabbah K, et al. Clinical efficacy of specific immunotherapy to cat dander: a double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 860-7.
9. Olsen OT, Larsen KR, Jacobsen L, et al. A 1-year, placebo-controlled, double-blind house-dust-mite immunotherapy study in asthmatic adults. *Allergy* 1997; 52: 853-9.
10. Senti G, Prinz Vavricka BM, Erdmann I, et al. Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 17908-12.
11. Mohapatra SS, qazi M, Hellermann G. Immunotherapy for allergies and asthma: present and future. *Cur Opin Pharmacol* 2010; 10: 276-88.
12. Pfaar O, Klimek L, Sager A, et al. Safety of a depigmented, polymerized vaccine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma. *Am J Rhinol Allergy* 2010; 24: 220-5.
13. Confino-Cohen R, Goldberg A. Allergen immunotherapy-induced biphasic systemic reactions: incidence, characteristics, and outcome: a prospective study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104: 73-8.
14. Keles S, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, et al. A novel approach in allergen-specific immunotherapy: combination of sublingual and subcutaneous routes. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 808-15.
15. Halkens S, Lau S, Valovirta E. New version in specific immunotherapy in children: an iPAC summary and future trends. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 60-70.
16. Cohn JR, Pizzi A. Determinants of patient compliance with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 734-7.
17. Tinkelman D, Smith F, Cole WQ 3rd, et al. Compliance with an allergen immunotherapy regime. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74: 241-6.
18. Toubi E, Kessel A, Blant A, et al. Follow-up after systemic adverse reactions of immunotherapy. *Allergy* 1999; 54: 617-20.
19. Tamir R, Levy I, Duer S, et al. Immediate adverse reaction to immunotherapy in allergy. *Allergy* 1992; 47: 260-3.
20. Ibanez MD, Navarro A, Sanchez MC, et al. Rhinitis and its association with asthma in patients under 14 years of age treated in allergy departments in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 402-6.
21. Mandhane SN, Shah JH, Tennati R. Allergic rhinitis: an update on disease, present treatments and future prospects. *Int Immunopharmacol* 2011; 11: 1646-62.
22. Incorvaia C, Frait F. One century of allergen-specific immunotherapy for respiratory allergy. *Immunotherapy* 2011; 3: 629-35.
23. Bahceciler NN, Cobanoglu N. Subcutaneous versus sublingual immunotherapy for allergic rhinitis and/or asthma. *Immunotherapy* 2011; 3: 747-56.
24. Passalacqua G, Durham SR. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 881-91.
25. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect on seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007; 62: 943-8.
26. Targowski T, Jahnz-Rozyk K, Przekora P, et al. Clinical efficacy and costs of the three-year specific immunotherapy- retrospective study. *Pol Merkur Lekarski* 2011; 31: 106-10.
27. Ibero M, Justica JL, Alvaro M, et al. Diagnosis and treatment of allergic rhinitis in children: Results of the PETRA Study. *Allergol immunopathol* 2012; 40: 138-43. [www.SID.ir](http://www.SID.ir)

Original Article

## Evaluation of effectiveness of specific subcutaneous immunotherapy for patients with allergic rhinitis and asthma

MR. Zandkarimi<sup>1</sup>, R. Farid Hosseini<sup>1</sup>, F. Jabbari<sup>2</sup>, H. Raf'at Panah<sup>3</sup>,  
R. Ghasemi<sup>4</sup>, A. Shirvani<sup>5\*</sup>

<sup>1</sup>Research Center for Allergy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, IRAN

<sup>2</sup>Research Center for Immunology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, IRAN

<sup>3</sup>Department of Immunology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, IRAN

<sup>4</sup>Department of Allergy and Clinical Immunology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, IRAN

<sup>5</sup>Department of Allergy and Clinical Immunology, School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, IRAN

(Received 10 Oct, 2011      Accepted 27 Nov, 2011)

### Abstract

**Background:** Allergen immunotherapy involves the administration of gradually increasing quantities of specific allergens to patients with IgE-mediated conditions until a dose is reached that is effective in reducing disease severity from natural exposure. This study evaluated the clinical efficacy of immunotherapy with extracts of common aeroallergens North-East of Iran in asthma and allergic rhinitis.

**Material and Methods:** In this prospective study 156 cases were chosen randomly. The mean age of patients was 37 years (range 5-65 years). The patients with mild to moderate asthma and allergic rhinitis and history of atopy were selected for immunotherapy when they showed no effective response to medical treatment. Immunotherapy materials were made from common aeroallergens in north-eastern region of Iran by Dome Hollister US company. Immunotherapy schedule for injection of the extract with vial dilution of 1:10000pg was one injection every week for ten weeks and one injection with dilution of 1:1000pg every other week for the other ten weeks and one injection monthly from dilution of 1:100pg for two years.

**Results:** One hundred twenty (77%) of cases had allergic rhinitis 29(18.5%) cases had allergic asthma and 7(4.5%) cases were mixed. Mean age of patients were 37 years old. 48(30.8%) cases were male.

Analysis of efficacy of treatment showed that immunotherapy significantly improved the signs and symptoms of all the groups. In allergic rhinitis group 84(70%) cases completely improved, 22(18.4%) patients moderately responded and no response to immunotherapy was observed in 14(11.6%) patients. In allergic asthma group, 22(75%) cases completely improved 4(13.6%) cases moderately responded and no response to immunotherapy was detected in 3(11.4%) cases. In mixed group, 3(42.8%) cases completely improved, 3(42.8%) cases moderately responded and no response was observed in 1(14.4%) case.

**Conclusion:** Specific allergen immunotherapy for patients with allergic persistent mild to moderate asthma and moderate to severe allergic rhinitis without good response to medical treatment is highly recommended. It is recommended as effective treatment in such patients.

**Keywords:** immunotherapy, asthma, allergic rhinitis, effectiveness