

# Çocuklarda subkütan allerjen immünoterapi sonrası görülen geniş lokal ve sistemik reaksiyonların sıklığı\*

The frequency of large local and systemic reactions after subcutaneous immunotherapy in children

Dilek AZKUR<sup>1</sup>, Emine VEZİR<sup>1</sup>, Ersoy CİVELEK<sup>1</sup>, Müge TOYRAN<sup>1</sup>, Mustafa ERKOÇOĞLU<sup>1</sup>, Ayşenur KAYA<sup>1</sup>, Celal ÖZCAN<sup>1</sup>, Ayşegül AKAN ÜNAL<sup>1</sup>, Tayfur GİNIŞ<sup>1</sup>, Can Naci KOCABAŞ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> SB Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Clinic of Pediatric Allergy and Immunology, Ankara Children's Health and Diseases Hematology Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

<sup>2</sup> Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

Department of Children's Health and Diseases, Faculty of Medicine, Muğla Sıtkı Kocman University, Muğla, Turkey

\* Bu çalışma, XIX. Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi (07-11 Kasım 2012, Antalya)'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

## ÖZ

**Giriş:** Subkütan allerjen immünoterapi, allerjik rinit ve astım tedavisinde etkili olmasına ve böcek sokmalarına karşı gelişen anafilaksileri önlemesine rağmen, lokal ve sistemik reaksiyon gelişme riski taşır. Bu çalışmanın amacı; çocuklarda subkütan allerjen immünoterapi sonrası gelişen yan etki sıklığını saptamaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Polen veya arı venomu ile subkütan allerjen immünoterapi uygulanan hastaların verileri standart immünoterapi kayıt formundan retrospektif olarak değerlendirildi. İmmünoterapi standart allerjen ekstraktları kullanılarak yapıldı. Sistemik reaksiyonlar Dünya Allerji Organizasyonu tarafından önerilen evreleme sistemine göre sınıflandırıldı. Enjeksiyon bölgesinde hastanın kendi avuç içinden daha büyük olan endürasyon geniş lokal reaksiyon olarak tanımlandı.

## ABSTRACT

**Objective:** Although subcutaneous allergen immunotherapy is effective in treating allergic rhinitis and asthma and in preventing stinging insect anaphylaxis, it carries risk of local and systemic reactions. The purpose of this study was to determine the frequency of adverse reactions of subcutaneous allergen immunotherapy in children.

**Materials and Methods:** A retrospective data were examined from pediatric patients who received pollen or venom allergen subcutaneous allergen immunotherapy. Standard allergen extracts were used for immunotherapy. The severity of the systemic reactions was graded according to criteria of the World Allergy Organization. A large local reaction was defined as a local swelling greater than the size of the patient's palm at the site of allergen injection.

**Bulgular:** Kırk yedi hastaya toplam 960 doz aşı uygulandı. Bu hastaların 27'sine polen, 20'sine arı venomuyla immünoterapi yapıldı. Sadece bir hastada üç sistemik reaksiyon gelişti. Sistemik reaksiyon sıklığı %0.3 olarak saptandı. Hastaların 15 (%31.9)'inde toplam 31 (%3.2) geniş lokal reaksiyon gelişti.

**Sonuç:** Allerjik hastalıklarda subkütan allerjen immünoterapi güvenli bir tedavi modalitesi olmasına rağmen, yan etkileri nedeniyle uygun müdahale koşulları olan merkezlerde uygulanmalıdır.

(*Asthma Allergy Immunol 2013;11:37-42*)

**Anahtar kelimeler:** Astım, arı venomu allerjisi, immünoterapi, lokal ve sistemik reaksiyon, rinit

Geliş Tarihi: 11/12/2012 • Kabul Ediliş Tarihi: 30/01/2013

## GİRİŞ

Allerjen spesifik immünoterapi 100 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır ve allerjik hastalıkların doğal seyrini değiştirebilen tek tedavi yöntemidir<sup>[1,2]</sup>. Subkütan allerjen immünoterapi (SİT)'nin allerjik rinit ve astım tedavisinde etkili olduğu ve böcek sokmalarına karşı gelişen anafilaksileri önlediği gösterilmiştir<sup>[3]</sup>. Ayrıca tekli allerjik duyarlanması olan çocuklarda gelişebilecek yeni duyarlanmaları engellediği ve allerjik rinitli çocuklarda astım gelişme riskini azalttığı saptanmıştır<sup>[4]</sup>.

Her tedavi şeklinde olduğu gibi beklenen yararlar karşısında potansiyel riskler göz önünde bulundurulmalıdır. SİT sırasında istenmeyen yan etkiler gelişebilmektedir. Bunlar lokal (enjeksiyon yerinde eritem, şişlik ve kaşınma) ve sistemik reaksiyonlar olmak üzere iki kategoride sınıflanmaktadır. Lokal reaksiyonlar nispeten sıktır ve hastaların %26-86'sında, tüm enjeksiyonların %0.7-4'ünde görülmektedir<sup>[5]</sup>. Sistemik reaksiyonlar rinoreden ciddi anafilaktik şoka, hatta ölüme kadar ilerleyebilir. Sistemik reaksiyon gelişme riski konvansiyonel protokollerde her enjeksiyon için %0.2 oranındadır<sup>[6]</sup>. Mortaliteyle sonuçlanan reaksiyonlar nadir olmakla birlikte, 2.5 milyon enjeksiyonda 2 ölüm olgusu bildirilmiştir<sup>[3]</sup>. Bu nedenle immü-

**Results:** A total of 960 injections were administered to 47 patients. Twenty seven and 20 out of 47 patients received pollen and venom immunotherapy respectively. Three systemic reactions were observed in only one patient. The frequency of systemic reactions was 0.3%. Fifteen (31.9%) patients developed a total of 31 large local reactions which correspond to 3.2% of the administered doses.

**Conclusion:** Although subcutaneous allergen immunotherapy is a safe treatment modality of allergic diseases; it must be administered only in centers that have appropriate emergency equipments because of side effects.

(*Asthma Allergy Immunol 2013;11:37-42*)

**Key words:** Asthma, bee venom allergy, immunotherapy, local and systemic reaction, rhinitis

Received: 11/12/2012 • Accepted: 30/01/2013

noterapi uygulanacak hasta seçimi ve izlemi çok önemlidir.

Bu çalışmada SİT uygulanan çocuklarda görülen geniş lokal ve sistemik reaksiyonların sıklığının ve etkili olabilecek faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Çalışma Grubu

Polikliniğimizde Ocak 2011-Kasım 2012 tarihleri arasında polen duyarlı astım ve/veya rinit ve arı venomu allerjisi tanılarıyla SİT uygulanan hastaların verileri standart immünoterapi kayıt formundan retrospektif olarak değerlendirildi. Astım ve allerjik rinit tanısı uluslararası kılavuzlara göre konuldu. Allerjik duyarlanma deri prik testleri ve/veya serumda spesifik IgE düzeylerinin ölçümüyle saptandı. İmmünoterapi endikasyonları ve kontrendikasyonları Amerikan Allerji Astım ve İmmünoloji Akademisi önerileri doğrultusunda değerlendirildi<sup>[7]</sup>. İmmünoterapi başlanmadan önce tüm hastalardan onam formu alındı. Çalışma için Eğitim Planlama Kurulundan onay alındı.

### Allerjen İmmünoterapi

İmmünoterapi alüminyum hidroksit jele emdirilmiş standart allerjen ekstraları (ALK-

Abellò, Madrid, İspanya) kullanılarak yapıldı. Polenlerle immünoterapi alan hastalara başlangıç evresinde haftada 1-4 aşı, arı venomuyla immünoterapi alan hastalara başlangıç evresinde haftada bir aşı yapıldı. Genel olarak idame doz 100.000 SQ'dan 1 mL olacak şekilde uygulandı. İdame döneme 4-6 ayda geçildi ve bu dönemde aşilar ayda bir olarak uygulandı. Polen döneminde doz ayarlaması yapılmadı ve polen immünoterapisi başlanmadı.

Aşilar poliklinik şartlarında doktor ve eğitimli hemşireler tarafından subkütan olarak uygulandı. Her aşı uygulaması öncesi hastalara mevcut şikayetleri ve önceki aşıdan sonra gelişen şikayetleri soruldu. Astım olan hastalara aşı öncesi solunum fonksiyon testi yapıldı. Astımla ilgili şikayeti olan hastalarda aşı dozları bir hafta ertelendi. Başlangıç evresinde hastalar aşı uygulandıktan sonra en az bir saat, idame dönemde en az 30 dakika izlendi. Sistemik reaksiyon ve geniş lokal reaksiyon varlığında hastaya uygun tedavi verildi ve sonraki aşı dozunda ayarlama yapıldı.

### Reaksiyonların Sınıflandırılması

Reaksiyonlar tiplerine, ağırlık derecelerine ve gelişme sürelerine göre sınıflandırıldı. Sistemik reaksiyonlar Dünya Allerji Organizasyonu tarafından önerilen evreleme sistemine göre sınıflandırıldı<sup>[6]</sup>. Sistemler deri, konjunktiva, üst solunum yolu, alt solunum yolu, gastrointestinal sistem (GİS), kardiyovasküler sistem (KVS) ve diğerleri olarak ayrıldı. Deri, konjunktiva veya üst solunum yolu gibi tek bir organda gelişen ancak astım veya GİS veya KVS semptomu olmayan reaksiyonlar evre I; birden fazla sistemde bulgu olması veya astım veya GİS veya KVS tutulumu olması evre II veya III; bilinç kaybının varlığına bakılmaksızın solunum yetmezliği ve hipotansiyon varlığı evre IV; ölüm evre V olarak sınıflandırıldı. Eğer reaksiyon enjeksiyondan sonra ilk 30 dakika içinde gelişmişse erken sistemik reaksiyon, 30 dakikadan sonra gelişmişse geç sistemik reaksiyon olarak tanımlandı. Enjeksiyon bölgesinde hastanın kendi avuç içinden daha büyük olan ve ilk 30 dakika içinde ge-

lişen endürasyon erken geniş lokal reaksiyon, 30 dakikadan sonra gelişen endürasyon geç geniş lokal reaksiyon olarak tanımlandı.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (SPSS for Windows, Version 18.0, SPSS Inc, USA) paket programıyla yapıldı. Veriler ortanca ve çeyrekler arası oran olarak veya sayı ve yüzde olarak verildi. Gruplar ki-kare testiyle karşılaştırıldı;  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Çalışma süresi boyunca 47 hastaya (22 kız, 25 erkek) toplam 960 doz aşı uygulandı. Hastaların immünoterapiye başlama yaşları 12.2 (7.8-12.8) [ortanca (%25-75)] yıl, immünoterapi süresi 9.9 (4.1-12.2) aydı. Hastaların %57.4 (n= 27)'üne polen, %42.6 (n= 20)'sına arı venomuyla immünoterapi uygulandı. Polen immünoterapisi uygulanan hastaların %66.6 (n= 18)'sı astım ve allerjik rinit, %33.4 (n= 9)'ü allerjik rinit, arı venomu immünoterapisi uygulanan hastaların %20 (n= 4)'si astım tanısıyla izlenmekteydi.

Hastaların 15 (%31.9)'inde toplam 34 (%3.5) reaksiyon gözlemlendi (Tablo 1). Reaksiyonların 31'i geniş lokal reaksiyon, üçü sistemik reaksiyondur. Hiçbir hastada erken sistemik reaksiyon görülmedi. Polen ile immünoterapi uygulanan, astım ve allerjik riniti olan bir hastada başlangıç fazında üç kez geç sistemik reaksiyon gelişti (iki kere evre I ve bir kere evre III) ve bu hastada immünoterapi sonlandırıldı. Sistemik reaksiyon tüm enjeksiyonların %0.3'ünde, tüm reaksiyonların %8.8'inde gözlemlendi.

Toplam 15 hastada 31 (%3.2) geniş lokal reaksiyon gelişti. Bu reaksiyonların ikisi erken dönemde, 29'u geç dönemde oldu. Erken geniş reaksiyonlardan biri polen immünoterapisi alan bir hastada idame dönemde, diğeri arı venomuyla immünoterapi alan bir hastada başlangıç evresinde ortaya çıktı.

Geç geniş lokal reaksiyonların 10'u polen immünoterapisi alan hastalarda gözlenirken, 19'u arı venomuyla immünoterapi alan hasta-

**Tablo 1. Subkütan immünoterapi sonrası reaksiyon gelişen hastaların demografik özellikleri, tanıları ve gelişen reaksiyonlar**

Hasta no	Yaş (yıl)	Cinsiyet	Astım	Allerjen ekstresi	Geç SR sayısı	Erken LR sayısı	Geç LR sayısı
1	13.6	Kadın	+	Polen	3	-	1
2	11.8	Kadın	+	Polen	-	-	1
3	12.3	Erkek	-	Polen	-	-	1
4	11	Kadın	+	Polen	-	1	4
5	14.8	Kadın	+	Polen	-	-	1
6	11.8	Erkek	+	Polen	-	-	1
7	7.8	Erkek	+	Polen	-	-	1
8	7.8	Kadın	-	Arı venomu	-	-	2
9	6.8	Erkek	+	Arı venomu	-	-	1
10	9.8	Erkek	-	Arı venomu	-	-	10
11	10	Kadın	-	Arı venomu	-	-	1
12	5.8	Erkek	-	Arı venomu	-	1	1
13	16.8	Kadın	-	Arı venomu	-	-	1
14	8.3	Kadın	-	Arı venomu	-	-	2
15	15.8	Kadın	-	Arı venomu	-	-	1

SR: Sistemik reaksiyon, LR: Lokal reaksiyon.

larda görüldü. Polen immünoterapisi alan altı hastada bir, bir hastada dört reaksiyon görülürken, arı venomuyla immünoterapi alan beş hastada bir, iki hastada iki ve bir hastada 10 geç lokal reaksiyon görüldü. Aşı tipine göre reaksiyon görülme sıklığı arı venomuyla immünoterapi alan hastalarda daha yüksekti ( $p= 0.018$ ). Geç geniş lokal reaksiyonların 18 (%62.0)'i başlangıç evresinde gözlenirken, 11 (%38.0)'i idame dönemde görüldü. Aşının uygulanma fazına göre reaksiyon gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0.096$ ). Geç geniş reaksiyonların 10 (%34.4)'u astımlı yedi hastada, 19 (%65.6)'u astım olmayan sekiz hastada gelişti. Astım olan ve olmayan hastalar arasında geç geniş lokal reaksiyon gelişmesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p= 0.079$ ).

### TARTIŞMA

İmmünoterapiye bağlı gelişen yan etkiler, özellikle sistemik reaksiyonlar, hem hastalar hem de hekimler için önemli bir sorun oluşturmaktadır. Literatürde sistemik reaksiyon görülme sıklığı seçilen protokole göre değişmekle

birlikte %0.3 ile %0.5 arasında bildirilmektedir<sup>[8]</sup>. Yirmi yıllık süreçte ölüme neden olmayan sistemik reaksiyonların değerlendirildiği 4000'den fazla hastayı ve 435.845 doz aşu uygulamasını içeren retrospektif bir çalışmada, ilk 10 yılda tüm enjeksiyonlarda sistemik reaksiyon oranı %0.06, ikinci 10 yılda %0.01 olarak bildirilmiştir<sup>[9]</sup>. Son 15 yılda yayınlanan ve sistemik reaksiyon oranlarının bildirildiği araştırmaları kapsayan başka bir derlemede, konvansiyonel protokollerde enjeksiyon başına reaksiyon oranı %0.2 olarak saptanmıştır<sup>[6]</sup>.

Ülkemizde yapılan polen veya ev tozu akarı duyarlı olan ve astım ve/veya allerjik rinit tanısıyla izlenen 108 çocuk hastanın dahil edildiği bir çalışmada toplam 4783 doz subkütan aşu uygulamasında erken sistemik reaksiyon oranı %0.1 olarak saptanmıştır<sup>[10]</sup>. Başka bir çalışmada, allerjik rinit ± astım tanısıyla takip edilen 132 çocuk hastaya polen veya ev tozu akarı ile 7110 enjeksiyon yapılmış ve sistemik reaksiyon oranı %0.4 olarak bulunmuştur<sup>[11]</sup>. Dursun ve arkadaşlarının yaptığı 15-51 yaş arası aeroaller-

jen duyarlı astım ve/veya allerjik rinit tanısı olan veya arı venomuyla anafilaksi geçirme öyküsü olan 126 hastayı içeren bir çalışmada sistemik reaksiyon oranı %1.3 olarak bildirilmiştir<sup>[12]</sup>. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak polen ve arı venomuyla immünoterapi alan çocuk hastalarda sistemik reaksiyon oranı %0.3 olarak saptanmıştır. Ülkemizde yalnız çocukları içeren çalışmalarda SİT'in polen ve ev tozu akarına yönelik yapıldığı gözlenmiştir; çalışmamızda farklı olarak polen ve arı venomuna yönelik SİT uygulanmış ve gelişen reaksiyonlar değerlendirilmiştir.

Sistemik reaksiyonların büyük kısmı enjeksiyondan sonraki ilk 30 dakika içinde gelişmektedir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda %50'ye varan oranlarda geç sistemik reaksiyon geliştiği ancak çoğunun hafif ve hayatı tehdit etmeyen reaksiyonlar olduğu bildirilmiştir<sup>[13-16]</sup>. Çalışmamızda da sistemik reaksiyon görülen hastamızda gelişen reaksiyonlar 30-60 dakika arasında başlamıştır. Bu nedenle immünoterapi alan hastalara aşı sonrası gelişebilecek semptom ve bulgularla ilgili eğitim verilmeli ve hastalar uygulama sonrası en az 30 dakika gözetim altında kalmalıdır<sup>[7]</sup>.

SİT'e bağlı olarak enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyonlar sık görülmektedir. Çalışmalar arasında farklılıklar olmakla birlikte hastaların %26-82'sinde, tüm enjeksiyonların %0.7-4'ünde lokal reaksiyon geliştiği bildirilmiştir<sup>[17]</sup>. Çalışmamızda geniş lokal reaksiyon oranı literatürle uyumlu olarak tüm enjeksiyonların %3.2'sinde saptanmıştır. Çalışmamızda astım varlığının ve aşının başlangıç veya idame döneminde yapılmış olmasının geniş lokal reaksiyon gelişme sıklığı üzerinde etkisi olmadığı saptanmıştır. Arı venomuyla immünoterapi alan hastalarda geç geniş lokal reaksiyon sıklığının polen immünoterapi alanlardan yüksek olduğu saptanmış ancak bu farkın arı venomu ile immünoterapi alan bir hastada 10 enjeksiyonda reaksiyon gelişmiş olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Adamic ve arkadaşlarının 904 erişkin ve çocuk hastada yaptıkları bir çalışmada, arı venomu immünoterapisi alan hasta-

larla, inhalen allerjenlerle immünoterapi alan hastalar karşılaştırılmış, gelişen geniş lokal reaksiyon oranları arasında fark saptanmamıştır<sup>[5]</sup>.

Çalışmamızda geniş lokal reaksiyon görülen hastalarda bir sonraki enjeksiyonda doz ayarlaması yapılmıştır. Lokal reaksiyonların sonraki aşı uygulamalarında gelişebilecek lokal ve sistemik reaksiyonları öngördüğüne dair çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Çok merkezli retrospektif bir çalışmada, geniş lokal reaksiyon ve sistemik reaksiyon gelişen 258 hasta, geniş lokal reaksiyon görülen ancak sistemik reaksiyon görülmeyen yaş, cinsiyet ve duyarlılıkları eşleştirilmiş 299 hastayla karşılaştırılmış, sistemik reaksiyon olan grupta geniş lokal reaksiyon oranı %35.2 saptanırken, kontrol grubunda %8.9 olarak saptanmıştır ( $p < 0.01$ )<sup>[18]</sup>. Bu bulgular sık geniş lokal reaksiyon geçirenlerin daha çok sistemik reaksiyon geçirme riski olduğunu düşündürmüştür. Başka bir çalışmada ateş karıncaları için immünoterapi alan hastalarda geniş lokal reaksiyonların sistemik reaksiyon gelişmesi açısından risk faktörü olduğu bildirilmiştir<sup>[19]</sup>.

Buna karşın iki farklı retrospektif çalışmada geniş lokal reaksiyon sonrası doz ayarlaması yapılan protokollerle doz ayarlaması yapılmayan protokoller karşılaştırılmış, iki protokol arasında sistemik reaksiyon gelişmesi açısından istatistiksel fark bulunmamıştır<sup>[17,20]</sup>. Ayrıca, Calabria ve arkadaşlarının yaptıkları tek merkezli bir çalışmada, lokal reaksiyonların sonraki enjeksiyonda gelişecek lokal reaksiyonu öngörmediği saptanmıştır<sup>[21]</sup>. Geniş lokal reaksiyon sonrası doz ayarlamasının gerek olup olmadığını ve bu reaksiyonların sistemik reaksiyonları öngörme duyarlılığını araştıran prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

İmmünoterapi allerjik hastalıkların tedavisinde güvenilir ve etkili bir tedavi şeklidir. SİT'e bağlı gelişen reaksiyonlar genel olarak lokal olmakla birlikte hayatı tehdit eden reaksiyonların gelişme riski nedeniyle bu konuda eğitim almış kişiler tarafından, uygun güvenlik önlemleri alınmış ortamlarda uygulanması çok önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Portnoy JM. Immunotherapy for allergic diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2001;21:241-59.
2. Durham SR, Leung DY. One hundred years of allergen immunotherapy: time to ring the changes. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:3-7.
3. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. Immediate and delayed-onset systemic reactions after subcutaneous immunotherapy injections: ACA-AI/AAAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy: year 2. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:426-31.
4. Nelson HS. Efficacy and safety of allergen immunotherapy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96(Suppl 1):S2-S5.
5. Adamic K, Zidarn M, Bajrovic N, Erzen R, Kopac P, Music E. The local and systemic side-effects of venom and inhaled-allergen subcutaneous immunotherapy. *Wien Klin Wochenschr* 2009;121:357-60.
6. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization subcutaneous immunotherapy systemic reaction grading system. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:569-74.
7. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finnegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(Suppl 1):S1-S55.
8. DaVeiga SP, Liu X, Caruso K, Golubski S, Xu M, Lang DM. Systemic reactions associated with subcutaneous allergen immunotherapy: timing and risk assessment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:533-7.
9. Ragusa VF, Massolo A. Non-fatal systemic reactions to subcutaneous immunotherapy: a 20-year experience comparison of two 10-year periods. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2004;36:52-5.
10. Can D, Demir E, Tanaç R, Gülen F, Yenigün A. Immediate adverse reactions to immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003;13:177-80.
11. Canitez Y, Öztürk RF, Sapan N. Alerjen spesifik immünoterapide lokal ve sistemik reaksiyonlar. *Güncel Pediatri* 2007;92-5.
12. Dursun AB, Sin BA, Oner F, Misirligil Z. The safety of allergen immunotherapy (IT) in Turkey. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:123-8.
13. Lin MS, Tanner E, Lynn J, Friday GA Jr. Nonfatal systemic allergic reactions induced by skin testing and immunotherapy. *Ann Allergy* 1993;7:557-62.
14. Rank MA, Oslie CL, Krogman JL, Park MA, Li JT. Allergen immunotherapy safety: characterizing systemic reactions and identifying risk factors. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:400-5.
15. Bernstein DI, Epstein T. Systemic reactions to subcutaneous allergen immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31:241-9.
16. Gastaminza G, Algorta J, Audicana M, Etxenagusia M, Fernandez E, Munoz D. Systemic reactions to immunotherapy: influence of composition and manufacturer. *Clin Exp Allergy* 2003;33:470-4.
17. Tankersley MS, Butler KK, Butler WK, Goetz DW. Local reactions during allergen immunotherapy do not require dose adjustment. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:840-3.
18. Roy SR, Sigmon JR, Olivier J, Moffitt JE, Brown DA, Marshall GD. Increased frequency of large local reactions among systemic reactors during subcutaneous allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:82-6.
19. La Shell MS, Calabria CW, Quinn JM. Imported fire ant field reaction and immunotherapy safety characteristics: the IFACS study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1294-9.
20. Kelso JM. The rate of systemic reactions to immunotherapy injections is the same whether or not the dose is reduced after a local reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:225-7.
21. Calabria CW, Coop CA, Tankersley MS. The LOCAL Study: local reactions do not predict local reactions in allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:739-44.