



Hamamböceği Allerjisi ve İmmünoterapisi

Cockroach Allergy and Its Immunotherapy

Öner ÖZDEMİR¹, Dilek BİNGÖL AYDIN²

- ¹ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji İmmünoloji Bölümü, Sakarya, Türkiye
Department of Pediatric Allergy Immunology, Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey
- ² Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Sakarya, Türkiye
Department of Pediatrics, Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

ÖZ

Hamamböceği allerjisi 30 yılı aşkın süredir, solunum yolu allerjik hastalıklarının önemli bir nedeni olarak düşünülmektedir. En sık evcil hamamböceği türleri Alman (*Blattella germanica*) ve Amerikan (*Periplaneta americana*) hamamböcekleridir. Alman hamamböceği küçük, 16 mm boyunda, tüm dünyada evlerde bulunan bir böcektir. Amerikan hamamböceği daha büyük, 35–53 mm boyutunda, ev, hastane, okul ve diğer büyük binalarda da bulunabilen bir böcektir. Türkiye’de 20’den fazla hamamböceği türü olmasına rağmen, en sık Alman hamamböceğine rastlanır. ABD’de çocuk ve erişkinleri içeren değişik araştırmalarda hamamböceği allerjisi %17–41 arasında bulunmuştur. Avrupa’da allerji kliniğine başvuran çocuk ve erişkinlerde yapılan çalışmalarda ise, %4–26 oranında saptanmıştır. Türkiye’de hamamböceği allerjisi prevalansı çocuk ve erişkinleri içeren değişik araştırmalarda %2.2–51.4 arasında bildirilmiştir. Tropomyosin, Bla g7 ve Per a7 denilen, hamamböceklerindeki major allerjenlerden biridir. Ayrıca tropomyosin, böceklerle omurgasızlar (akar, kabuklular, yumuşakca ve parazitler) arasındaki çapraz reaktivitede rol oynayan bir allerjendir. Hamamböceğine duyarlı kişilerde, diğer omurgasızların allerjenlerine kosensitizasyon yaygın bir özelliktir. Böylece, parazit infestasyonları çapraz reaktif antikorlar aracılığıyla allerjik reaktiviteyi regüle ederler. Hamamböceği allerjen düzeyini tamamen başarılı bir temizlikten sonrası bile sürekli düşük tutmak zor olmasına ilaveten, hamamböceği allerjisinin teşhis ve tedavisinde kullanılan ticari ekstraktlar standardize değildirler. Bazı çalışmalar hamamböceğine karşı immünoterapinin etkili olduğunu düşündürmesine rağmen; kaliteli ekstraktlar, daha çok sayıda ve daha uzun süre takip edilen hastalar ile yapılacak randomize kontrollü çalışmalar bu tedavinin etkinlik ve güvenilirliğini göstermek için gereklidir.

ABSTRACT

Cockroach allergy has been considered as an important cause of respiratory allergic diseases for over three decades. The most common domiciliary cockroach species are *Blattella germanica* (German cockroach) and *Periplaneta americana* (American cockroach). *Blattella germanica* is a small cockroach, approximately 16 mm in length, which commonly infests houses worldwide. *Periplaneta americana* is a large cockroach, approximately 35–53 mm in length, that infests houses, schools, hospitals, and other large buildings. There are more than 20 different cockroach species in Turkey, and *Blattella germanica* is known as the most common. In the United States, the prevalence of cockroach allergy ranges from 17 to 41% in various studies involving both children and adults. European studies on children and adults attending an allergy clinic show a high variability in cockroach sensitisation varying from %4–26. In Turkey, cockroach allergy prevalence rate varies from %2.2–51.4 in different studies consisting of both children and adults. Tropomyosin, designated as Bla g7 and Per a7, has been identified as a major allergen in cockroaches. Tropomyosin is also an important allergen involved in cross-reactivity among insects and invertebrates including mites, crustaceans, mollusks and parasites. Cosensitization to other invertebrate allergens in cockroach-sensitized individuals is a common feature. Consequently, parasite infestations could regulate allergic reactivity through cross-reactive antibody responses. A sustained decrease in cockroach allergen levels is difficult to accomplish even after successful extermination of cockroach populations and commercial cockroach extracts used for diagnosis and treatment remain non-standardized. Although some of the studies suggest that cockroach immunotherapy may be effective, further randomized, controlled clinical trials, using well-characterized cockroach extracts, and with larger number of patients and longer follow-up are required to establish the efficacy and safety of specific allergen immunotherapy in the treatment of cockroach allergic patients.

Anahtar kelimeler: Hamamböceği, allerji, immünoterapi

Key words: Cockroach, allergy, immunotherapy

Geliş Tarihi: 08/12/2014 • **Kabul Tarihi:** 24/12/2014

Received: 08/12/2014 • **Accepted:** 24/12/2014

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Öner ÖZDEMİR

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji İmmünoloji Bölümü, Sakarya, Türkiye
e-posta: ozdemir_oner@hotmail.com

GİRİŞ

Bu makalede, önce hamamböceği ve türlerinden bahsettikten sonra, hamamböceğinin özellikle solunum yolu allerjik hastalıklarının gelişmesi ve tedavisindeki önemi ve allerjik hastalıklardaki Dünya ve Türkiye’de rastlanma sıklığından bahsedeceğiz. Daha sonra allerjik hastalıklar için önemli olan bu organizmalardan kaçınma dışında hamam böceğinin yol açtığı olumsuz etkilerin önlenmesi ve tedavisi için kullanılan fakat nadiren uygulanan ve literatürde sınırlı veri olan hamamböceği allerjisine karşı allerjen immünoterapi uygulamalarını ve etkilerini tartışacağız. Türkiye’deki son durumu özetleyip derlememizi sonuçlandıracağız.

HAMAMBÖCEĞİ TÜRLERİ

Hamamböceğinin yaklaşık 4.600 türü vardır ve bunlardan 30’u insanların yerleştiği alan ile ilişkilidir. En sık evcil hamamböceği türleri Alman (*Blatella germanica*) ve Amerikan (*Periplaneta americana*) hamamböcekleridir. *Blatella germanica* (Alman hamamböceği, Bla g) küçük bir hamam böceği türüdür, yaklaşık olarak 15 mm’dir. Bu tür sıklıkla evlerde görülür ayrıca Amerika, Avrupa ve Türkiye’de en sık rastlanan türdür. Halk arasında kalorifer böceği olarak da bilinmektedir. *Blatella germanica*’nın günümüzde bilinen sekiz tane (Bla g 1-8) allerjeni vardır (1).

Periplaneta americana (Amerikan hamamböceği, Per a) ise büyük bir hamamböceği türüdür yaklaşık olarak 35-50 mm’dir. *Periplaneta americana* evlerde görülmekle birlikte hastane, okul gibi büyük binalarda da bulunur. Bu tür daha çok Tayland, Tayvan, Brezilya gibi tropikal ülkelerde görülen türdür. Amerikan hamamböcekleri, Alman hamamböceklerine göre daha az fertildir; üreme için yüksek ısı ve neme ihtiyaç duyar. *Periplaneta americana*’nın ise bugün bilinen 10 tane (Per a 1-10) allerjeni vardır (2).

Yine nadir de olsa ülkemizde *Blatella orientalis* (Oryantal/Şark hamamböceği); Uzak Doğu, Japonya ve diğer ülkelerde *Periplaneta fuliginosa* ve *Periplaneta japonica* gibi diğer türleri vardır (Şekil 1) (1,2).

HAMAMBÖCEĞİNİN ALLERJİK HASTALIKLARDAKİ ÖNEMİ

Hamamböceği allerjisinin astım etyo-patogenezindeki önemi uzun zamandır bilinmektedir. İlk defa 1964’te Bernton ve Brown hamamböceği allerjenine karşı pozitif deri testini bildirmişlerdir (3). Hamamböceği allerjisi ve

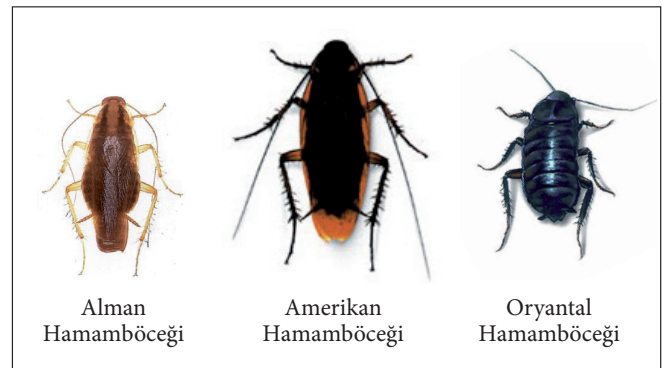
astım arasındaki ilişkiyi ise ilk defa 1979’da Kang ve ark. hamamböceği ekstraktları kullanarak göstermiştir. Bu çalışmada 46 astım hastası ile çalışılmıştır. Hastalar deri prik testi ile hamamböceğine duyarlı ve duyarlı olmayan olarak iki guruba ayrılmıştır. Duyarlı astım hastalarında hamamböceği ekstraktı inhale ettirilerek erken ve geç astmatik reaksiyon gösterilmiştir. Duyarlı olanlardaki bronkokonstriksiyon ve hamamböceğine spesifik IgE düzeyi, duyarlı olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (4).

ABD’de gerçekleştirilen Boston çalışmasında doğum sonrası ilk 3 ayda hamam böceği maruziyetinin ilk 2 yaş-taki rekürren wheezing nedeni olabileceği gösterilmiştir (5). Yine ABD’de yapılan diğer bir çalışmada 476 astımlı çocuk hamamböceği (Bla g 1), ev tozu akarı ve kedi tüyüne karşı duyarlılık ve astım semptomları açısından karşılaştırıldığında: hamamböceğine duyarlı olanlarda diğerlerine göre daha uzun süre wheezing gibi semptomların, okula devamsızlığın ve astım şikâyetleri ile bakıcıyı gece uyan-dırmanın daha fazla olduğu gösterilmiştir (6).

1998’de ABD’de National Cooperative Inner-City Asthma Study (NCICAS) grubunun yaptığı çalışmada kentte yaşayan 1.528 astımlı çocuk hastada astım epidemisinin etiyolojisi araştırılmıştır. Çocuk yatak odasında Bla g 1 düzeyi: $\geq 8U/g$ olan hastaların; artmış hastaneye yatışı, steroid kullanımı ve acil başvurularına neden olduğu gösterilmiştir (7).

HAMAMBÖCEĞİ ASTIMI

Hamamböceğine allerjik astımlılarda astım daha şiddetli seyretmekte ve steroid bağımlılığı daha sık oluşmak-



Şekil 1. Dünya ve ülkemizde en sık bulunan hamamböceği türleri görülmektedir. Amerikan hamamböceğinin diğerlerinden büyük olduğu dikkat çekmektedir.

tadır. Diğer allerjenlerle kıyaslandığında hamamböceği allerjenleri daha sık astımlılarda morbidite nedenidir. Yine hamamböceğine duyarlı astımlı hastalarda serum IgE düzeyleri daha yüksektir (2,8,9).

HAMAMBÖCEĞİ ve ALLERJİK HASTALIĞIN OLUŞUMU - PATOGENEZ

Hamamböceği allerjenine duyarlılık riskini arttıran bazı genetik allel ve gen mutasyonları tanımlanmıştır. HLA-DRB1*01 allelleri hamamböceği allerjenlerine duyarlaşma ile ilişkili bulunmuştur. Hutterite denilen toplumdaki kişilerde HLA-DRB1*01(01) ve siyahî Amerikalılardaki HLA-DRB1*01(02) allelleri sensitizasyon ile ilişkili bulunmuştur (10).

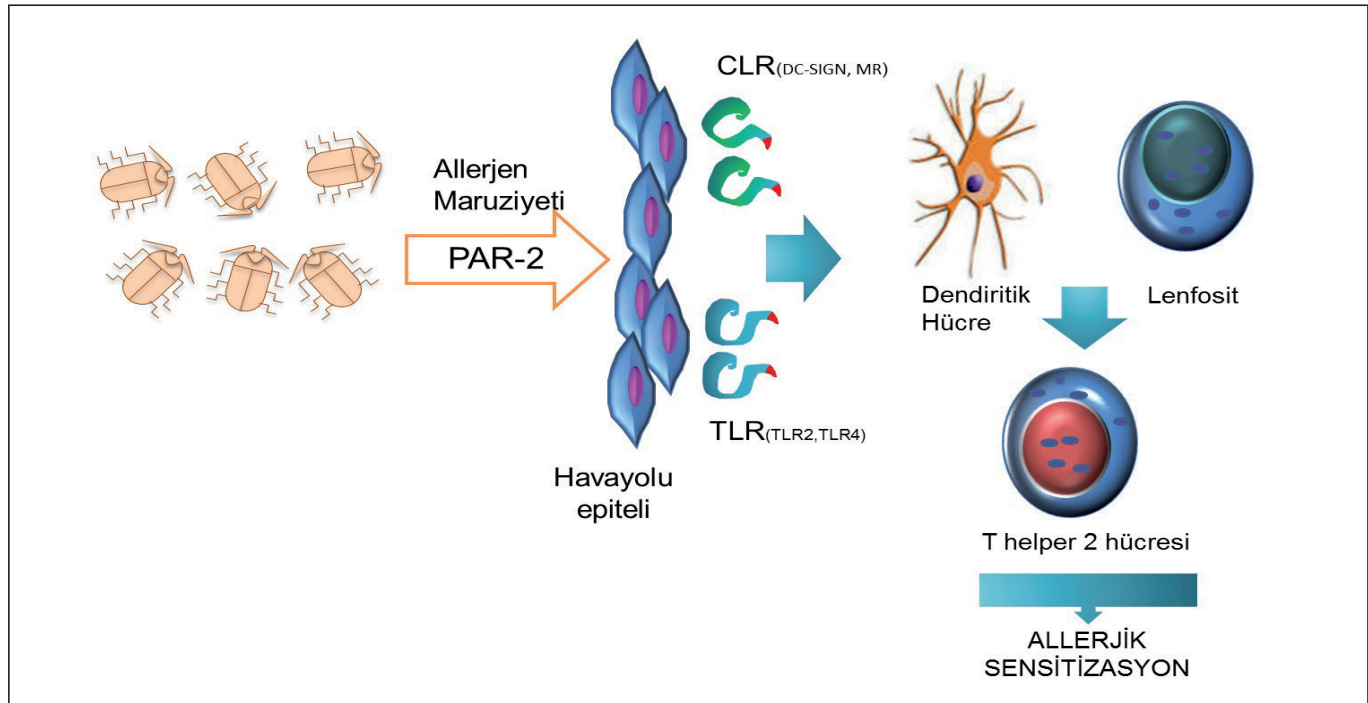
Diğer bir genetik faktör ise IL-12A kodlayan genlerdeki SNP (single nükleotid polimorfizm)'dir. IL-12A SNP rs2243151 Alman hamamböceğine allerji gelişimiyle ters orantılı bulunmuştur. IL-12A SNP rs17826053 ise Alman ve Amerikan hamamböceği allerji gelişimiyle doğru orantılı olarak saptanmıştır (11).

Glutasyon -S-transferaz m 1 (GSTM1) null mutasyonu olup, polisiklik aromatik hidrokarbona maruziyeti olanlarda hamamböceği allerjisi gelişme riski artmıştır (12).

Son zamanlarda hamamböceği allerjisi patogenezi yönelik yapılan çalışmalarda Toll-like reseptör (TLR), C tipi lektin reseptörleri (CLR) ve CD14'teki genetik varyantların hamamböceği allerjenine maruziyet sonrası astım oluşumuyla bağlantılı olduğu iddia edilmektedir (13-15).

HAMAMBÖCEĞİ ASTIMI'NIN GELİŞME MEKANİZMASI

Bla g 2 dâhil diğer hamamböceği allerjenlerinin non-proteolitik (inaktif) aspartik proteaz içerdiği bulunmuştur. Alman ve Amerikan hamamböceği (Per a 10) allerjenleri serin proteaz da içermektedir. Fakat bunların proteolitik (aktif) olup olmadığı halen tartışmalıdır (16). Aşağıda anlatılan ve proteaz reseptörleri (PAR-2) üzerinden gerçekleşerek sonuçta havayolunda allerjik enflamasyona yol açan etkiler Şekil 2'de kısaca gösterilmiştir.



Şekil 2. Hamamböceği allerjenlerinin tetiklediği allerjik sensitizasyonun mekanizması. Hamamböceği proteazları PAR-2 üzerinden havayolu epitel bütünlüğünü bozar ve allerjenlerin penetrasyonunu artırır. Havayolu epitelini geçen hamamböceği allerjenleri doğal bağışıklığı sağlayan (lenfosit, Dendritik) hücreleri uyarır. Toll-like ve C-tipi lektin reseptörleri gibi ligandlara bağlanarak Dendritik ve diğer hücreleri aktive eder. Dendritik hücreler de T-helper 2 hücrelerini uyararak sensitizasyon riskini artırır.

1. Hamamböceği Allerjisi – Eozinofil Etkileşimi

Hamamböceklerindeki proteazlar, proteazla aktive olan reseptör-2 (PAR-2)'yi indükler ve eozinofillerin aktivasyonuna, bu hücrelerde superoksit/IL-8 üretimine, CD11b/CD69 ekspresyonuna ve degranülasyonuna yol açar (17).

2. Hamamböceği Allerjisi – İmmün Hücre (Dendritik ve T Hücre) etkileşimi

PAR-2 indüksiyonu havayolunda dendritik gibi doğal immün sistem hücrelerinde TLR veya CLR üzerinden aktivasyona yol açar. Aktive dendritik hücre, Th2 tipi hücre gelişimine yol açarak Th2 adjuvanı olarak rol oynar (18). Bla g 1 allerjisinin Th2 sitokin üretimine yol açtığı gösterilmiştir. Yine Per a 3'ün T hücre proliferasyonuna yol açtığı bilinmektedir (19).

3. Hamamböceği Allerjisi- Havayolu Enflamasyonu

PAR-2 indüksiyonu havayolu epiteli gibi hücrelerde TLR veya CLR ligandları üzerinden aktivasyona yol açar. İlaveten, Alman hamamböceği frass (dışkı artıkları)'ında bulunan proteazlar hava yolunda promatrix metalloproteinase-9'ı aktive eder (20). PAR-2 eksik farede yapılan deneylerde frass proteazının havayolu enflamasyonunun indüklenmesinde rolü olduğu gösterilmiştir (21).

KOSENSİTİZASYON: PARAZİTİK ENFESTASYONLAR KİŞİNİN ALLERJİK CEVABINI ETKİLER Mİ?

Ascaris, Filaria ve Anisakis simplex gibi parazitlerin yapısında bulunan tropomyozin, akar ya da hamamböceği tropomyozini ile %70 oranında benzerdir. Brezilya ve Afrika'daki yüksek tropomyozin sensitizasyonu Ascaris lumbricoides gibi benzer parazit enfestasyonlarının sıklığından dolayı oluşan çapraz reaksiyona bağlıdır. Araştırmalar ve bir meta-analiz Ascaris enfeksiyonunun kosensitizasyon yoluyla astım gelişme riskini artırdığını göstermiştir (1,22).

Tropomyosin (Per a7, Bla g7) major allerjisi; karides (Pen a 1, Met e 1, Pen I 1), kabuklular (crab Cha f 1, lobster Pan s 1, Hom a 1), yumuşakça (oyster Cra g 1, gastropod Tur c 1, Tod p 1), böcek, akar (Der p 10, Der f 10) ve parazitlerin yapısında da bulunan bir allerjendir (1).

Çoğu hamamböceği duyarlaşmış kişiler, akara karşı da aynı zamanda duyarlaşmış olabilir. Yine, karides ve kabuklularla oluşan çapraz reaksiyon, hamamböceği allerjik hastalardaki bu deniz ürünlerinin yenilmesi sonrasında gelişen oral allerji sendromunu açıklayabilir (1,23).

HAMAMBÖCEĞİ DUYARLIĞININ DEĞİŞİK TOPLUMLARDAKİ NORMAL PREVALANSI

Hamamböceği maruziyetini belirleyen belirteçler Bla g1 ve Bla g2 allerjen düzeyleridir. Bireylerde 100 kat daha düşük hamamböceği allerjen yoğunluğuyla duyarlaşma meydana gelir. Grup 1 Akar ve kedi allerjenlerinde duyarlaşma için gereken maruziyet sırasıyla 2 µg/g ve 8 µg/g toz iken, Bla g1/Bla g2 maruziyetinde bu sınır >2U/g (0.08 µg/g) toz'dur (24).

Sağlıklı kişilerde duyarlılık %0.45-7.5 arasında değişmektedir. Almanya Dresden'de çocuklarda prevalans %4 bulunurken; İtalya'da okulöncesi çocuklarda duyarlaşma prevalansı %0.45 olarak saptanmıştır (25). Astımlı olmayanlar çocuklar Alman hamamböceğine (%4.8) ve Amerikan hamamböceğine göre (%2.4) daha duyarlı bulunmuştur (26). ABD Washington eyaletinde 253 sağlıklı kontrolde yapılan araştırmada katılımcılarda %7.5 oranında duyarlılık saptanmıştır (27).

DÜNYA'DA ALLERJİK HASTALARDAKİ HAMAMBÖCEĞİ DUYARLIĞI

ABD'de allerjik hastalarda yapılan araştırmalarda sensitizasyon %17-41 arasında değişmektedir. 1964'te, Bernton ve Brown (3) New York'lu 755 allerji kliniği hastasının %44'ünde hamamböceği allerjenine deri prik testini pozitif saptamışlardır. NCICAS (National Cooperative Inner-City Asthma Study) araştırmasında: 1,286 astımlı çocukta Alman hamamböceğine deri prik testi duyarlılığı %36 olarak saptanmıştır (7). Amerikan Inner City Asthma çalışmasında: 5-11 yaş arası 937 astımlı çocukta yapılan deri prik testlerinde %69 oranında pozitiflik bulunmuştur (6,7,28).

Latin Amerika'da duyarlılık oranları %55-92 arasında değişmektedir. Astım ve allerjik rinitli hastalarda duyarlılık Puerto Riko'da %59, Brezilya'da %55 olarak bulunmuştur. Caracas, Venezuela'da 176 allerji klinik hastasında Blatella tropicalis hassasiyeti %92 bulunurken, atopik hastaların %83'ünde en az bir hamamböceği ekstraktına karşı deri testi pozitif saptanmıştır (29).

Avrupa'da bu oranlar daha düşük saptanmıştır. İspanya Madrid'te atopik astımlıların %15'inde, Portekiz'de %17'sinde hamamböceği allerjenine karşı sensitizasyon tespit edilmiştir. Atopik İtalyan çocuklarda sıklık %13'dür (30). Yine Norveç'te astımlı ve allerjik rinitli hastalarda %7.5 oranında bulunmuştur (31).

Kamerun'da erişkin astımlı hastalarının %25'i Alman hamamböceğine sensitize bulunmuştur (20). Yine Afrika'da Kongo'lu allerjik rinit hastalarında hamamböceği en sık ikinci (%36) allerjen olarak bulunmuştur (32).

Uzak Doğu ülkelerinden Tayvan'da sensitizasyon %43 iken, Hong-Kong'ta %23 olarak tespit edilmiştir. Tayvan'da astım hastalarında Amerikan/Alman hamamböceği allerjisi sırasıyla %39 ve %36 bulunmuştur (33). Çin'li 6.304 allerjik rinit veya astım hastasında sensitizasyon Amerikan hamamböceğine karşı %26, Alman hamamböceğine karşı %19 bulunmuştur. Sensitizasyon erişkinde çocuklardan ve erkeklerde kızlardan daha yüksek oranda idi (34).

Türkiye'nin Orta Doğu'daki komşularına baktığımızda ise; İran'da duyarlılık %18, Suudi Arabistan Riyad'da %19.2 ve Umman'da %22.7 bulunmuştur (35).

TÜRK ALLERJİ HASTALARINDAKİ HAMAMBÖCEĞİ DUYARLIK PREVALANSI

Yapılan araştırmalarda Türk allerji hastalarında sensitizasyon sıklıkları bölgeden bölgeye oldukça değişkendir. İç Anadolu bölgesinde, Ankara'da ≥ 7 yıl astımı olan 206 erişkin hastada duyarlılık %26 iken, atopik astımlılarda bu oran %41 bulunmuştur. Yine aynı araştırmada sensitizasyon kadınlarda daha sık saptanmıştır. Sensitize hastaların %74'ü hafif astımlı olarak değerlendirilmiştir (36). Yine Ankara'da yapılan bir başka araştırmada respiratuvar allerjik çocuklarda hamamböceğine karşı sensitizasyon %15, atopiklerde ise %19 olarak tespit edilmiştir. Araştırmadaki allerjik hastalardan çoğu astımlı iken diğerleri allerjik rinitli idi (37). Ankara'da 84 kadın ve 30 erkek, 8 yıldır astımlı ve %57'si atopik 114 astım hastasında sensitizasyon %20 bulunmuş ve atopik olanlarda bu oran %35'e çıkmıştır. Kentel ve kırsal kesim arasında anlamlı bir fark bulunmazken, hafif astımlı olanlarda ve yine kadınlarda daha sık bulunmuştur (38).

Doğu Akdeniz bölgesinde, 614 respiratuvar allerjik kişide çocuk astımlı hastaların %51.4'ü hamamböceğine sensitif bulunmuştur (39). Trakya'da 539 (4-17 yaş)

respiratuvar allerjik hastada duyarlılık %2.2 oranında oldukça düşük saptanmıştır (40). Marmara bölgesi, İstanbul Anadolu yakasında bizim yaptığımız araştırmada Alman hamamböceğine karşı sensitizasyon respiratuvar allerjili hastalarda %6.7 (17/253) iken, astımlı hastalarda %10 (5/50), allerjik rinitli hastalarda %5.1 (8/155) ve kronik bronşitli hastalarda %11 (3/27) olarak saptanmıştır.

DÜNYA'DA HAMAMBÖCEĞİNE KARŞI SUBKUTAN (SC-AIT) VE SUBLİNGUAL (SLIT) ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİSİ

Tüm Dünya'ya baktığımızda az sayıda yapılmış hamamböceğine karşı allerjen immünoterapisi çalışmaları vardır (Tablo I). Bu az sayıda araştırmadan ilk zamanlarda gerçekleştirilenlerde diğer allerjenlerle karışım ekstraktları kullanılırken sonrasında çoğunda saf (%100) ekstrakt kullanılmıştır. Bunlardan ilki Kang ve ark.nın (41) 28 ağır astım hastasına Alman, Amerikan ve Şark hamamböceği ekstraktları karışımı ile kümülatif 65.600 PNU dozda verilen subkutan allerjen immünoterapi (SC-AIT)'dir. Hastalar iki guruba ayrılmış 15 kişiye immünoterapi uygulanırken, geri kalan 13 kişi kontrol grubu olarak kalmıştır. 15 hastadan 11'i beş yıllık tedaviyi tamamlamıştır. Sonuç olarak; immünoterapisi yapılanlarda semptom, medikasyon skoru ve in-vitro bazofil histamin salınımında azalma ve blokan antikorlarda 2.5 kat artış gösterilmiştir.

Diğer bir randomize kontrollü araştırmada 54 hafif-orta persistan allerjik rinit hastası 27 kişilik iki guruba ayrılmıştır. A gurubundaki 27 hastaya 700 BAU/ml idame dozunda kedi, akar, Alman ve Amerikan hamamböceği ekstraktı ile 6 ay boyunca immünoterapi yapılmıştır. B gurubundakilere ise sadece klasik allerjik rinit tedavisi verilmiştir. Hamamböceği immünoterapisi yapılan hastaların semptom skorlarında azalma özellikle burunda kaşıntı ve tikanıklık şikayetlerinde gerileme ve yaşam kalitesinde artış tespit edilmiştir (42).

Saf Amerikan hamamböceği ekstraktı ile Srivastava ve ark.nın (43) yaptığı çift kör plasebo kontrollü araştırmada 50 astım, allerjik rinit veya her ikisi birden bulunan 50 hastaya 3 mg/ml protein idame dozunda ekstraktlar uygulanmıştır. Bunlardan 42 tanesi 1 yılı tamamlamış ve bu hastalarda semptom skoru, bronşiyal hiperreaktivite ve spesifik IgE düzeylerinde azalma, spesifik IgG4 ve spesifik IgG4/IgG1 düzeylerinde artış saptanmıştır. 2 yıllık teda-

Tablo I. Dünya'da hamamböceğine karşı subkutan (SC-AIT) ve sublingual (SLIT) allerjen immünoterapi çalışmaları gösterilmektedir

Ref.	Yazar/yıl	SC-AIT / SLIT	Hasta sayısı	Teşhis	Ekstrakt (saf/karışım)	Kümülatif / idame dozu	Klinik değişim Laboratuvar değişim	Sonuç	
41	Kang ve ark./1988	SC-AIT	28	Astım (15aktif)	Alman+Amerikan+ Şark Hamamböceği	65.600 PNU (kümülatif)	Hamamböceği spesifik blokan antikorlarda artış ve in vitro hamamböceği allerjenine karşı azalmış bazofil histamin salınımı	11/15 hasta 5 yıllık AIT'yi tamamlamıştır Semptom- medikasyon skorunda düşme.	
42	Moncayo Coello ve ark./2003	SC-AIT	27	Allerjik rinit	Kedi, akar, Alman ve Amerikan Hamamböceği	700 BAU/ml	Yaşam kalite skorunda artma	Semptom skorlarında azalma ve yaşam kalitesinde artış	
43	Srivastava ve ark./2011	SC-AIT	50	Astım±Rinit	Amerikan Hamamböceği	3 mg/ml	Spesifik IgE düzeylerinde azalma ve spesifik IgG4 düzeylerinde artış	Semptom ve medikasyon skoru, bronşiyal hiperreaktivitede düzelmeye. Sistemik/lokal yan etki görülmemiştir.	
44	Inner City Asthma Consortium / 2013: 4 kollu pilot çalışma								
44	1- SCSS	SLIT	27	Astım±Rinit	Alman Hamamböceği	Bla g 2: 4.2 µg Bla g 1: 50 µg	14 gün boyunca, yan etkiler açısından hastalar gözlemlendi.	Erişkinlerin 7'sinde hafif-orta dereceli yan etki, çocukların 3'ünde yan etki nedeniyle antihistaminik kullanımı. 1 çocuk yan etki nedeniyle bıraktı. SLIT güvenlidir	
44	2-BioCSI	SLIT	54	Astım±Rinit	Alman Hamamböceği	Bla g 2: 4.2 µg Bla g 1: 50 µg	Erişkinlerde SLIT sonrası hamamböceği spesifik IgE, IgG4 düzeyleri anlamlı derecede arttı. Fonksiyonel blokan antikor cevabı yoktu.	41 hasta araştırmayı tamamladı. 8 tanesi ilaç uyumsuzluğu nedeniyle 1 tanesi yan etki nedeniyle araştırmadan ayrıldı	
44	3-BioCSI2	SLIT	89	Astım±Rinit	Alman Hamamböceği	Düşük Doz Bla g 2: 4.2 µg Bla g 1: 50 µg Yüksek Doz Bla g 2: 16.8 µg Bla g 1: 202 µg	Çocuk hastalarda SLIT sonrası IgE, IgG, IgG4 ve fonksiyonel blokan antikor cevaplarında anlamlı fark vardı. Fakat yüksek ve düşük dozlar arasında fark yoktu.	99 katılımcıdan78'inde ciddi olmayan yan etki görüldü	
44	4-SCITCO	SC-AIT	10	Astım±Rinit	Alman Hamamböceği	Blag 2: 6 µg Blag 1: 120 µg	Hastalarda SC-AIT sonrası spesifik IgE, IgG4, ve blokan antikor seviyesi anlamlı arttı.	Ciddi yan etki görülmedi. 3 kişide orta dereceli yan etki. SC-AIT güvenliydi.	

viyi tamamlayan 12 kişide ise yine semptom, medikasyon skorları, spesifik IgE düzeylerinde azalma ve spesifik IgG4 düzeylerinde artış saptanmıştır.

Amerikan Inner City Asthma Konsorsiyum'un yaptığı pilot çalışmada 4 ayrı gruba verilen hamamböceği allerjen immünoterapisi güvenli bulunmuştur. Bu pilot çalışmanın dört kolu şöyledir (44):

Birinci kolu SCSS (Sublingual Cockroach Safety Study) olarak adlandırılan açık etiketli (open-label) çalışmada 27 çocuk ve erişkin hastaya Alman hamamböceği ekstraktlarından, 4.2µg Bla g 2, 50µg Bla g 1 dozlarında, sublingual immünoterapi (SLIT) 14 gün boyunca uygulanarak güvenilirliği test edilmiştir. Hastalardan hepsinde mevsimsel allerjik rinit varken 3'ünde orta persistan astım bulunmaktaydı. SLIT tedavi boyunca önemli yan etkilerden uzak ve güvenli bulunmuştur.

İkinci kol olan ve BioCSI (Biomarkers of Cockroach Sublingual Immunotherapy) denilen çift kör plasebo kontrollü randomize çalışmada 6 ay süre ile uygulanan SLIT ve plasebo karşılaştırılmıştır. 4.2µg Bla g 2, 50µg Bla g 1 allerjenleri içeren ekstrakt yaşları 18-54 arasında değişen 55 erişkin astım ± mevsimsel allerjik rinitli hastaya uygulandı. Erişkinlerde SLIT sonrası etkinliği biomarkırlarla değerlendirilmiş ve hamamböceği spesifik IgE, spesifik IgG4 düzeyleri anlamlı derecede artmış bulundu. Fonksiyonel blokan antikor cevabı yoktu.

Üçüncü kol BioCSI2 (Biomarkers of Cockroach Sublingual Immunotherapy 2): çok merkezli randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada 3 ay süreyle 89 astım ± mevsimsel rinitli çocuğa düşük ve yüksek dozda SLIT uygulanmıştır. 5-17 yaş arasında 89 çocukta gerçekleşen bu SLIT denemesinde; IgE, IgG, IgG4 ve fonksiyonel blokan antikor cevaplarında anlamlı fark vardı. Fakat yüksek ve düşük dozlar arasında fark yoktu.

Dördüncü kol SCITCO (Cockroach Subcutaneous Immunotherapy in Cockroach-sensitive Adults) denilen açık etiketli çalışma: erişkinlerde biomarkırları ölçen çalışmadır. Bu çalışmada, 10 sensitize erişkin hastaya 6 ay süreyle kısmen yüksek dozda 6µg Bla g 2 ve 120µg Bla g 1 allerjenleri içeren ekstraktlar SC-AIT olarak uygulanmıştı. SC-AIT verilen hastalarda spesifik IgE, spesifik IgG4 ve blokan antikor seviyeleri anlamlı olarak artmıştı.

Sonuç olarak: SC-AIT'nin SLIT'e göre spesifik IgG4 ve blokan antikor düzeyleriyle immünolojik olarak daha etkin olduğu gösterilmiştir (44).

HAMAMBÖCEĞİ SC-AIT UYGULANIMI İLE İLGİLİ SINIRLAMALAR / SORUNLAR

1. Az sayıda standardize olmayan ekstraktlar ile yapılan çalışmalar etkin görünmekle beraber; daha çok sayıda kişiyle, uzun takibi içeren, daha kaliteli ekstraktlarla yapılacak randomize kontrollü çalışmalar gerekmektedir (45).
2. Hamamböceğinin vücut yapısında immünodominant allerjen olmadığından standardize allerjen üretilmesi zordur.
3. Bundan dolayı mevcut ekstraktlar genellikle çok bilinen major ve minor allerjenlerden (Bla g 2 ve Bla g 5) oluşmaktadır.
4. Ayrıca piyasadaki hamamböceği ekstraktlarının allerjenik potensi düşük ve değişkendir. Örneğin: ekstraktlardaki Bla g 2 major allerjeni ≈3.300 BAU/ml iken, hâlbuki diğer aeroallerjen ekstraktlarındaki miktar 5.000–100.000 BAU/ml arasında değişmektedir.
5. Amerikan allerjen immünoterapisi praktis parametrelerinin (AIPP) üçüncü güncellemesinde; standardize olmayan hamamböceği gibi ekstraktların en yüksek tolere edilebilen dozda idame tedavisinde uygulanmasını önermektedir (46).

Yine AAAAI pratik rehberlerinde hamamböceği immünoterapisi konusunda sınırlı sayıda çalışma olduğu, efektif doz ve astım/rinitte ne derece etkin olduğu bilinmemekte denilmektedir. Tavsiye ve kanıt düzeyi 'Opt (opsiyonel)/kanıt C' olarak sınıflandırılmıştır (47).

LİTERATÜRDEKİ YENİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Alman hamamböceği allerjisine karşı immünoterapisindeki tüm bu zorluk ve sınırlamalardan dolayı, Bla g 1 ve Bla g 2'yi kodlayan DNA aşuları geliştirilmeye başlanmıştır (48). Amerikan hamamböceğine yönelik immünoterapi uygulamalarına, major allerjen ve tüm vücut ekstraktını içeren lipozom-adjüvanlı intranazal kullanılan aşular eklenmiştir (49). Yine tüm bu zorluklardan dolayı, teşhis ve tedavide kullanılacak rekombinan allerjenler geliştirilmeye çalışılmaktadır (50).

Kore'de geleneksel olarak kullanılan ilaç, So-Cheong-Ryong-Tang, astımda yüzyıllardır bitkisel (herbal) tedavi ajanı olarak kullanılmaktadır. Bu tedavi şeklinin hamamböceği astımında meydana gelen bronkopulmoner inflamasyonu azalttığı bildirilmektedir (51).

Hamamböceğine duyarlı ve evlerinde maruz kalmaya (Bla g 1 düzeyi: ≥ 2 U/g) devam eden bir grup hastanın Omalizumab'tan çok faydalandığı görülmüştür. Omalizumab verilenlerde, alevlenmeler %71.2 oranında azalmış, semptomlarda büyük oranda azalma ve steroid dozunda büyük düşme saptanmıştır. Sonuçta; duyarlanan kişilerde hamamböceği maruziyetinin devamlılığında Omalizumab kullanımının, optimal ve düşük maliyetli tedavi için endikasyonu vardır (52).

TÜRKİYE'DEKİ DURUM ve SONUÇ

Bu konuda literatürde (Pubmed) Türkiye'den bildirilen bir çalışma yoktur. Ayrıca tedavide uygulanan ürünlerin ülkemizde bulunması da sıkıntılıdır. Ülkemizde varlığı bilinen firmalardan sadece birinde bulunan ve SCIT/SLIT için kullanılan ekstraktlar standardizedir. Fakat hamamböceği allerjisine karşı uygulanan SCIT/SLIT tedavilerinin güvenilirlik ve etkinliğini göstermek için çalışmalara halen ihtiyaç vardır. Bu tedavi şeklinin günümüzde, çok zorunlu ise denenebileceği kanaati hâkimdir (53).

KAYNAKLAR

1. Pomés A, Arruda LK. Investigating cockroach allergens: aiming to improve diagnosis and treatment of cockroach allergic patients. *Methods* 2014; 66(1):75-85.
2. Arruda LK, Vailes L, Ferriani VPL, Santos ABR, Pomes A, Chapman M. Cockroaches allergens and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:419-28
3. Bernton HS, Brown H. Cockroach allergy II: The relation of infestation to sensitization. *South Med J* 1967; 60(8):852-5.
4. Kang B, Vellody D, Homburger H, Yunginger JW. Cockroach cause of allergic asthma. Its specificity and immunologic profile. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63(2):80-6.
5. Finn PW, Boudreau JO, He H, Wang Y, Chapman MD, Vincent C, et al. Children at risk for asthma: Home allergen levels, lymphocyte proliferation, and wheeze. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105 (5): 933-42.
6. Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, Baker D, Slavin RG, Gergen P, et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997; 336:1356-63.
7. Eggleston PA, Rosenstreich D, Lynn H, Gergen P, Baker D, Kattan M, et al. Relationship of indoor allergen exposure to skin test sensitivity in inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102 (4 Pt 1): 563-70.
8. Kanchongkittiphon W, Gaffin JM, Phipatanakul W. The indoor environment and inner-city childhood asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2014; 32(2):103-10.
9. Pola J, Zapata C, Valdivieso R, Armentia A, Subiza J, Hinojosa M, et al. Cockroach asthma: Case report and literature review. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1988; 16(1):61-5.
10. Donfack J, Tsalenko A, Hoki DM, Parry R, Solway J, Lester LA, et al. HLA-DRB1*01 alleles are associated with sensitization to cockroach allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(5):960-6.
11. Pistiner M, Hunninghake GM, Soto-Quiros ME, Avila L, Murphy A, Lasky-Su J, et al. Polymorphisms in IL12A and cockroach allergy in children with asthma. *Clin Mol Allergy* 2008; 6:6.
12. Perzanowski MS, Chew GL, Divjan A, Jung KH, Ridder R, Tang D, et al. Early-life cockroach allergen and polycyclic aromatic hydrocarbon exposures predict cockroach sensitization among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(3):886-93.
13. Gao P, Grigoryev DN, Rafaels NM, Mu D, Wright JM, Cheadle C, et al. CD14, a key candidate gene associated with a specific immune response to cockroach. *Clin Exp Allergy* 2010;40(9):1353-64.
14. Gao P. Sensitization to cockroach allergen: Immune regulation and genetic determinants. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012:563760.
15. Yang H, Kong X, Wei J, Liu C, Song W, Zhang W, et al. Cockroach allergen Per a 7 down-regulates expression of Toll-like receptor 9 and IL-12 release from P815 cells through PI3K and MAPK signaling pathways. *Cell Physiol Biochem* 2012;29(3-4):561-70.
16. Page K. Role of cockroach proteases in allergic disease. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12(5): 448-55.
17. Sohn MH, Lee YA, Jeong KY, Sim S, Kim KE, Yong TS, et al. German cockroach extract induces activation of human eosinophils to release cytotoxic inflammatory mediators. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;134:141-9.
18. Chapman MD, Wünschmann S, Pomés A. Proteases as Th2 adjuvants. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007;7(5):363-7.
19. Day SB, Zhou P, Ledford JR, Page K. German cockroach frass proteases modulate the innate immune response via activation of protease-activated receptor-2. *J Innate Immun* 2010;2(5):495-504.
20. Page K, Hughes VS, Bennett GW, Wong HR. German cockroach proteases regulate matrix metalloproteinase-9 in human bronchial epithelial cells. *Allergy* 2006;61(8):988-95.
21. Page K, Lierl KM, Herman N, Wills-Karp M. Differences in susceptibility to German cockroach frass and its associated proteases in induced allergic inflammation in mice. *Respir Res* 2007;8:91.

22. Takeuchi H, Zaman K, Takahashi J, Yunus M, Chowdhury HR, Arifeen SE, et al. High titre of anti-Ascaris immunoglobulin E associated with bronchial asthma symptoms in 5-year-old rural Bangladeshi children. *Clin Exp Allergy* 2008;38(2):276-82.
23. Purohit A, Shao J, Degreef JM, van Leeuwen A, van Ree R, Pauli G, et al. Role of tropomyosin as a cross-reacting allergen in sensitization to cockroach in patients from Martinique (French Caribbean Island) with a respiratory allergy to mite and a food allergy to crab and shrimp. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39(3):85-8.
24. Platts-Mills TA, Vervloet D, Thomas WR, Aalberse RC, Chapman MD. Indoor allergens and asthma: Report of the Third International Workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:S2-S24.
25. Van Gysel D, Govaere E, Doli E, De Baets F. Cockroach sensitisation in Belgian children. *Eur J Pediatr* 2006;165:662-4.
26. Lopes MI, Miranda PJ, Sarinho E. Use of the skin prick test and specific immunoglobulin E for the diagnosis of cockroach allergy. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82(3):204-9.
27. Bernton H, Brown H. Insect allergy—Preliminary studies of the cockroach. *J Allergy* 1964;35:506-13.
28. Gruchalla RS, Pongracic J, Plaut M, Evans R 3rd, Visness CM, Walter M, et al. Inner City Asthma Study: Relationships among sensitivity, allergen exposure, and asthma morbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115 (3): 478-85.
29. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Fernández-Caldas E. Mite and cockroach sensitization in allergic patients from Caracas, Venezuela. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(6):664-8.
30. Peruzzi M, de Luca M, Novembre E, de Martino M, Vierucci A. Incidence of cockroach allergy in atopic Italian children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83(2):167-71.
31. Lødrup Carlsen KC, Carlsen KH, Buchmann MS, Wikstrøm J, Mehl R; GAIN. Cockroach sensitivity in Norway: A previously unidentified problem? *Allergy* 2002; 57(6):529-33
32. Nyembue TD, Ntumba W, Omadjela LA, Muyunga C, Hellings PW, Jorissen M. Sensitization rate and clinical profile of Congolese patients with rhinitis. *Allergy Rhinol* 2012;3:e16-e24.
33. Tsai JJ, Kao MH, Wu CH. Hypersensitivity of bronchial asthmatics to cockroach in Taiwan. comparative study between American and German cockroaches. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;117(3):180-6.
34. Sun BQ, Lai XX, Gjesing B, Spangfort MD, Zhong NS. Prevalence of sensitivity to cockroach allergens and IgE cross-reactivity between cockroach and house dust mite allergens in Chinese patients with allergic rhinitis and asthma. *Chin Med J* 2010;123(24):3540-4.
35. Hosseini S, Shoormasti RS, Akramian R, Movahedi M, Gharagozlou M, Foroughi N, et al. Skin prick test reactivity to common aero and food allergens among children with allergy. *Iran J Med Sci* 2014;39(1):29-35.
36. Mungan D, Celik G, Sin B, Bavbek S, Demirel Y, Misirligil Z. Characteristic features of cockroach hypersensitivity in Turkish asthmatic patients. *Allergy* 1998;53(9):870-3.
37. Yilmaz A, Tuncer A, Sekerel BE, Adalioğlu G, Saraçlar Y. Cockroach allergy in a group of Turkish children with respiratory allergies. *Turk J Pediatr* 2004; 46(4):344-9.
38. Uzel A, Capan N, Canbakan S, Yurdakul AS, Dursun B. Evaluation of the relationship between cockroach sensitivity and house-dust-mite sensitivity in Turkish asthmatic patients. *Respir Med* 2005; 99(8):1032-7.
39. Güneser S, Atici A, Cengizler I, Alparslan N. Inhalant allergens: As a cause of respiratory allergy in east Mediterranean area, Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1996; 24(3):116-9.
40. Yazicioglu M, Oner N, Celtik C, Okutan O, Pala O. Sensitization to common allergens, especially pollens, among children with respiratory allergy in the Trakya region of Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2004;22(4):183-90.
41. Kang BC, Johnson J, Morgan C, Chang JL. The role of immunotherapy in cockroach asthma. *J Asthma* 1988;25(4):205-18.
42. Moncayo Coello CV, Rosas Vargas MA, del Rio Navarro BE, Lerma Ortiz L, Velázquez Armenta Y, Sienra Monge JJ. [Quality of life in children with allergic rhinitis before and after being treated with specific immunotherapy (cases and controls)]. *Rev Alerg Mex* 2003;50(5):170-5.
43. Srivastava D, Gaur SN, Arora N, Singh BP. Clinico-immunological changes post-immunotherapy with *Periplaneta americana*. *Eur J Clin Invest* 2011;41(8):879-88.
44. Wood RA, Togias A, Wildfire J, Visness CM, Matsui EC, Gruchalla R, et al. Development of cockroach immunotherapy by the Inner-City Asthma Consortium. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(3):846-52.e6.
45. Bassirpour G, Zoratti E. Cockroach allergy and allergen-specific immunotherapy in asthma: Potential and pitfalls. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14(6):535-41.
46. Cox L, Esch RE, Corbett M, Hankin C, Nelson M, Plunkett G. Allergen immunotherapy practice in the United States: guidelines, measures, and outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107(4):289-99.
47. Portnoy J, Chew GL, Phipatanakul W, Williams PB, Grimes C, Kennedy K, et al; Joint Task Force on Practice Parameters. Environmental assessment and exposure reduction of cockroaches: A practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:802-8
48. Zhou B, Ensell M, Zhou Y, Nair U, Glickstein J, Kermany MH, et al. Prevention and treatment of DNA vaccine encoding cockroach allergen Bla g 1 in a mouse model of allergic airway inflammation. *Allergy* 2012;67(2):166-74.

49. Meechan P, Tungtrongchitr A, Chaisri U, Maklon K, Indrawattana N, Chaicumpa W, et al. Intranasal, liposome-adjuvanted cockroach allergy vaccines made of refined major allergen and whole-body extract of *Periplaneta americana*. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;161(4):351-62.
50. Arruda LK, Barbosa MC, Santos AB, Moreno AS, Chapman MD, Pomés A. Recombinant allergens for diagnosis of cockroach allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14(4):428.
51. Kim J, Natarajan S, Bae H, Jung SK, Cruikshank W, Remick DG. Herbal medicine treatment reduces inflammation in a murine model of cockroach allergen-induced asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107(2):154-62.
52. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011;364(11):1005-15.
53. Özdemir Ö. Cockroach allergy, respiratory allergic diseases and its immunotherapy. *Int J Immunol Immunother* 2014;1:002.