

Çocukluk Çağı Astımında *Mycobacterium Tuberculosis*'e Karşı Gecikmiş Hipersensitivite Reaksiyonu İle Atopi Arasındaki İlişki (*)

Yonca NUHOĞLU (**), Çağatay NUHOĞLU (***), Mavuşen İŞCAN (****), Sevil ÖZÇAY (*****)

ÖZET

Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonunun atopi gelişimini ters yönde etkilediği ileri sürülmektedir. Bu açıdan literatüre katkıda bulunması amacıyla astım tanısı ile izleme alınan toplam 252 çocuk hastada PPD reaksiyonları ve allerji deri testi (Prik) reaksiyonları arası ilişki incelendi. PPD reaksiyonu için 5 mm'nin üzerindeki değerler pozitif kabul edildi. Prik deri testinde en sık rastlanan aeroallerjenler kullanıldı. Üç milimetre ve üzerinde endürasyon veren reaksiyonlar pozitif kabul edildi.

Toplam 139 hastada PPD negatif (<5 mm) sonuç elde edildi. PPD pozitif reaksiyon veren 113 hasta vardı. PPD (-) olan vakalar içinde 89 kişi (% 64) en az bir aeroallerjene pozitif yanıt verirken, PPD (+) hastalar içinde 80 tanesi (% 71) en az bir aeroallerjene pozitif yanıt verdi. Bu iki hasta grubu içinde allerji deri testi pozitifliği Fisher's Exact Test kullanılarak karşılaştırıldı. İki grup arası bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.283$).

Sonuç olarak bu çalışmada *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonu ile atopi arasında zıt bir ilişkinin varlığı gösterilememiştir.

Anahtar kelimeler: Astım, PPD, çocuk, atopi

SUMMARY

The Association Between Delayed Type Hypersensitivity to *Mycobacterium Tuberculosis* and Atopy in Children with Asthma

It has been postulated that there is an inverse association between *mycobacterium tuberculosis* infection and atopy. We investigated if there is a similar relation in our study group, consisting 252 asthmatic children. In tuberculin testing inductions greater than or equal to 5 mm were accepted as positive. The most common aeroallergens were used in skin prick testing and reactions < or = 3 mm were accepted as positive.

In 139 patients PPD was negative, where as in 113 patients PPD was positive. Among the PPD (-) patients skin prick test was positive in 64 % (n=89). Among the PPD (+) patients skin prick test was positive in 71 % (n=80). As the two groups were compared for having positive skin prick test reactions no statistically significant difference was detected between them ($p=0.283$).

In conclusion; no inverse association was found between tuberculin reactivity and atopy in our study group of asthmatic children.

Key words: Asthma, PPD, child, atopy

Atopik hastalıkların prevalansı son 20-30 yıl içerisinde dünyanın bir çok bölgesinde gittikçe artan oranlarda bildirilmektedir (1-4). Genel olarak bu durumun gittikçe batılılaşan yaşam stiline kaynaklandığı görüşü hakimdir (5). Maruz kalınan allerjen yükünün artması (örneğin: ev tozu akarları) (6), sigara dumanına maruziyet (7) ve otomobillerden salınan egzoz dumanına bağlı hava kirliliği (8) bu yönde sorumlu faktörler olarak görülmektedir.

Yakın zamanda, bireylerin maruz kaldığı enfeksiyonlardaki azalmanın atopik hastalıklarda artışa neden olduğu şeklinde bir hipotez ileri sürülmüştür (9). Kardeş sayısındaki artış ile atopi arasındaki zıt ilişki (10,11), solunum yolu enfeksiyonlarının az olduğu bazı adalarda astım prevalansının yüksek olması (12) ve benzer şekilde kızamık (13) ve hepatit A (14) enfeksiyonları ile atopi arasında zıt bir ilişkinin gösterilmesi bu hipotezi desteklemiştir.

IX. Ulusal Allerji ve Klinik İmmunoloji Kongresi'nde sunulmuştur (08.10.2000, Antalya)*, SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Allerjisi Uzmanı**, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Uzmanı***, SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Asistanı****, Klinik Şefi*****

İnfeksiyonların atopiyi inhibe edici etkileri, yardımcı T hücrelerinden immün yanıtın Th1 yönünde uyarılıyor olmasından kaynaklanmaktadır (15). Th1 yanıtının önemli bir sitokini olan interferon-gamma, atopi için karakteristik olan Th2'yi inhibe etmektedir (16).

Bu noktadan hareketle kendi ülkemizdeki durumu görebilmek amacıyla, İstanbul ve çevresinde yaşayan bir grup bronşiyal astımlı çocukta prospektif olarak yürüttüğümüz bu çalışmada *M tuberculosis*'e karşı gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu ile atopi arası olası bir zıt ilişkinin varlığı araştırılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma toplam 252 çocuk hasta üzerinde gerçekleştirildi. Çocukların tümü "American Thoracic Society"nin kriterlerine⁽²⁰⁾ uygun olarak astım tanısı almış hastalardı. Hastaların yaş ve cinsiyetleri kaydedildikten sonra tümüne PPD (Tuberculin Purified Protein Derivative, Intervax Biologicals Limited, Canada) deri testi yapıldı. Beş Tüberkülin Ünitesi PPD ön kolun volar yüzüne intradermal olarak uygulandı. Uygulamadan 72 saat sonra endürasyonun çapı değerlendirildi. Beş mm'nin altında reaksiyon verenler PPD (-) kabul edilirken, 5 mm'nin üzerinde reaksiyon verenler PPD (+) kabul edildi. Daha sonra hastalara "Quintest Multitest Applicator" (Bayer) kullanılarak allerji deri testi uygulandı. Allerji deri testinde ev tozu akarları (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), küf mantarları (*Alternaria*, *Aspergillus*), epitel ve tüyler (*kedi, köpek ve kuş tüyü*), karışık çimen, karışık ağaç ve yabancı ot polenleri içeren allerjen solüsyonları (*Stalergenes, Fransa*) kullanıldı. Test, ön kolun volar yüzüne alkol ile temizlendikten sonra prik yöntemi ile uygulandı. Üç milimetre ve üzerinde reaksiyonlar pozitif kabul edildi. Hastaların yaşları Student t testi kullanılarak, cinsiyetleri ve prik allerji deri testi pozitiflik oranları Fisher's Exact test kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

BULGULAR

252 hastanın 139'unda *M tuberculosis*'e karşı gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu negatif (<5 mm) sonuç verdi. Bu grup PPD (-) olarak adlandırıldı. Bu hastaların yaş ortalamaları 6.12±2.71 yıl idi; 89 erkek, 51 kız mevcuttu. 113 hastada ise PPD pozitif (>5 mm) sonuç verdi. Bu grup PPD (+) olarak adlandırıldı. PPD (+) grupta yaş ortalaması 7.23±2.54 yıl idi. 62 erkek, 51 kız mevcuttu.

PPD (-) olan hastalar içinde % 64 oranında (n=89) allerji deri testi en az bir aeroallerjene pozitif yanıt verdi. PPD (+) hastalar içinde ise % 71 oranında (n=80) en az bir aeroallerjene pozitif allerji deri testi yanıtı vardı. Bu iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından

Tablo 1. Allerji deri testi pozitif ve negatif hastalarda PPD pozitifliğinin karşılaştırılması.

| | Allerji Deri Testi (-) | Allerji Deri Testi (+) |
|---------|------------------------|------------------------|
| PPD (-) | 50 | 89 |
| PPD (+) | 53 | 80 |

fark yoktu (sırasıyla p=0.098, p=0.856). Hastaların allerji deri testi pozitiflik oranları karşılaştırıldığında ise iki grup arası anlamlı bir fark bulunmadı (n=0.283) (Tablo 1).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, *M tuberculosis* ile karşılaşmış olmanın bir göstergesi olarak kabul edilen bu ajana karşı gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu pozitifliği ile atopinin bir göstergesi olan allerji deri testi pozitifliği arası zıt bir ilişkinin olmadığı gösterilmiştir.

Atopi, çevresel bazı faktörlere karşı gelişen immüno-globulin E (IgE) aracılıklı bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Atopi gelişiminde heterojen bazı genetik ve çevresel faktörler birbiri ile etkileşime girmektedir. IgE üretiminde ve ani tip hipersensitivite gelişiminde T lenfositlerinin Th2 alt grubundan interlekin (IL)-4, IL-10 ve IL-13 gibi belli başlı sitokinlerin salınımı majör rolü oynamaktadır. Th1 T lenfositlerinden salgılanan interferon-gamma (INF-g), IL-12 ve tümör nekroz faktörü gibi sitokinler ise Th2 lenfositleri baskılayarak atopiyi inhibe etmektedirler (18).

M tuberculosis güçlü bir Th1 uyarıcısı olarak bilinmektedir (19). Shirakawa ve ark., 1997 yılında Japonya'da yürüttükleri bir çalışmada tüberkülin'e gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonu ile ani atopik yanıt arası ilişkiyi incelemişlerdir. 867 BCG ile aşılanmış çocuk üzerinde yürütülen çalışmada, tüberkülin (+) çocuklarda IgE ve Th2 tipi sitokin düzeyleri belirgin olarak azalmış bulunmuştur. Ayrıca, atopik hastalık belirtileri de tüberkülin (+) hastalarda negatiflere oranla 6-9 kez daha fazla azalmış olarak bildirilmektedir. Hem total hem de spesifik IgE düzeyleri PPD (+) hastalarda daha düşük bulunmuştur (18). Bizim çalışmamızda spesifik IgE araştırması deri testi kullanılarak yapılmıştır. Shirakawa'nın çalışmasındakinden daha hassas bir yöntem olmakla birlikte, atopi ile *Mycobacterium*'a karşı gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu arası anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Bu farklılık, bir olasılıkla iki çalışmanın yü-

rütüldüğü merkezlerdeki çevresel farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Strannegard ve ark. İsveç'te yürüttükleri bir çalışmada aynı şekilde *M tuberculosis*'e karşı gelişmiş hipersensitivite reaksiyonu ile atopi arasındaki ilişkiyi araştırmış ve İsveç'te doğup büyüyen çocuklarda değil, başka ülkelerden göçmen gelen çocuklarda BCG aşısı sonrası pozitifleşen tüberkülin reaksiyonu ile atopi arası zıt bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Dolayısıyla göçmenlerin geldikleri ülkelerdeki henüz tam olarak bilinmeyen bazı çevre faktörlerinin bu yanıtta sorumlu olabileceğini ileri sürmüşlerdir (19). Benzer şekilde, Alm ve ark. da İsveç'teki çocuklarda BCG aşısı ile atopinin kaybolması arası hiçbir korelasyon bulunmadığını bildirmişlerdir (21). Bizim çalışmamızda da, bu çalışmalara benzer şekilde, atopi ile tüberkülin yanıtı arası anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Bu durum, aynı şekilde henüz tam olarak aydınlatılamamış bazı çevresel faktörlerin BCG ile etkileşiminden kaynaklanıyor olabilir.

Mycobacterium vaccae, çevrede bulunabilen bazı saprofit mikobakterilerden biridir ve güçlü bir Th1 uyaranıdır. Bu mikobakteri ile yapılan deneysel çalışmalar, *Mycobacterium vaccae*'nin serum IgE'yi ve IL-5'i düşürmede etkili olduğunu göstermektedir. Aynı şekilde, Türkiye'de de Tükenmez ve ark.'nın Balb-c fareler üzerinde yaptığı deneysel bir çalışmada *M vaccae* ile *M tuberculosis*'in sinerjizm göstererek atopik yapıyı inhibe ettikleri gösterilmiştir (22).

Sonuç olarak, yaşanan ortamlardaki saprofit bazı mikroorganizmaların varlık derecesinin ve bu mikroorganizmalar ile *Mycobacterium tuberculosis* arası sinerjistik ilişkilerin açıklığa kavuşturulacağı ileri çalışmaların bu olası ilişkiye ışık tutacağı görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Burney PGJ, Chinn S, Rona RJ: Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from national study of health and growth 1973-1986. *BMJ* 300:1306-10, 1990.

2. Robertson CF, Heycock E, Bishop J, et al: Prevalance of asthma in Melbourne school children over 26 years. *BMJ* 302:1116-18, 1991.
3. Weizman M, Gortmaker SL, Sobol AM, Perrin JM: Recent trends in the prevalence and severity of childhood asthma. *JAMA* 268:2673-7, 1992.
4. Aberg N: Asthma and allergic rhinitis in Swedish conscripts. *Clin Exp Allergy* 19:59-63, 1993.
5. von Mutius E, Martinez FD, Fritsch CX, et al: Prevalance of asthma and atopy in the two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 149:358-64, 1994.
6. Dowse GK, Turner KJ, Stewart GA, et al: The association between Dermatophagoides mites and the increasing prevalence of asthma in village communities within Papua New Guinea highlands. *J Allergy Clin Immunol* 75:75-83, 1985.
7. Wickman M, Nordvall SL, Pershagen G: Risk factors in early childhood for sensitization to airborne allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 3:128-33, 1992.
8. Ishizaki T, Koizumi K, Ikemori R, et al: Studies of prevalence of Japanese Cedar pollinosis among the residents in a densely cultivated area. *Ann Allergy* 58:265-70, 1987.
9. Holt PG: Environmental factors and primary T-cell sensitization to inhalant allergens in infancy: Reappraisal of the role of infections and air pollution. *Pediatr Allergy Immunol* 6:1-10, 1995.
10. Strachan DP: Hay fever, hygiene and household size. *BMJ* 229:1259-60, 1989.
11. von Mutius E, Martinez FD, Fritsch C, et al: Skin test reactivity and number of siblings. *BMJ* 308:692-5, 1994.
12. Martinez FD: Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective? *Thorax* 49:1189-91, 1994.
13. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, et al: Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 347:1792-6, 1996.
14. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, et al: Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ* 314:999-1003, 1997.
15. Mosmann TR, Coffman RL: Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Ann Rev Immunol* 7:145-73, 1989.
16. Romagnani S: Induction of Th1 and Th2 responses: a key role for the natural immune response. *Immuno Today* 13:379-81, 1996.
17. Mosmann TR, Sad S: The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immuno Today* 17:138-46, 1996.
18. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S-I, Hopkin JM: *Science* 275:77-9, 1997.
19. Strannegard IL, Larsson LO, Wennergren G, Strannegard Ö: Prevalance of atopy in children in relation to prior BCG vaccination with atypical mycobacteria. *Allergy* 53:249-54, 1998.
20. American Thoracic Society: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 136:225-44, 1987.
21. Alm JS, Lilja G, Perhagen G, et al: Early BCG vaccination and development of atopy. *Lancet* 350:400-3, 1997.
22. Tükenmez F, Bahçeciler NN, Barlan IB, Basaran MM: Effect of pre-immunization by killed *Mycobacterium bovis* and *vaccae* on immunoglobulin E response in ovalbumin-sensitized newborn mice. *Pediatr Allergy Immunol* 10(2):107-11, 1999.