

Astım Hastalarında Hastalığın Şiddeti ile Tüberkülin Cevabı Arasındaki İlişki

The Relationship Between Prognosis of Disease and Tuberculin Response in Asthma Patients

Buket Mermit Çilingir^{1*}, Hülya Günbatır², Bülent Özbay³, Bünyamin Sertoğullarından², Mahmut Sünnetçioğlu⁴

¹ Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Van

² Yüzüncü Yıl Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Van

³ Muğla Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Muğla

⁴ Yüzüncü Yıl Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Van

ÖZET

Amaç: Tüberkülin cevabı Th1 aracılıklı gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonudur ve atopik hastalıklarda baskılanır. Çalışmamız astım hastalarında, hastalığın şiddeti ile tüberkülin cevabı arasında ilişkiyi araştırmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 52 astım hastası ve benzer demografik özellikler taşıyan 20 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastalar Global Initiative for Asthma Astım Ağırılık Sınıflamasına göre dört gruba ayrıldı. Atopi hikayesi, tüberküloz hikayesi ve ailede geçirilmiş veya aktif tüberküloz varlığını içeren özgeçmiş sorgulaması yapıldı. BCG skar varlığı kaydedildi. Tüberkülin cilt testi uygulandı ve endurasyon çapı 72 saat sonra değerlendirildi. Serum total IgE düzeyi ve eozinofil sayısı ölçüldü.

Bulgular: Astım hastaları ve kontrol grubu arasında yaş, Tüberkülin cilt testi endurasyon çap ortalaması, eozinofil sayısı ve tüberkülin cevap dağılımı açısından anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Astım hastalarında total Ig E düzeyi daha yüksekti ($p<0.05$). BCG skarı varlığı göz önüne alındığında da astım hastaları ve kontrol grubu arasında Tüberkülin cilt testi endurasyon çapı ortalamaları arasında anlamlı farklılık yoktu. Astım hastaları şiddete göre sınıflandırıldığında, gruplar arasında Tüberkülin cilt testi endurasyon çapı, eozinofil sayısı, eozinofil yüzdesi, total Ig E düzeyi ve tüberkülin cevap dağılımı açısından anlamlı farklılık görülmedi. BCG skarı varlığı göz önüne alındığında da Tüberkülin cilt testi endurasyon çapları açısından fark yoktu ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda astım hastalığında hastalığın şiddeti ile tüberkülin cevabı, eozinofil sayısı ve total Ig E düzeyi arasında ilişki olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Astım, tüberkülin cilt testi, total Ig E, eozinofil sayısı

ABSTRACT

Objective: Tuberculin response is a delayed type hypersensitivity reaction that is suppressed in atopic diseases. The aim of our study was to investigate the relation between the severity of asthma and tuberculin response.

Materials and Methods: The study population included 52 asthma patients and 20 healthy volunteers who have similar demographic features. The severity of asthma was divided into four groups according to the classification of the Global Initiative for Asthma. The patients were asked for tuberculosis and atopy history and family history of active or passed tuberculosis. Deltoid area was watched for BCG scars. Tuberculin skin test was administered and the diameter of the induration was measured after 72 hours. Serum total Ig E level and eosinophil count was measured.

Results: No significant correlation was observed between study and control groups for PPD induration, eosinophil count and tuberculin response ($p>0.05$). In study population serum total Ig E level was higher than the control group ($p<0.05$). For BCG positive patients no significant relationship was detected about Tuberculin Skin Test induration means between the study and control groups. When the patients were divided into four groups according to severity of asthma no correlation has occurred between the groups for Tuberculin Skin Test induration, eosinophil count, total Ig E and tuberculin response. For BCG positive patients no significant relationship was detected about Tuberculin Skin Test induration means between the four subgroups of patients.

Conclusion: In our study we did not find any correlation between tuberculin response, eosinophil count, total Ig E level and severity of asthma for asthma disease.

Key Words: Asthma, tuberculin skin test, serum total Ig E, eosinophilia count

Giriş

Son yıllarda, gelişmekte olan çoğu ülkede allerjik hastalıklarda artış görülmektedir. Bu artışın nedenleri tam olarak anlaşılammıştır ancak allerjen maruziyetinde artış (örn. akarlar), aile bireyi sayısındaki azalma, sigara dumanı maruziyeti ve hava kirliliğinin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (1). Yapılan çalışmalar yaşam standartlarında iyileşme ve aşılama çalışmalarındaki başarı sonucu bakteriyel ve viral enfeksiyonların azaldığını göstermektedir. Bu azalma allerjik hastalıkların gelişimini etkilemiştir (2).

Astım; mast hücreleri, eozinofiller ve T- lenfositler gibi çok sayıda inflamatuvar hücrenin rol oynadığı hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Atopi astımda bilinen en önemli risk faktörüdür. Atopi çevresel allerjene karşı aşırı miktarda immünglobulin E yapılması olarak tanımlanır. Atopi gelişiminde T helper lenfositler önemli rol oynar. T helper lenfositler antijen sunan dentritik hücrenin maturasyonu, sunulan antijenin özelliği, ortamdaki sitokin yoğunluğuna göre Th1 ve Th2 olmak üzere ikiye ayrılır. Çocuklukta geçirilen enfeksiyonların (örn. mikobakteri enfeksiyonu) ve BCG aşısının Th1 aracılıklı immunitiyi güçlendirirken, temiz çevrenin Th2 hücre ekspresyonunu artırarak atopiye zemin hazırladığı bildirilmektedir (3). Tüberkülin cevabı Th1 aracılıklı gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonudur ve atopik hastalıklarda baskılandığı düşünülmektedir (4).

Atopik hastalıklar ile mikobakteriyel enfeksiyon arasındaki ilişki değerlendirilmiş, ancak astımı şiddetine göre sınıflayıp tüberkülin cevabı ile ilişkiyi ve yine astım şiddeti ile total Ig E düzeyi ve eozinofil sayısı arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Çalışmamızın amacı astım hastalarında, hastalığın şiddeti ile tüberkülin cevabı, Immünglobulin E düzeyi ve eozinofil sayısı arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya, Ocak 2011- Haziran 2011 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran astım hastaları ve sağlıklı gönüllüler dahil edildi. İlk vizitte tüm olgulara çalışmanın amacı ve çalışma protokolü anlatıldı. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı.

Hastalar Global Initiative for Asthma (GINA) 2006 Uzlaşısı Raporu Astım Ağırılık Sınıflamasına göre intermittan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olmak üzere dört gruba ayrıldı. Hastaların 32' si kadın ve 20' si erkekti. Yaş ortalamaları 40.71 ± 1.67 idi. Hastalar en az bir yıldır astım tanısı ile takip edilmekteydi.

Yaş ortalaması 40.60 ± 2.92 olan, 11 kadın ve 9 erkekten oluşan sağlıklı gönüllüler kontrol grubunu oluşturdu.

Atopi hikayesi, tüberküloz hikayesi ve ailede geçirilmiş veya aktif tüberküloz varlığını içeren özgeçmiş sorgulamasının ardından hastalara fizik muayene yapıldı. Sağ veya sol deltoid bölgede BCG skarı olup olmadığı kaydedildi.

Akut astım atağında olan yada başka akut veya kronik bir hastalığı olan, tüberküloz veya tüberküloz temas öyküsü olan, başvuru sırasında viral enfeksiyon geçiren ve inhalasyon dışında son 15 gün içinde kortikosteroid tedavisi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel Analiz: Ölçümle elde edilen değişkenlerin normal dağılışı ve varyanslarının homojenliği varsayımına sağlayıp sağlamadığını kontrol etmek için Kolmogorov-Smirnov ve Levene Bartlett testleri uygulandı. Varsayımlar sağlandığı durumlarda iki grup için Student t testi, ikiden fazla grup için Anova testi, varsayımların sağlanmadığı durumlarda Mann-Whitney U Testi, ikiden fazla grup için Kruskal-Wallis testi uygulandı. Kategorik değişkenlerin analizinde çapraz ilişkilere bakılarak anlamlılık için Ki-Kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin şeklini ve yönünü belirlemek için korelasyon analizi kullanıldı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alındı ve ortalamalar, ortalama \pm standart hata olarak ifade edildi. Hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya 52 astım hastası ve 20 sağlıklı erişkin dahil edildi. Gruplara göre tanımlayıcı istatistikler Tablo 1'de verilmiştir.

Cinsiyete göre karşılaştırıldığında astım grubu ve kontrol grubu arasında yaş ortalamaları ve BCG skarı varlığı açısından farklılık yoktu ($p=0.97$), ($p=0.903$). Tüberkülin cilt testi (ICT) endürasyonu çapı ortalaması astım grubunda 6.21 ± 0.89 mm, kontrol grubunda ise 4.8 ± 1.64 mm olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.423$).

Tablo 1. Hastalara ve kontrol grubuna ait tanımlayıcı özellikler

		Astım grubu n:52	Kontrol grubu n:20	P
Yaş ortalaması		40.71 ± 1.67	40.60 ± 2.92	0.973
TCT endurasyon çapı ort, (mm)		6.21 ± 0.89	4.8 ± 1.64	0.423
Eozinofil sayısı x 10 ³ /ml		513.46 ± 113.49	425 ± 166.52	0.675
Total Ig E düzeyi, IU/ml		340.79 ± 103.87	91.10 ± 16.17	0.021*
BCG Skarı	Var, n %	33(%63.5)	13(%65)	0.903
	Yok, n %	19(%36.5)	7(%35)	
Eozinofil yüzdesi	<% 10, n %	41(%78.8)	18(%90)	0.270
	≥%10, n %	11(%21.2)	2(%10)	
TCT endurasyon çapı	<5mm, n %	23(%44.2)	13(%65)	0.230
	5-10mm, n %	17(%32.7)	3(%15)	
	>10 mm, n %	12(%23.1)	4(%20)	

Tablo 2. BCG skarı varlığı ile TCT endurasyon çapı ortalamalarının karşılaştırılması

	Astım grubu TCT endurasyon çapı (mm)	Kontrol grubu	P
BCG skarı var	7.53±1.03	6.08±2.14	0.542
BCG skarı yok	4.16±1.52	2.43±2.43	0.558

BCG skarı olan astım hastalarında ölçülen TCT endurasyon çapları ortalaması 7.53±1.03 mm iken BCG skarı olan kontrol grubunda bu ortalama 6.08± 2.14 mm bulundu. BCG skarı olmayan astım hastalarında TCT endurasyon çapları ortalaması 4.16±1.52 mm ve kontrol grubunda ise 2.43±2.43 mm idi. BCG skarı olan astım hastaları ile sağlıklıların karşılaştırılmasında TCT endurasyon çapı astımlılarda daha yüksek bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.542) (Tablo 2).

Eozinofil sayıları ve eozinofil oranı %10 ve üzerinde olanlar bakımından astım hastaları ve

kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.675, p=0.270). Hastalarda eozinofil yüzdesi %10'un üstünde olan erkek hastaların oranı %72.7, kadın hastaların oranı ise %27.3 saptandı. Erkek cinsiyet ile eozinofili arasında anlamlı korelasyon saptandı (p=0.009). Astım hastalarında serum Total IgE düzeyi ortalaması 340.79±103.87 IU/ml, sağlıklılarda ise 91.10±16.17 IU/ml olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak önemliydi (p=0.021). Astım hastalarında kontrol grubuna göre serum total Ig E düzeyi ortalaması daha yüksekti.

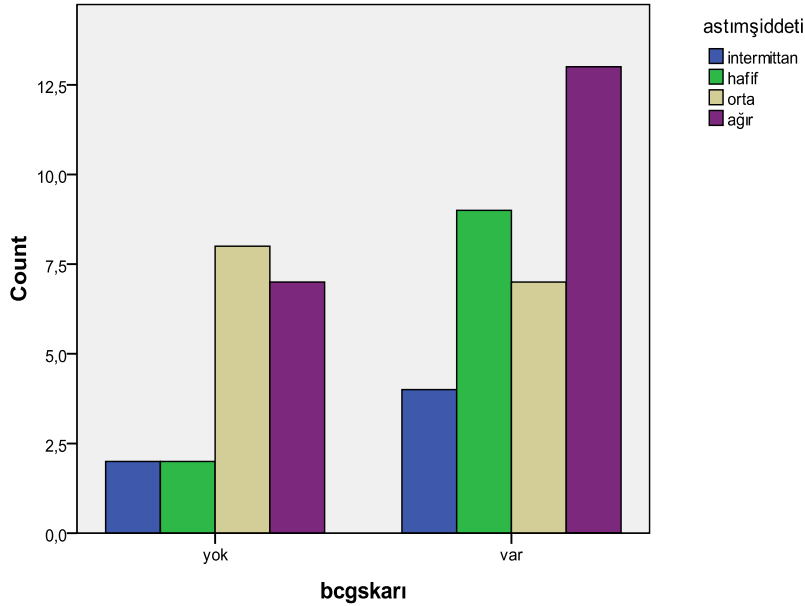
Şiddete göre sınıflandırılmış astım hastalarında hasta verilerinin dağılımı Tablo 3 ve Tablo 4 de verilmiştir. Astım hastaları klinik özelliklerine göre astım şiddeti açısından sınıflandırıldığında, dört grup arasındaki yaş ortalamaları farklılık gösterdi. Ağır persistan astım grubundaki hastaların yaş ortalaması diğerlerinden yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001). Bu dört grup arasında BCG skarının varlığı açısından anlamlı farklılık yoktu (p=0.325) (Şekil 1).

Tablo 3. Çalışmaya alınan hasta verilerinin astım şiddetine göre dağılımı

	Şiddete göre astım sınıflaması				P
	İntermittan (n=6)	Hafif persistan (n=11)	Orta persistan (n=15)	Ağır persistan (n=20)	
Yaş	26±3.65	36.82±3.12	41.2±2.54	46.9±2.47	0.001
Total IgE düzey (IU/ml)	186 ± 49.31	325.45 ± 140.96	169.47 ± 68.07	524.15 ± 251.94	0.535
Eozinofil sayısı (x10 ³ /ml)	416.6 ± 179.6	454.55 ± 192.29	560 ± 200.67	540 ± 232.42	0.978
TCT çapı ort. (mm)	4 ± 1.67	9.36 ± 2.09	7.33 ± 1.83	4.30 ± 1.24	0.128

Tablo 4. Çalışmaya alınan hasta verilerinin astım şiddetine göre dağılımı

		Şiddete göre astım sınıflaması				P
		İntermittan (n=6)	Hafif (n=11)	Orta (n=15)	Ağır (n=20)	
Cinsiyet	Erkek	%15	%20	%30	%35	0.925
	Kadın	%9.4	%21.9	%28.1	%40.6	
BCG skarı	Yok	%10.5	%10.5	%42.1	%36.8	0.325
	Var	%12.1	%27.3	%21.2	%39.4	
Eozinofil oranı	<%10	%9.8	%22	%24.4	%43.9	0.332
	>%10	%18.2	%18.2	%45.5	%18.2	
TCT Endurasyon çapı (mm)	<5	%13	%8.7	%26.1	%52.2	0.490
	5-10	%11.8	%29.4	%29.4	%29.4	
	>10	%8.3	%33.3	%33.3	%25	

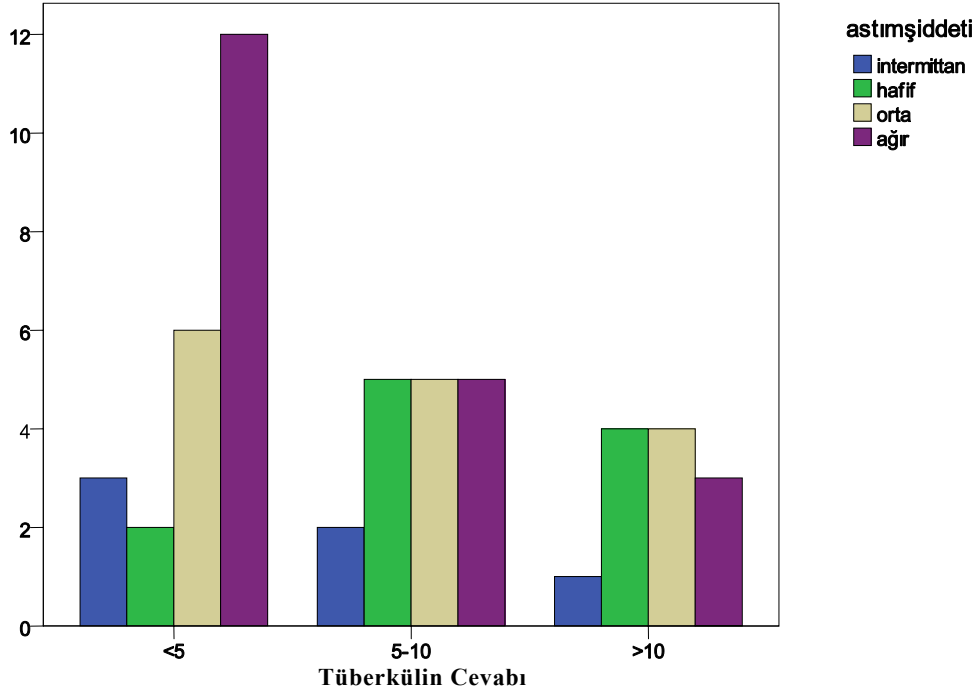
Bar Chart**Şekil 1.** Şiddete göre sınıflandırılmış astım hastalarında BCG skarı varlığının dağılımı.

TCT endurasyon çapı ortalaması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.128$). TCT endurasyon çapı 5 mm' nin altında olanların %13'ü intermittan , %8.7'si hafif persistan , %26.1'i orta persistan ve %52.2'si ağır persistan astım grubunda idi. TCT endurasyon çapı 5-10 mm arasında olan hastaların gruplara göre dağılımı sırasıyla %11.8, %29.4, %29.4 ve %29.4 astım grubundaydı. TCT endurasyon çapı 10 mm ve üstü olanların gruplara göre dağılımı ise sırasıyla %8.3, %33.3, %33.3 ve %25 olarak belirlendi. Gruplar arasında tüberkülin cevap dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.490$) (Şekil 2).

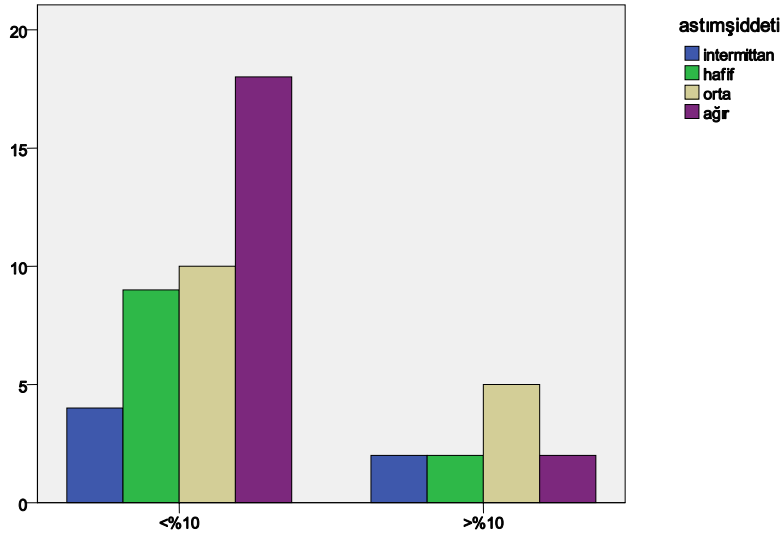
Eozinofil sayısı ortalaması ve serum eozinofil yüzdesi %10 ve üstünde olanların açısından

gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.978$, $p=0.332$) (Şekil 3). Ve yine serum Total Ig E düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0.535$).

Astım hastalarında BCG skarı olmayanların %63.2 sinde TCT endurasyon çapı 5 mm altında, %21' inde 5-10 mm arasında ve %15.8 inde ise 10 mm üzerindedir. BCG skarı olanlarda TCT endurasyon çapı 5 mm'nin altında olanlar %33.3, 5-10 mm arasında olanlar %39.4 ve 10 mm'nin üzerinde olanlar %27.3 olarak bulundu. BCG skarları göz önüne alındığında da hastaların tüberkülin cevap dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.113$) (Tablo 5).



Şekil 2. Şiddete göre sınıflandırılmış astım hastalarında tüberkulin cilt testi sonuçlarının dağılımı.



Şekil 3: Şiddete göre sınıflandırılmış astım hastalarında eozinofil yüzdelerinin dağılımı.

Tablo 5. BCG skarı varlığı ile tüberkulin cilt testi sonuçlarının karşılaştırılması

		TCT endurasyon çapı		
		<5	5-10	>10
Bcg skarı	yok	12,%63.2	4, %21.1	3, %15.8
	var	11,%33.3	13,%39.4	9, %27.3

TCT endurasyon çapı 15 mm üzeri olan tüm hastalar tüberküloz yönünden klinik ve radyolojik olarak tetkik edildi. Aktif tüberküloz gözlenmedi.

Tartışma

T helper lenfositler ortamdaki sitokin yoğunluğuna göre Th 1 ve Th 2 olmak üzere ikiye ayrılır (5). Ev tozu akarları, polenler gibi allerjenler tarafından aktive olan Th 2 lenfositlerden salgılanan IL-4, IL-5, IL-6, IL-13'ün B lenfositlerden Ig E üretimini tetiklemesiyle atopik hastalıklar ortaya çıkar (6). Th 1 lenfositler ise hücre aracılı immünite ve gecikmiş aşırı duyarlılıkta önemli olan INF gama ve IL-2 salgılar. INF gama, B lenfositlerden Ig E

üretimini inhibe eder. Mikobakteri enfeksiyonları ve BCG aşısı Th 1 aracılıklı immünitelyi güçlendirirken, atopik hastalıklarla karakterize Th 2 cevabını baskılar (5). Mikrobiyal stimülasyon hipotezine göre çocukluk çağında geçirilmiş enfeksiyonların yokluğu, Th 2 aracılı mekanizmayı aktive ederek allerjik hastalıkların gelişimini arttırabilir (7).

PPD ile oluşan tüberkülin cilt testi, latent olarak enfekte kişilerde aktif hastalık riskini öngörebilmektedir. Güçlü tüberkülin cevabının aktif tüberkülozun göstergesi olduğu düşünülür. Tüberkülin cevabı Th 1 aracılıklı gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonudur ve atopik hastalıklarda baskılandığı düşünülmektedir (4).

Atopik hastalıklar ve mikobakteriyel enfeksiyonlar arasındaki ilişkiyi tanımlayan ilk çalışmada (8) tüberkülin cevabının atopik bireylerde daha düşük olduğu, aynı zamanda tüberkülin cevabı pozitif olan bireylerde, total IgE düzeyinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bir başka çalışmada, 6-7 yaşında tüberkülin cilt testi yapılan BCG aşıli çocukların TCT endurasyon çapı yüksek olanlarda, astım ve atopik egzema görülme oranının düşük olduğu sonucu ortaya çıkmıştır (9). Japonya'da yapılan bu iki çalışmanın sonuçları, mikobakteriyel enfeksiyonlara doğal maruziyetin, kullanılan BCG aşılarının etkinliğinin ve BCG aşısına genetik cevabın astım hastalarında ortaya çıkan tüberkülin cevabında etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda astım hastaları ile sağlıklılar arasında tüberkülin cevabı, eozinofil sayısı ve oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. BCG aşısı skarı olanlar ve olmayanlar arasında da TCT endurasyon çapları açısından farklılık yoktu.

Astım hastalarını şiddetine göre sınıflandırıp karşılaştırdığımızda da BCG aşılmasının astım şiddetini etkilemediği, astım şiddeti ile TCT endurasyon çapı arasında anlamlı bir farklılık ortaya çıkmadığı gözlemlendi. BCG skarı olan ve olmayan hastalar göz önüne alındığında tüberkülin cevap dağılımı ile hastalık şiddeti arasında ilişki yoktu. Dört grup arasında eozinofil sayı ortalaması ve Total Ig E düzeyi ortalaması arasında da farklılık yoktu.

Türkiye'de, ortalama 2 yıl hastane takipleri olan astımlı çocukların incelendiği bir çalışmada (10) TCT endurasyon çapı ortalamalarının sağlıklı çocuklara göre anlamlı derecede yüksek olduğu, bu yüksekliğin iki kez aşılana astımlılarda daha da yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca çalışmada serum Total Ig E düzeyi ile TCT endurasyon çapı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı kaydedilmiştir.

Bu çalışma, bizim çalışmamız ile paralel bulgular taşımaktadır. Aktif tüberküloz, BCG aşısı ve tüberküloz dışındaki mikobakteriyel enfeksiyonlar tüberkülin cevabında artışına neden olabilir (11).

Atipik mikobakterilere çevresel maruziyetin çapraz sensitizasyona ve yanlış pozitif PPD cevabına neden olduğu belirtilmektedir (12). Mikobakterium vaccae, Th1 immün cevabının kuvvetli bir uyarandır. *M. vaccae* ile yapılmış çalışmalar, bu bakterinin serum total Ig E ve IL-5 düzeyini azalttığını göstermektedir. Babl c farelerinde *M. vaccae*'nin antiallerjik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, bu bakterinin Mikobakteriyum tüberkülozis ile sinerjistik etki göstererek atopiyi engelleyen Th1 cevabını arttırdığı gösterilmiştir (13). Bir ülkedeki atipik mikobakteri maruziyeti sıklığının, o bölgedeki atopik hastalar açısından önemi bilinmektedir (14). Bu durum mikobakteri enfeksiyonu ve atopi arasındaki ilişkiyi tanımlayan çalışmalarda ortaya çıkan bölgesel farklılıkların nedeni olabilir. Türkiye'de atipik mikobakteri maruziyetinin yaygın görüldüğü kanısı hakimdir ancak bölgelere göre görülme sıklığının araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

2000 yılında 23 ülkede 85 merkezde yürütülen çok merkezli bir çalışmada, tüberküloz bildirim oranları ile astım semptomları ve atopik hastalık prevalansı karşılaştırılmıştır (15). Çalışmada tüberküloz pevalansının 25/100.000 den yüksek olduğu bölgelerde astım semptomlarının %4.7'nin altına indiği gözlenmiştir. Benzer şekilde Tüberküloz prevalansındaki azalmanın, atopik hastalık gelişiminin artışında rolü olabileceği bildirilmektedir (8) Türkiye'de tüberküloz, gelişmiş ülkelerde görüldüğünden daha sık görülmektedir (16). Bununla birlikte atopik hastalık prevalansı ise gelişmiş ülkelerinkinden az değildir (17). Belki de bu nedenle bizim çalışmamızda atopi ile tüberkülin cevabı arasında benzer bir ilişki bulunamadı.

Çalışmamızda astım hastalarında serum Total Ig E düzeyi ortalaması kontrol grubundan yüksekti. Ancak tüberkülin cevabı ile atopi arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Tüberkülin cevabı ile atopi arasında gerçekten bir ilişki varsa, bu ilişkinin sadece infant dönemde uygulanan BCG aşılama ile, atopik hastalıklara karşı erken çocukluk döneminde, henüz hücrel immün yapılanmaya karşı kuvvetli bir hafıza varken koruyucu olabileceği düşünülmektedir. (18).

Yılmaz ve ark. (19) doğumdan sonraki 2. ayda ve 6 yaşında iki kez BCG aşısı uygulanmış 538'i atopik ve 198'i atopik olmayan vaka ile yaptıkları çalışmada, çocukların tüberkülin cevapları değerlendirilmiş, iki grup arasında fark

bulunmamıştır. Yine tüberkülin cevabı ile serum Total Ig E düzeyi arasında da korelasyon saptanmamıştır.

Bizim çalışmamıza dahil olan bireylerin de doğumdan sonraki 2. ayda ve 6 yaşında olmak üzere iki kez aşılanmış olduklarını tahmin etmekteyiz. Türkiye’de farklı BCG aşuları kullanılmaktadır. PPD cevabı değişkendir ve BCG aşısının gücüne, dozuna, aşılanma yaşına, aşılanma sonrası geçen zamana ve aşılanma sayısına bağlıdır (20). BCG aşısının atopiye karşı koruyuculuğunun aynı zamanda genetik etkenlere ve başka maruziyetlere bağlı olabileceği düşünülmektedir (21). Hayatın sonraki yıllarında gelişebilecek atopik hastalıklara karşı BCG’nin koruyuculuğunu gözleyebileceğimiz prospektif kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda BCG skarlı olan astım hastalarının yaş ortalaması, BCG skarlı olmayan hastaların yaş ortalamasından daha düşük bulundu. Bu fark geçmişe göre aşılanma çalışmalarındaki başarı ile açıklanabilir (2).

Tüberkülin cevabının astım hastaları ve kontrol grubu arasında farklılık göstermemesi ve yine şiddete göre sınıfladığımız astım gruplarında da farklılık olmaması tüberkülozun sık görüldüğü bir ülkede yaşamamıza dolayısıyla daha önceden M. tüberküloz ile enfekte olmuş olma olasılığının yüksekliğine bağlanabilir. Ayrıca bir bölgede atipik mikobakteri görülme sıklığı, o bölgedeki atopik hastalar açısından önemlidir bu nedenle her popülasyon, kendi özellikleri dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Tüm çalışmalar göz önüne alındığında, atopi patogenezinde Th 1-Th 2 cevabından daha karmaşık olayların etkili olabileceğini ve bu yönde daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Ring J, Kramer U, Schafer T, Behrendt H. Why are allergies increasing? *Curr Opin Immunol* 2001; 13(6): 701-708.
2. Choi IS, Koh YI. Effects of BCG revaccination on asthma. *Allergy* 2003; 58(11): 1114-1116.
3. Corrigan CJ, Kay AB. T cells and eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Immunol Today* 1992; 13(12): 501-507.
4. Wang S, FAN Y, Brunham R C, Yang X. INF-knockout mice show Th2-associated delayedtype hypersensitivity and the inflammatory cells fail to ocualize and control chlamydial infection. *Eur J Immunol* 1999; 29(11): 3782-3792.
5. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986; 136(7): 2348-2357.
6. Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, Holt BJ, Sly PD, Holt PG. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999; 353(9148): 196-200.
7. Cookson WO, Moffatt MF. Asthma: an epidemic in the absence of infection? *Science* 1997; 275(5296): 41-42.
8. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275(5296): 77-79.
9. Miyake Y, Arakawa M, Tanaka K, Sasaki S, Ohya Y. Tuberculin reactivity and allergic disorders in schoolchildren, Okinawa, Japan. *Clin Exp Allergy* 2008; 38(3): 486-492.
10. Kale HS, Taştan Y, Pinçe O, Altuncu E, Erginoz E. Is the mycobacteria-derived purified protein response in atopic asthmatic children different? *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 135(3): 229-234.
11. Bozaykut A, Ipek IO, Ozkars MY, Seren LP, Atay E, Atay Z. Effect of BCG vaccine on tuberculin skin tests in 1-6-year-old children. *Acta Paediatr* 2002; 91(2): 235-238.
12. Skinner MA, Yuan S, Prestidge R, Chuk D, Watson JD, Tan PL. Immunization with heat-killed Mycobacterium vaccae stimulates CD8+ cytotoxic T cells specific for macrophages infected with Mycobacterium tuberculosis. *Infect Immun* 1997; 65(11): 4525-4530.
13. Tükenmez F, Bahçeciler NN, Barlan IB, Başaran MM. Effect of pre-immunization by killed Mycobacterium bovis and vaccae on immunoglobulin E response in ovalbumin-sensitized newborn mice. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10(2): 107-111.
14. Strannegård IL, Larsson LO, Wennergren G, Strannegård O. Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. *Allergy* 1998; 53(3): 249-254.
15. Von Mutius E, Pearce N, Beasley R, Cheng S, von Ehrenstein O, Björkstén B, et al. International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema. *Thorax* 2000; 55(6): 449-453.
16. Bilgiç H. Tüberküloz epidemiyolojisi. Kocabaş A, ed. Tüberküloz kliniği ve kontrolü. Ankara, Ajans Emel 1991: 401-437.
17. Kendirli GS, Altıntaş DU, Alparlan N, Akmanlar N, Yurdakul Z, Bolat B. Prevalence of childhood allergic diseases in Adana, Southern Turkey. *Eur J Epidemiol* 1998; 14(4): 347-350.
18. Omenaas E, Jentoft HF, Vollmer WM, Buist AS, Gulsvik A. Absence of relationship between tuberculin reactivity and atopy in BCG

- vaccinated young adults. *Thorax* 2000; 55(6): 454-458.
19. Yılmaz M, Bingöl G, Altıntaş D, Kendirli SG. Correlation between atopic diseases and tuberculin responses. *Allergy* 2000; 55(7): 664-667.
 20. Crofton J, Horne N, Miller F. *Clinical Tuberculosis*. London, Macmillan 1992; 29-116.
 21. Hopkin JM. Atopy, asthma, and the mycobacteria. *Thorax* 2000; 55(6): 443-445.