

## Derlemeler

# Atopik Yanıt ve Mikobakteri İlişkisi

I.B. BARLAN\*

\* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Pediatrik Allerji/İmmünoloji Bilim Dalı, İSTANBUL

İmmünolojik bir hastalık olan astımın prevalansı özellikle endüstrileşmiş ülkelerde son yıllarda dramatik bir artış göstererek 1980 yılından beri yaklaşık iki misline ulaşmıştır. Son 20 yılda bu ülkelerdeki genetik yapının önemli derecede değişiklik göstermediği göz önüne alınır, artışın çevresel koşullardan kaynaklandığı öngörülebilir. Öte yandan allerjik hastalıklarda hakim olan Th2 tipi immün yanıtı yol açan faktörler net olarak bilinmemektedir. Enfeksiyon ajanlarının Th1 tipi immün yanıtı baskınlaştırarak Th2 tipi im-

mün yanıtın kısıtlanmasına yol açtığı ve böylece atopik hastalıklarda önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Patojenler arasında en çok ilgi çeken doğada yaygın olarak bulunan ve immün yanıtı Th1 yönüne çevirebilme potansiyeline sahip olan mikobakterilerdir. Bu nedenle çocukluk çağında mikobakterilerle karşılaşmanın azalmış olması atopik hastalıkların artan insidansından sorumlu önemli bir faktördür.

**Anahtar Kelimeler:** Atopik hastalıklar, Mikobakteriler, İmmün yanıt.

### The Relation Between Atopic Response and Mycobacteria

Asthma is an immunological disease that has increased dramatically in prevalence over the past two decades. In industrialized countries, the incidence of asthma has nearly doubled since 1980. Although the genetic composition of the populations in those countries has not changed significantly in the last 20 years, the environment has changed dramatically in a broad sense, in ways that appear to directly exaggerate the environmental effects on asthma pathogenesis. However the specific conditions that are responsible for driving the development of T helper 2 type(Th2) immune response which characterize asthma are not yet

clear. Infections with several pathogens may enhance Th1 responses and limit Th2 driven responses and, therefore, may be important in asthma. Of particular interest seem to be mycobacteria, which are ubiquitous and clearly exert a Th1 priming effect on children. It is therefore possible that the decline in the incidence of childhood tuberculosis exposure and infections is related to the increase in the incidence of atopic disorders.

**Key Words:** Atopic disorders, Mycobacteria, Immune response.

**Yazışma Adresi:** Dr. I.B. BARLAN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Pediatrik Allerji/İmmünoloji Bilim Dalı, İSTANBUL

Allerjik hastalıkların ve özellikle astımın prevalansı son iki dekada dramatik artış göstermiş olup, özellikle endüstrileşmiş ülkelerde 1980 yılından beri yaklaşık iki katına çıkarak, bazı ülkelerde beş ile on kişide bir sıklığına ulaşmıştır.

Astım, genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin etkisi ile gelişen immünolojik bir hastalıktır. Bu hastalıkta en az bir düzine polimorfik genin yangısal yanıtı, immünglobulin E (IgE) yapımını, sitokin ve kemokin yapımını, hava yolu yeniden yapılanmasını kontrol ettiği bilinmektedir<sup>[1]</sup>. Öte yandan, atopik hastalıklara özgü Th2 tip immün yanıtı, interlekin 4 (IL-4), IL-5, IL-9, IL-13 gibi sitokinlerin aşırı yapımını gerçekleştiren koşulların neler olduğu net olarak bilinmemektedir. Bu hastalıkta uygunsuz Th2 immün yanıt; normal koşullarda atopik yanıtı önleyen koruyucu mekanizmaları baskılayarak, astım semptomlarına yol açan pulmoner inflamasyon, hava yolu eozinofilisi, aşırı mukus yapımı ve hava yolu hiperreaktivitesinden sorumlu tutulmaktadır.

#### Th1/Th2 DENGESİ

Allerjik inflamasyonun gelişiminde majör rol üstlenen T-hücreler salgıladıkları sitokin profiline göre iki gruba ayrılmaktadır. Th1 hücrelerinin sitokin paterni IL-2, interferon (IFN)- $\gamma$ , tümör nekroz faktör (TNF)- $\alpha$  ve beta ile karakterize edilmiştir<sup>[2]</sup>. Bu hücreler tüberküloz, lepra, sarkoidoz gibi kronik granülomatöz hastalıklardaki gecikmiş aşırı duyarlık reaksiyonunu ve IgG tipinde antikor yapımını uyarırlar. Ayrıca mikobakteri, *Salmonella* gibi hücre içi patojenlere verilen immün yanıtta, otoimmünite gelişiminden, gebeliğin erken sonlanmasından, allograftın rejeksiyonundan bu tip immün yanıt sorumlu tutulmaktadır. Th2 tip hücreler ise IL-4, IL-5, IL-13 salgılayıp antikor yanıtını IgE yönünde geliştirerek allerjik inflamasyondan, parazitlere karşı korunmadan, gebeliğin devamının sağlanmasından ve idiyopatik hipereozinofilik sendromundaki immün yanıtta sorumlu tutulmaktadır. Th2 tip sitokinlerden IL-4 ve IL-13, B-hücrelerinden allerjen spesifik IgE sentezini düzenlemektedir<sup>[3]</sup>. IL-5 allerjik inflamasyonunun karakteristik hücresi olan eozinofillerin yaşam süresini uzatırken, olgunlaşmalarını sağlar ve aktivasyonunu artırır. IL-13'ün ise mukozal inflamasyonu, epitel hasarını, eozinofil toplanması-

nı, bronşiyal hiperreaktiviteyi ve düz kas hipertrofisini başlatmak gibi ek biyolojik etkileri vardır. Th2 tipi sitokinler allerjik inflamasyonu başlatırken, IFN- $\gamma$  ise bu etkiyi güçlü bir şekilde antagonize eder. Bu iki grup dışında düzenleyici rol oynayan IL-10 ve tümör büyüme (growth) faktörü (TGF)- $\beta$  gibi sitokinleri salgılayan T-hücre alt grupları da vardır. Regülatuar hücre adı verilen bu hücreler hem Th1 hem de Th2 tipi yanıtı baskılamaktadır.

Atopik hastalıklar ve astımda olduğu gibi intrauterin yaşam da fetal-allograft rejeksiyonunu engellemek için Th2 tipi immün yanıtın baskınlığı ile karakterizedir. Doğumda plasental ünitenin ayrılması ile Th2 tipi immün yanıtın baskın olduğu yenidoğan döneminde atopi gelişimini belirleyen faktörler arasında genetik predispozisyon, allerjenlere anne karnında maruz kalış, annenin atopik bünyesi, tütün dumanına pasif maruz kalış gibi çeşitli faktörler yer almaktadır. Doğum sonrası Th1 ve Th2 dengesini etkileyen faktörler arasında ise infeksiyonların önemli bir yeri vardır.

#### HİJYEN HİPOTEZİ

Astım hastalığının prevalansındaki artışta açıklayan hipotezler içinde en dikkat çeken hijyen hipotezi olmuştur. Bu hipoteze göre endüstrileşmiş ülkelerde iyileşen hijyenik koşullar, aşılarda ve antibiyotiklerin yaygın kullanımı, normalde immün sistemi uyarıcı ve aynı zamanda astım hastalığını da hafifleten infeksiyon hastalıklarının görülme sıklığının azalmasına yol açmaktadır. Bu teoriyi destekleyen birçok epidemiyolojik çalışmada, ailedeki birey sayısı arttıkça astım gelişme riskinin azaldığı, ayrıca yuvaya başlama yaşının erken oluşunun da benzer şekilde infeksiyon ajanları ile karşılaşmayı arttırarak astım hastalığı gelişimine karşı koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır<sup>[4]</sup>. İnfeksiyon ajanlarının allerjik hastalıklara yakalanma riskini azalttığını gösteren bir destek de Avrupa'da çiftlikte yaşayan, erken yaşta inek sütü içen bebeklerde ileri yaşlarda allerjik hastalık riskinin anlamlı azaldığını gösteren çalışmalardan gelmiştir<sup>[5]</sup>. Birçok araştırmacı bu durumu erken yaşta bakteriyel endotoksinlerle temasın atopik hastalıklara karşı koruyucu etki gösterdiği yönünde yorumlamaktadır. Endotoksinler gram-negatif bakterilerin hücre duvarının dış yapısını oluşturan lipopolisakkaridlerdir. Bu yapılara ve genel olarak hücre içi

bakterilere karşı verilen immün yanıt allerjik hastalıklara karşı koruyucu olan Th1 tipindedir.

### MİKOBAKTERİLER

Dünyada tek başına en fazla ölüme neden olan bir mikroorganizma olan *Mycobacterium tuberculosis*'in toplam 1.7 milyar kişiyi infekte ettiği tahmin edilmektedir. İnfekte kişilerin büyük çoğunluğu geri kalmış ülkelerde yaşamaktadır. Mikobakteriler normalde insan florasında bulunmamakla birlikte, toprakta ve suda 80'i aşkın türü mevcuttur. Birçok bakteri ve viral ajan gibi mikobakteriler de güçlü bir Th1 tipi immün yanıt uyarıcısıdır<sup>[6]</sup>.

Mikobakterilerin lipoproteinleri makrofajlardaki "toll-like" reseptörlere (TLR) bağlanarak, IL-12 yapımına neden olmaktadır. Salınan IL-12, T-hücre ve doğal öldürücü hücreleri uyarak IFN- $\gamma$  yapımına yol açmaktadır. IFN- $\gamma$  da makrofajları uyarak IL-12 yapımının artışına ve bu hücre içi mikroorganizmanın yok edilmesine yardımcı olmaktadır. Makrofaj ve nötrofillerden kaynaklanan IL-12 Th1 tipi T-hücrelerin gelişimi ve farklılaşmasından sorumlu en önemli sitokindir.

### Mikobakteri ve Atopi İlişisini Araştıran Deneysel Çalışmalar

Mikobakterilerin Th2 tipi immün yanıtı baskılayıcı özelliğinden tedavide yararlanmak amacı ile "Bacille Calmette Guerin (BCG)" veya *Mycobacterium vaccae*'nin kullanıldığı hayvan deneylerinin ilkinde ısı ile öldürülmüş *M. vaccae*'nin subkütan yolla uygulanımı IgE yapımını baskılamış ve splenik hücrelerden IL-5 yapımını engellemiştir<sup>[7]</sup>. Öte yandan başka bir fare deneyinde Erb ve arkadaşları BCG'nin intranazal kullanımının pulmoner eozinofiliyi ve ovalbumine (OVA) karşı IL-5 yapımını bloke ettiğini saptamışlardır<sup>[8]</sup>. Herz ve arkadaşları ise 1998 yılında yaptıkları fare deneyinde BCG'nin intravenöz (IV) olarak uygulandığında IFN- $\gamma$ 'yı arttırdığını ve IL-4, IL-5, IgE/IgG1 oranını, hava yolu eozinofilisini azalttığını göstermişlerdir<sup>[9]</sup>. OVA'ya karşı allerjinin engellenmesi amacıyla yapılan bu deneylerde koruyucu amaçla kullanılan BCG, OVA duyarlanmasından ya önce ya da duyarlanma sırasında uygulanmıştır. Tüm bu çalışmalardan BCG'nin dozu ve uygulanım yolunun da önem taşıdığı, intranazal kullanımın diğerlerine üstün olduğu anlaşılmaktadır.

### BCG Aşısının Atopik Yanıtta Etkisi

Erken yaşta BCG ile aşılanmanın allerjik hastalıklara karşı koruyucu olabileceği görüşünü ileri süren ilk epidemiyolojik çalışma Shirakawa ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir<sup>[10]</sup>. Bu çalışmada 867 okul çağı Japon çocuğunda pozitif pürifiye protein derivesi (PPD) deri yanıtı olanların, negatif olanlara göre allerjik hastalığa yakalanma olasılığının daha az olup, ayrıca serum total ve spesifik IgE düzeyinin ve Th2 tipi sitokinlerin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar bu çalışmanın sonunda gelişmiş ülkelerde giderek artan allerjik hastalık prevalansından tüberküloz hastalığındaki azalışın sorumlu olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Guinea-Bissau'da yapılan başka bir çalışmada 3-14 yaşları arasındaki 400 çocuk, doğumda BCG yapılmış olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılmış ve allerji deri testi sonuçları değerlendirilmiştir<sup>[11]</sup>. BCG yaptırmış olan grupta allerji deri testi pozitifliği %21 iken, olmayanlarda %40 olarak saptanmıştır. Ayrıca başka bir çalışmadan çıkan ilginç bir sonuç da aşımın uygulanma zamanı ile ilgili olmuştur: BCG aşısının hayatın ne kadar erken döneminde uygulanırsa atopiyi o kadar çok engellediği saptanmıştır. Aşımın hayatın ilk bir haftası içinde uygulandığı çocuklarda üç allerjenden birine karşı pozitif deri reaksiyonu verme olasılığı %5'ten az iken, birinci aydan sonra uygulandığında bu oran %10, 183. günden sonra ise %15 olarak tespit edilmiştir<sup>[12]</sup>.

İskandinav ülkelerinde yapılan çalışmalar ise bu bulguları desteklememiştir. Bu ülkelerde yapılan çalışmalarda hayatın ilk yılında uygulanan BCG aşısı ile atopi gelişimi arasında ters ilişki, ne anket çalışmasında ne de allerji deri testi ve serumda spesifik IgE yanıtının belirlendiği çalışmalarda saptanmamıştır<sup>[13,14]</sup>. Benzer olarak ülkemizden Yılmaz ve arkadaşlarının 538 atopik, 198 atopik olmayan çocukta yaptıkları çalışmada PPD deri yanıtı ile atopi varlığı arasında korelasyon saptanmamış, ayrıca serum IgE düzeyi ile PPD endürasyon yanıtı arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır<sup>[15]</sup>.

BCG aşısının atopik hastalıklardan koruyucu etkisinin İskandinav ülkeleri ile Japonya ve Afrika'daki ülkeler arasında uyumsuz sonuçlar vermesi genetik faktörler, kullanılan BCG'nin

yapılma zamanı, dozu ve aşı süşunun immünojenitesi ile açıklanabilir.

### **Mikobakteri İnfeksiyonlarının Atopik Yanıtta Etkisi**

Öte yandan mikobakteri infeksiyonlarından özellikle *M. tuberculosis*'in allerjik hastalıkları önleyebildiğine dair veriler mevcuttur. Başta Avrupa ülkeleri olmak üzere Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Kanada, Avustralya ve Yeni Zelanda'yı da içeren 23 ülkeden 235.477 çocuğu kapsayan bir epidemiyolojik analizde bu ülkelerin Dünya Sağlık Örgütü'ne bildirdiği tüberküloz hastalığı bildirim hızı ile astım, allerjik rinokonjunktivit ve atopik egzama semptomları prevalansı karşılaştırılmıştır<sup>[16]</sup>. Bu ülkelerdeki 85 merkezden gelen veriler tüberküloz bildirim hızı ile yaşam boyu hışıltı ve astım prevalansı arasında ters bir ilişki olduğunu, bu verilere göre tüberküloz bildirim hızında 25/100.000'lik bir artışın, hışıltı epizodlarında %4.7 azalmaya yol açtığını ortaya çıkarmıştır. Yine bu çalışmada son 12 aydaki allerjik rinokonjunktivit semptomları da tüberküloz hastalığı bildirim hızı ile ters korelasyon göstermiştir. Bu sonuç *M. tuberculosis*'e doğal yollardan maruz kalışın atopi prevalansını düşürebileceğini düşündürmektedir. Öte yandan, toprakta ve suda bol miktarda bulunan tüberküloz-dışı mikobakterilerin de aynı koruyucu etkiyi yapıp yapamayacağı konusunda henüz bir kanıt mevcut değildir.

### **Mikobakteri Ürünlerinin Atopik Hastalıkların Tedavisinde Kullanımı**

Bu konuda çocuklarda ilk çalışmayı Arkwright ve arkadaşları atopik dermatitli çocuklarda çift-kör plasebo-kontrollü olarak yapmışlardır<sup>[17]</sup>. Bu çalışmada tek doz intradermal uygulanan *M. vaccae* (SRL 172)'nin atopik dermatit bulgularını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir.

Bu konuda deneysel yapılan bir çalışmada allerjik rinit modeli geliştirilen farede intranasal yoldan uygulanan PPD'nin bu hastalığın başlangıcını engellediği ancak hastalığın alevlenmesini etkilemediği saptanmıştır<sup>[18]</sup>.

### **Marmara Üniversitesi Pediatrik Allerji/İmmünoloji Bilim Dalı'nın Deneyimleri**

1990'lı yıllarda bilim dalımızın kurucu hocası Prof. Dr. Müjdat Başaran'ın ülkemizde allerjik hastalıkların prevalansının, gelişmiş ül-

kelere göre daha düşük, hastalık derecesinin daha hafif olmasını, yenidoğan döneminde rutin uygulanan BCG aşılmasına bağlı olabileceğini ileri sürmesi üzerine bu hipotezi test etmek üzere ilk hayvan deneyimiz planlandı. Bu deneyde yenidoğan döneminde uygulanan BCG aşısının serum IgE yapımı üzerine etkisini araştırmak üzere Balb/c fareler beş gruba ayrıldı<sup>[19]</sup>. İlk gruba canlı, ikinci gruba ölü BCG, üçüncü gruba BCG dilüenti, dördüncü gruba ise serum fizyolojik ile aşılama uygulandı. Beşinci gruptaki farelere hiçbir girişim yapılmadı. Aşılamayı takiben son grup hariç diğerleri dördüncü ve altıncı haftalarda IP olarak OVA ile duyarlaştırıldı. Tüm farelerde serum IgE düzeyi sekizinci haftada ölçüldüğünde ikinci gruptaki farelerin IgE düzeyinin son gruptan farksız olduğu belirlenip, ısı ile öldürülmüş BCG aşısının OVA ile duyarlılaşmış farede serum IgE yanıtını baskıladığı sonucuna varıldı.

Patojenik olmayan çevresel mikobakterilerden *M. vaccae*'nin BCG'ye göre daha üstün bir Th1 uyarıcı olduğunu göz önüne alarak planladığımız diğer bir fare deneyimizde Balb/c fareler hayatın ilk günü ya sadece ölü *Mycobacterium bovis*, ya da *M. bovis* + *M. vaccae* ile aşılandılar<sup>[20]</sup>. Sekizinci haftada kontrol grubu dışındaki fareler OVA ile yedi kez IP duyarlaştırıldılar. Bu duyarlaşmadan 30 gün sonra aerosol OVA ile provokasyon yapıp, 48 saat sonra kan toplandı. Bu çalışmanın sonunda, Balb/c farelerde yenidoğan döneminde hem ölü *M. bovis* hem de *M. bovis* + *M. vaccae* ile aşılanmanın serum IgE değerini anlamlı azalttığı ancak son aşılanmanın bu değeri kontrol değerlerinin bile altına indirdiği saptandı.

Mikobakteri ürünlerinin serum IgE yanıtı üzerine etkisinin belirlenmesinin ardından, kronik astımdaki kalıcı değişiklikler üzerine etkisini araştırmak amacı ile öncelikle Balb/c farede kronik astım modeli geliştirildi<sup>[21]</sup>. Bu modelde Blyth ve arkadaşlarının sensitizasyon protokolü uygulanarak astımda hava yollarında beklenen yeniden yapılanma değişikliklerinin varlığı histopatolojik olarak tespit edildi. Bu modelin başarılı olmasından sonra, yenidoğan döneminde *M. vaccae* aşılmasının Balb/c farelerde kronik astımda akciğerlerde yeniden yapılanma üzerine etkisini araştırmak üzere denekler üç gruba ayrıldı<sup>[22]</sup>. *M. vaccae* grubundaki fareler 3, 14 ve 42. günlerde bu ajanla,

diğer gruptakiler serum fizyolojik (SF) ile aşılandı. Kronik astım ve *M. vaccae* grubundaki farelere daha sonra kronik astım geliştirme protokolü, kontrol grubuna ise yine SF uygulandı. İntratrakeal (IT) provokasyonun ardından çıkarılan akciğerler küçük, orta ve büyük hava yolları kesitlerinde mikroskoba adapte edilen "image analyzer software" ile goblet hücre hiperplazisi, bazal membran kalınlığı, epitel kalınlığı ve düz kas hipertrofisi açısından histopatolojik olarak değerlendirildi. Bu çalışmanın verilerine dayanarak Balb/c farelerde duyarlılaşma öncesi uygulanan *M. vaccae* aşılmasının astıma bağlı kronik değişiklikleri engelleyebildiği sonucuna varıldı.

Bu çalışmadan sonraki deneyimizde *M. vaccae* aşılmasının kronik astım modeli geliştirilmeden önce değil de, bu model geliştirildikten sonra hava yollarındaki değişiklikler üzerine etkisinin araştırılması planlandı. Bu deneyde, *M. vaccae* hem IT hem de subkütan yoldan uygulanarak her iki yolun etkinliğinin de kıyaslanması hedeflenmiştir<sup>[23]</sup>. Deneyin sonunda kronik astım modeli geliştirilen Balb/c farelerde hem IT hem de subkütan yoldan uygulanan *M. vaccae*'nin akciğerlerde histopatolojik değişiklikleri anlamlı derecede azalttığı, IT yoluna daha da etkin olduğu sonucuna varılmıştır.

*M. vaccae*'nin gebe anneye uygulanması yavrularda atopik yanıtı nasıl etkiler sorusundan yola çıkarak planladığımız bir çalışmamızda, ikinci trimestırda gebe fareye uygulanan *M. vaccae*'nin annede düşüğe yol açmadan, bebeklerin dalak splenositlerinde IL-5 düzeyini azalttığı gösterilmiştir<sup>[24]</sup>.

Bölümümüzde çocuklarda mikobakteri ürünleri kullanılarak yapılan deneylerin ilkinde altı atopik ve beş kontrol çocukta BCG aşılması sonrası atopik çocukların periferik kan mononükleer hücreleri (PKMNH) kültür üst sıvılarında IgE salınımının hem spontan hem de uyarımlarla anlamlı derecede azaltıldığı saptanmıştır<sup>[25]</sup>.

Diğer bir çalışmamızda ise amacımız BCG aşısının atopik çocuklarda yerleşik allerjik yanıt üzerine etkisini araştırmaktı. Bu çalışmaya Marmara Üniversitesi Pediatrik Allerji polikliniğinden izlenen serum IgE düzeyi yüksek, ev tozu allerjisi tespit edilmiş, PPD deri yanıtı negatif dokuz çocuk dahil edilmiştir<sup>[26]</sup>. BCG aşısı uygulanan bu çocukların aşı öncesi ve sonra-

sı periferik kan mononükleer hücreleri ayrılarak, RT-PCR yöntemi ile PPD, Der p II, PHA uyarımlarına karşı IFN- $\gamma$  ve IL-5 mRNA düzeyi ölçülmüştür. Bu çalışmanın sonucunda BCG aşılması sonrası atopik çocukların PKMNH'lerinde aşı öncesi tespit edilemeyen IFN- $\gamma$  yapımı indüklenmiş, IL-5 düzeyi ise aşılama sonrası azalma eğilimi göstermiş ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Aşılama sonrası tüm atopik çocukların uygun PPD yanıtı geliştirmeleri bu çocukların gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonlarında sorun olmadığını göstermiştir.

### SONUÇ

Başta genetik ve çevresel faktörler olmak üzere yaşam tarzı, hayatın erken döneminde geçirilen infeksiyonlar allerjik hastalıkların gelişimi üzerine önemli rol oynamaktadır. Tüberküloz insidansı ile allerjik hastalık prevalansının birbirini ters yönde etkilediğine ilişkin indirekt bulgular mevcuttur. Ayrıca bu infeksiyonun immün yanıtı Th1 fenotipi yönüne çevirerek allerjik inflamasyon bulgularını hafiflettiği bilinmektedir. Öte yandan BCG aşısının erken dönemde uygulanmasının allerjik hastalık gelişimi üzerine koruyucu etki yapmayacağı kesin değildir. Bugünkü veriler genellikle retrospektif analizlere dayanmaktadır, hasta sayısı azdır, BCG aşısı ve dozu standardize değildir. Dolayısı ile çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü standardize aşı ile yapılacak çalışmalara gereksinim olduğu açıktır. Eğer mikobakteri ürünleri ile allerjik hastalıkların önlenebileceği ya da şiddetinin azalabileceği doğrulanırsa bu her geçen yıl artan allerjik hastalıkları etkileyecek basit ve ucuz bir yöntem olarak kullanılabilir.

### KAYNAKLAR

1. Cookson W. The alliance of genes and environment in asthma and allergy. Nature 1999;402(Suppl B):5-10.
2. Mossman TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. Immunology Today 1996;3:138-46.
3. Mossman TR, Coffman RL. Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. Annu Rev Immunol 1989;7:145-73.
4. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. Br Med J 1989;259:1259-60.
5. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U ve ark. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school aged children. N Engl J Med 2002;347:869-77.

6. Schluger NW, Rom WN. The host immune response to tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:679-91.
7. Wang EC, Rook GAW. Inhibition of established allergic response to ovalbumin in Balb/c mice by killed *Mycobacterium vaccae*. *Immunology* 1998;93:307-13.
8. Erb KJ, Holloway JW, Sobeck A. Infection of mice with BCG suppresses allergen-induced airway eosinophilia. *J Exp Med* 1998;4:561-9.
9. Herz U, Gerhold K, Grüber C, Braun A. BCG infection suppresses allergic sensitization and development of increased airway reactivity in an animal model. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:867-74.
10. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997;275:77-9.
11. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996;347:1792-6.
12. Aaby P, Shaheen SO, Heyes CB. Early BCG vaccination and reduction in atopy in Guinea-Bissau. *Clin Exp Allergy* 2000;30:644-50.
13. Strannegard IL, Larsson LO, Wennergren G. Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. *Allergy* 1998;53:249-54.
14. Alm J, Lilja G, Pershagen G. Early BCG vaccination and development of atopy. *Lancet* 1997;350:400-3.
15. Yılmaz M, Bingöl G, Altıntaş D, Kendirli SG. Correlation between atopic diseases and tuberculin responses. *Allergy* 2000;55:664-7.
16. von Mutius E, Pearce N, Beasley R, Cheng S. International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and eczema. *Thorax* 2000;55:449-53.
17. Arkwright PD, David T. Intradermal administration of a killed *M. vaccae* suspension is associated with improvement in atopic dermatitis in children with moderate-to severe disease. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:531-4.
18. Hattori H, Okano M, Yamamoto T, Yoshio Y. Intranasal application of PPD suppresses the initiation but not the exacerbation of allergic rhinitis in mice. *Clin Exp Allergy* 2002;32:951-9.
19. Bakır M, Tükenmez F, Bahçeciler NN ve ark. Heat-killed *Mycobacterium bovis-bacillus Calmette Guerin* suppressed total serum IgE response in ovalbumin sensitized newborn mice. *J Asthma* 2000;37:329-34.
20. Tükenmez F, Bahçeciler NN, Barlan IB, Basaran MM. Effect of pre-immunization by killed *M. bovis* and *vaccae* on IgE response in ovalbumin sensitized newborn mice. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:107-11.
21. Akkoç T, Tolunay S, Barlan IB, Başaran M. Airway remodeling and serum IgE levels in a murine model of asthma. *J Asthma* 2001;38:585-91.
22. Özdemir C, Akkoç T, Bahçeciler NN ve ark. Impact of *M. vaccae* immunization on lung histopathology in a murine model of asthma. *Clin Exp Allergy* 2003;33:266-70.
23. Yazı D, Akkoç T, Yeşil Ö ve ark. The effect of intratracheal or subcutaneous administration of *M. vaccae* on lung histopathology in an already established murine model of chronic asthma. III. Balkan Congress of Allergy and Clinical Immunology. Özet Kitabı, sayfa 33.
24. Akkoç T, Özdemir C, Bahçeciler NN ve ark. *M. vaccae* immunization to atopic pregnant Balb/c mice upregulates IFN-gamma secretion in offsprings. (değerlendirmede)
25. Barlan IB, Tükenmez F, Bahçeciler NN, Başaran MM. The impact of in vivo BCG administration on in vitro IgE secretion in atopic children. *J Asthma* 2002;39:239-46.
26. Özer A, Tükenmez F, Biricik A ve ark. Effect of BCG vaccination on cytokine mRNA expression in atopic children with asthma. *Immunology Lett* 2003;86:29-35.