

Mikobakteriler ve Allerjik Hastalıklar

A.B. DURSUN*, D. MUNGAN*

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı, ANKARA

Son zamanlarda gelişmiş ülkelerde atopik hastalık prevalansı giderek artmaktadır. Bu artışın kesin nedeni belli değildir. Hayat standartlarının artması ve immunizasyon programlarına bağlı olarak bakteriyel ve viral infeksiyonlardaki azalmanın atopik hastalık prevalansındaki artışa katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir. Tip 1 immün yanıtı uyardığı bilinen mikobakterilerin atopi ile ilişkisi dikkat çeken bir ko-

nu olmuştur. Ancak, patojenik veya saprofitik mikobakterilerin allerjik hastalıklardan koruduğuna ilişkin veriler halen çelişkilidir. Bu yazının amacı mikobakterilerin allerjik hastalıkları etkileyip etkilemediğine dair son gelişmeleri değerlendirmektir.

Anahtar Kelimeler: Mikobakteri, Allerji, BCG.

Mycobacteria and Allergic Diseases

In recent decades, the prevalence of atopic diseases has risen in developed countries. The reason for this increase is not clear. It has been hypothesized that a reduction in bacterial and viral infections as the result of improved living standards and immunization programs may contribute to the increase in the prevalence of atopic diseases. The correlation between atopy and Mycobacterium known as a potent Th1 immune res-

ponse stimulator is an interesting issue. However, the link between exposure to pathogenic or saprophytic Mycobacterium and protection from allergic diseases is still controversial. Purpose of this review is to summarize and evaluate recent progress with Mycobacterium whether it affects allergic diseases.

Key Words: Mycobacterium, Allergy, BCG.

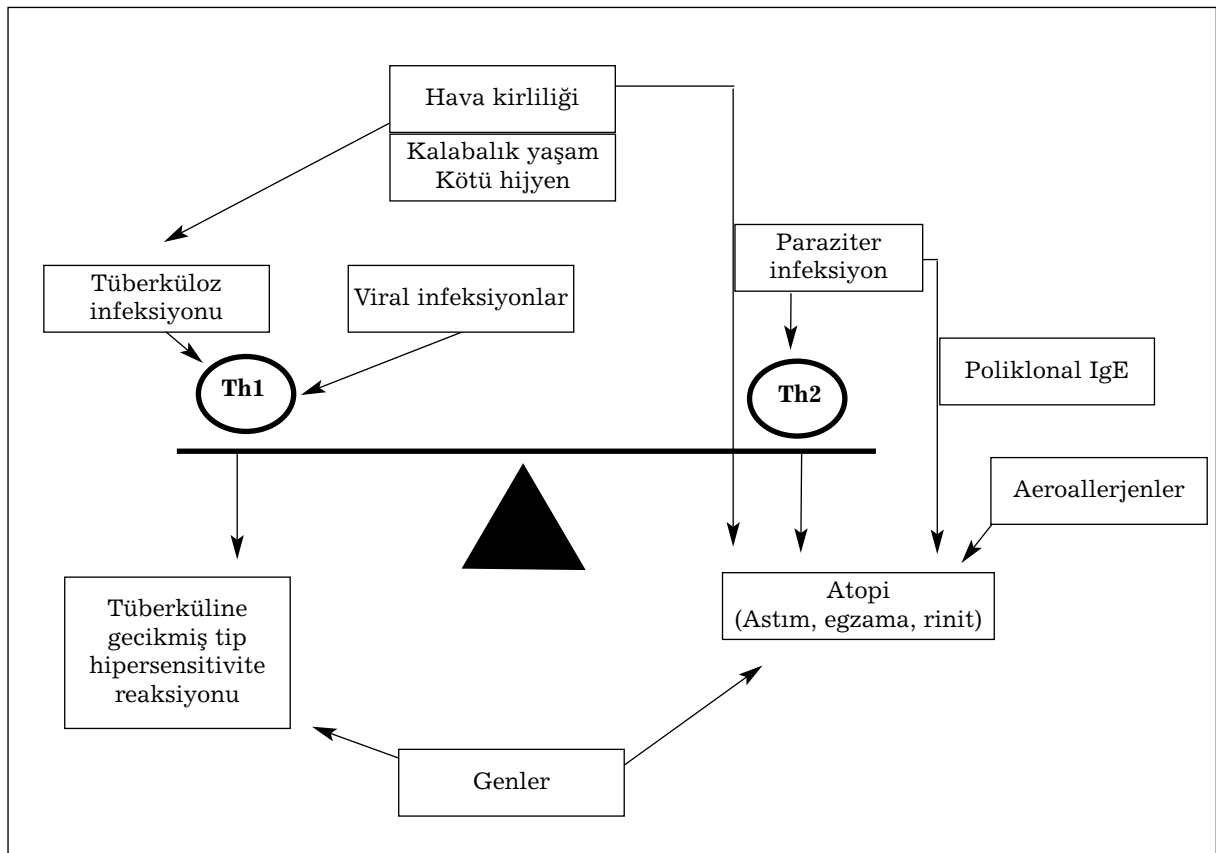
Yazışma Adresi: Dr. D. MUNGAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı, ANKARA
e-posta: mungan@medicine.ankara.edu.tr

Son yıllarda gelişmiş ülkelerde allerjik hastalıkların prevalansında giderek artış olduğu dikkat çekmektedir. Bu artışın nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte, batı tipi yaşam tarzı, küçük aile yapısı, allerjen maruziyetinin artması, yaşam standartlarında düzelme, sigara dumanına-hava kirliliğine-egzoz gazlarına maruziyet, çocukluk çağı infeksiyonlarının azalması ve buna paralel olarak immünizasyon programlarındaki değişikliklerin neden olduğu kabul görmektedir^[1-4]. Atopik hastalıklardaki bu artış, daha temiz bir çevrede yaşamaya ve çocukluk çağında daha az infeksiyon geçirmeye bağlı olarak allerjik hastalıkların arttığını ileri süren hijyen hipotezine dikkat çekmektedir. İnfeksiyonlarla atopi sıklığı arasındaki ilişkiye temel oluşturan ilk epidemiyolojik verileri, kalabalık ailelerde yaşayan ve kreşlere erken dönemde başlayan çocuklarda allerjik hastalık görülme oranının daha düşük olduğunun saptanması oluşturmuştur. Bunları izleyen yıllarda yapılan birçok araştırma çiftlik yaşamının atopiye karşı koruyucu olduğunu orta-

ya koymuştur. Tüm bu epidemiyolojik bulgular infeksiyonlara yaşamın erken döneminde maruz kalma sonucunda mikrobik uyarıların T-helper 1/T-helper 2 (Th1/Th2) dengesini etkileyerek immün yanıtı Th1 yönüne çevirdikleri ve bu yolla atopi gelişimini engelledikleri görüşünü desteklemiştir (Şekil 1).

Organizmaya alınan allerjenin “antijen sunan hücre” ile karşılaşmasıyla immün yanıt başlamaktadır. Antijen, antijen sunan hücre içinde lizozomal enzimler ile küçük peptid yapılara dönüştürüldükten sonra bölgesel lenf bezlerinde T-lenfositlere sunulmaktadır. Antijen sunumu antijen sunan hücre ile CD4+ T-helper hücrelerin karşılıklı olarak bir etkileşime girmeleri ile gerçekleşmektedir. Bu etkileşimin hücre içi sinyal mekanizmalarını uyarması için ayrıca aksesuar moleküllerin de devreye girmesi gerekmektedir. Bu aşamada sunulan antijenin niteliğine, ortamdaki sitokinlere ve kişinin genetik yapısına bağlı olarak Th0 hücreler farklı sitokin grubu sentezleyen T-hücrelerine dönüşmektedirler. Bunlardan bi-

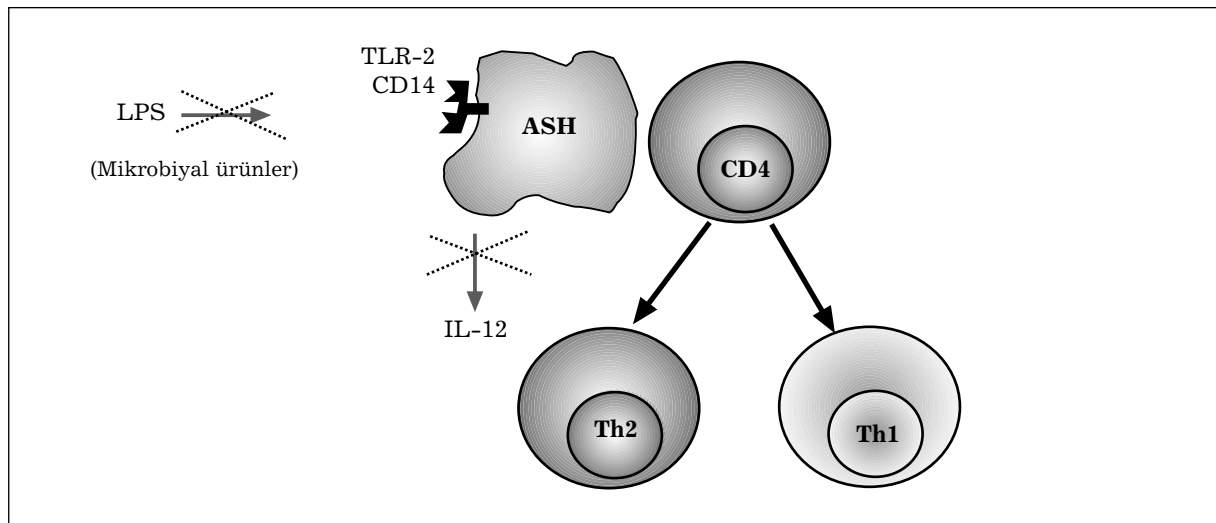


Şekil 1. Th1/Th2 dengesini etkileyen parametreler.

ri Th1-lenfositler olup, interlökin 2 (IL-2), tümör nekroz faktör (TNF)- α ve interferon (IFN)- γ sentezler ve başlıca tüberküloz, lepra gibi granümatöz hastalıklardaki gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonundan sorumludurlar. Th2 dönüşümü geçiren hücrelerden ise IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, granülosit makrofaj-koloni stimulan faktör (GM-CSF) salınır. Bu sitokinlerden IL-4 ve IL-13 B-hücrelerinden allerjen spesifik immünglobulin E (IgE) sentezini düzenlerken, IL-5 allerjik inflamasyonun en karakteristik hücresi olan eozinofillerin yaşamını, olgunlaşmalarını ve aktivasyonlarını artırır. IL-13'ün ise mukozal inflamasyonu, epitel hasarını, eozinofil toplanmasını, bronşiyal hiperreaktiviteyi ve düz kas hipertrofisini başlatmak gibi etkileri vardır. Th2 sitokinler allerjik inflamasyonu başlatırken, Th1 hücrelerinden salınan IFN- γ ise bu etkiyi güçlü bir şekilde antagonize eder. Bu iki grup dışında, IL-10 ve tümör büyüme (growth) faktörü (TGF)- β gibi sitokinleri salgılayan regülatuar T-hücreleri ise hem Th1 hem Th2 yanıtını baskırlar. Gebelik süreci fetal allograft rejeksiyonunu önlemek için Th2 yanıtın baskınlığı ile karakterizedir. Bu nedenle hayatın erken döneminde Th2 yanıtının egemen olduğu öne sürülmektedir. Doğumda plasental ünitenin ayrılması ile Th2 baskın dönemdeki yenidoğanda atopi gelişimini belirleyen faktörler arasında genetik predispozisyon, allerjenlere anne karnında maruz kalış, annenin atopik bünyesi, tütün dumanına pasif maruz kalış gibi faktörler yer almaktadır.

Doğum sonrası Th1/Th2 dengesini etkileyen faktörler arasında infeksiyonların da önemli bir yeri vardır^[5]. Yapılan çok sayıda çalışmada yaşamın erken dönemlerinde nispeten daha temiz çevre, temiz yiyecek ve antibiyotiklerin kullanımı nedeniyle infeksiyon hastalıkları ve mikrobik ürünlerle daha az karşılaşma sonucu immün sistem üzerinde Th1 etkinliğinin azalmasına ve gelişmekte olan immün sistemin Th2 yönünde farklılaşmasına yol açtığı görüşünü desteklemektedir (Şekil 2)^[6]. Herpes simpleks virüs, *Toxoplasma gondii*, *Helicobacter pylori* ve A hepatiti gibi zayıf hijyen göstergesi infeksiyonlara maruziyetin daha düşük astım, allerjik rinit ve allerjik sensitizasyonla ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Ayrıca, kırsal kesimde yaşayan çocuklarda yataklarındaki endotoksin seviyesi ile atopik hastalık insidansı arasında ters ilişki olduğu bildirilmiştir. Benzer olarak, *Mycobacterium tuberculosis* infeksiyonu, çevresel atipik mikobakteri maruziyeti veya BCG aşısının Th1 hücrelerinden IFN- γ üretimini artırarak Th2 cevabının inhibisyonu ile atopiden koruduğu ileri sürülmektedir^[4,7-11].

Mikobakteriler toprakta ve suda yaygın olarak bulunurlar. Seksenden fazla türü mevcuttur. Floramızda ise normalde bulunmazlar. Mikobakterilerin lipoproteinleri makrofajdaki "toll-like" reseptörlere (özellikle TLR-2) bağlanıp, IL-12 yapımına neden olur. Th1 immün yanıt artışı ile IFN- γ ve TNF- α gibi Th2 sitokin yanıtını baskılayan sitokinler salınır^[5].



Şekil 2. Mikrobik ürünlerle daha az karşılaşma immün sistem üzerinde Th1 etkinliğinin azalmasına ve gelişmekte olan immün sistemin Th2 yönünde farklılaşmasına yol açar.

Mikobakterilere maruz kalmanın allerjik hastalıklara karşı koruyucu olabileceği görüşünü Japonya'dan yapılan bir epidemiyolojik çalışma desteklemektedir. Altı ve 12 yaşlarında BCG öncesi rutin tüberkülin deri testi uygulanan 867 çocuk üzerinde yapılan bu çalışmada, tüberküloz ve azalmış atopi riski arasında ilişki gösterilmiştir. Oniki yaşında tüberkülin yanıtı ile aynı yaşta total ve allerjen spesifik immünglobulin E (IgE) düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Elde edilen bu sonuçlar tüberküloz ya da çevresel mikobakteri ile önceden infekte olmanın atopi gelişmesine karşı koruyucu olabileceği şeklinde yorumlanmıştır^[4]. Afrika'da yapılan bir diğer çalışmada yaşları 3-14 arasında olan 400 çocuk BCG yapılanlar ve yapılmayanlar olarak iki gruba ayrılarak aeroallerjenlere cilt testi sonuçları ile karşılaştırılmıştır. BCG yapılan grupta cilt testi pozitifliği %21, olmayanlarda %40 olarak saptanmıştır. BCG aşısının yapılma döneminin de allerji gelişimine etkisi olduğu sonucuna varmışlardır. Aşı ne kadar erken yapılırsa atopiyi o kadar çok engellediği bulunmuştur. BCG aşısı hayatın ilk haftası içinde uygulandığında pozitif cilt testi oranı %5'ten az iken, birinci aydan sonra uygulandığında bu oranın %10, altıncı aydan sonra uygulandığında ise %15'e yükseldiğini tespit etmişlerdir^[5]. Danimarka'da yapılan 2000 kişiyi kapsayan bir çalışmada ise çocukluk çağında BCG yapılma yaşının allerji ve astım gelişimi ile ilgili olmadığı yönünde veriler elde edilmiştir^[12].

Bununla birlikte, son zamanlarda yapılan çalışmalarda tüberkülin cevabı ile allerjik hastalıklar ve total IgE düzeyleri arasında ilişki desteklenmemiştir. Gambia'da yaşayan 507 çocukta BCG skarları olan ve olmayanlar arasında lokal olarak yaygın görülen allerjenlere erken cilt testi cevabında ve total IgE düzeylerinde bir farklılık gösterilememiştir^[13]. Avustralya'da yapılan bir çalışmada da yenidoğan döneminde BCG ile aşılanan ve aşılanmayan çocuklarda 7 ve 14 yaşlarında allerjik sensitizasyon açısından belirgin fark görülemediği. Ancak bu çalışmada ailede allerji öyküsü olanlarda BCG aşılması ile astım prevalansının azalması ilişkili bulunmuştur^[14]. Ülkemizden yapılan çalışmalarda da bu sonuç desteklenmektedir. Yılmaz ve arkadaşları PPD deri yanıtı ile atopi arasında 538 atopik ve 198 nonatopik çocuğu içeren çalışmada korelasyon saptama-

yamamıştır. Aynı çalışmada pürifiye protein derivesi (PPD) endürasyon çapı ile serum IgE düzeyi arasında da anlamlı ilişki bulunamamıştır^[15]. Ülkemizden yapılan diğer bir çalışmada ise Nuhoglu ve arkadaşları astmatik çocuklarda tüberkülin cevabı ile atopi arasında ters ilişkiyi gösterememiştir^[16]. Kore'de 486 BCG aşıları çocukta yapılan çalışmada tüberkülin cevabı atopik ve nonatopik grupta farklılık göstermemiştir. Aynı çalışmada tüberkülin yanıtının hava yolu aşırı duyarlılığı üzerine de etkisi olmadığı gösterilmiştir^[17]. Hong Kong'da yaşayan ve çoğunda doğumdan hemen sonra BCG uygulanan 3110 çocukta da astım, allerjik semptom, atopi ve tüberkülin testi pozitifliği arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır^[18]. İsveç'te 6000 çocuğu kapsayan bir çalışmada atopik mikobakterilere cilt testi pozitifliğini allerjik çocuklarda allerjik olmayanlara göre beklenenin aksine daha yüksek bulmuşlardır^[19]. Ülkemizde de benzer şekilde Özmen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da BCG aşıları 106 allerjik ve 100 nonallerjik çocuk karşılaştırıldığında tüberkülin yanıtının allerjik çocuklarda daha kuvvetli olduğu bulunmuştur. Bu sonuç allerjik çocuklarda dermisin irritan ajanlara artmış reaksiyonuna ya da bir grup Th2 hücrelerden salınan TGF-β'nın süprese olmasına bağlı olarak Th1 cevabında kısıtlanma olmamasına bağlanmıştır^[20].

BCG aşısının yanı sıra mikobakteri infeksiyonlarının özellikle *M. tuberculosis*'in allerjik hastalıkları önleyebildiğine dair veriler mevcuttur. Başta Avrupa ülkeleri olmak üzere 23 ülkeden 235.477 çocuğu kapsayan epidemiyolojik bir analizde, bu ülkelerin Dünya Sağlık Örgütü'ne bildirdikleri tüberküloz hastalığı ile astım, allerjik rinokonjunktivit ve atopik dermatit prevalansı karşılaştırıldığında, ters bir ilişki görülmüştür. Tüberküloz bildirim hızında 25/100.000'lik bir artışın hışıltı epizodlarında %4.7 azalmaya yol açtığı bildirilmiştir. Son bir yıl içinde allerjik rinokonjunktivit semptomları da tüberküloz bildirim hızı ile ters korelasyon göstermiştir^[21]. Erişkin yaş grubunda yaptığımız bir çalışmada 66 aktif, 31 inaktif tüberkülozlu hasta allerji öyküsü açısından sorgulanmış, allerji cilt testleri uygulanmış, total ve spesifik IgE düzeylerine bakılmıştır. Aktif akciğer tüberkülozu olan olgularda atopi oranı (%15) inaktif tüberkülozlu olgulardan (%48.4) düşük bulunmuştur. Ancak atopi açısından ak-

tif tüberkülozlu olgular ile sağlıklı popülasyon (%25) arasında anlamlı fark saptanmamıştır^[22].

Pek çok hayvan çalışmasında mikobakterilerle tedavinin allerjik inflamasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir^[5]. Örneğin, BCG spesifik IgE oluşumunu, eozinofili ve bronş aşırı duyarlılık gelişimini IFN- γ üretimini arttırarak düşürebilir^[11]. Ülkemizden yapılan bir çalışmada da ısıyla öldürülmüş *Mycobacterium vaccae* ile aşılanan farelerde astmatik hava yolundaki kronik değişikliklerin önlenebileceği gösterilmiştir^[23]. Tüm çalışmalarda Th1 cevabını indükleyen mikobakteriyel infeksiyonlara maruziyet, immün yanıtın Th2'den Th1 yönüne kayarak allerji gelişimini önlediğini ileri sürmektedir. *M. vaccae* allerjik inflamasyon üzerindeki inhibitör etkisini IFN- γ 'dan bağımsız olarak yapması olayın sadece Th1-Th2 baskın yanıtın kaynaklanmadığının bir delilidir. Diğer bir nokta da gelişmiş ülkelerde tip 1 diyabet, multipl skleroz ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi Th1 aracılı otoimmün hastalıkların da artmış olmasıdır. Bundan başka, atopik hastalık sıklığının diyabet ve romatoid artritli hastalarda da artmış olması otoimmünite ve allerjiye karşı ortak bir infeksiyon aracılı koruyucu mekanizma olasılığını akla getirmektedir. Ayrıca, bazı otoimmün hastalıklar mikobakteri tedavisinden fayda görebilmektedir. Örneğin, nonobez diyabetik farelerde mikobakteri infeksiyonu ile diyabet önlenirken aynı zamanda deneysel allerjik ensefalomiyelit oluşumunun da önlediği gösterilmiştir. Bu koruyucu etki infekte olmamış hayvanlara CD4+ T-hücreleri ile transfer edilebilmektedir. Bu da mikobakterilerin antiinflamatuvar özellikleri gösterilen regülatör T-hücreleri üzerinden inflamatuvar yanıtı kontrol edip etmedikleri sorusunu akla getirmektedir^[6].

Özet olarak, başta genetik ve çevresel faktörler olmak üzere yaşam tarzı ve hayatın erken döneminde geçirilen infeksiyonlar allerjik hastalıkların gelişimi üzerine etkilidir. Tüberküloz insidansı ile allerjik hastalık prevalansının birbirini ters yönde etkilediğine dair veriler vardır. Ayrıca immün yanıtın Th1 yönüne çevrilmesi ile allerjik inflamasyon bulgularının azaldığı da bildirilmektedir. Ancak BCG aşısının erken dönemde uygulanmasının allerjik hastalık gelişimi üzerine koruyucu etki yapıp

yapmayacağı kesin değildir. BCG'nin koruyucu etkisinin araştırıldığı çalışmalarda uygulanan BCG dozunun standardize olmaması, çalışmaların retrospektif özellik taşıması ve randomize olmamaları sonuçları tartışmalı hale getirmektedir. Bu nedenle çok merkezli randomize standart aşularla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Eğer mikobakteriyel aşular ile allerjik hastalıkların önlenebileceği ya da şiddetinin azalabileceği doğrulanırsa, her geçen gün prevalansı artan allerjik hastalıkları etkileyebilecek basit ve ucuz bir yöntem olarak kullanılabilir^[5].

KAYNAKLAR

1. Burney PGJ, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth. *BMJ* 1990; 300:1306-10.
2. Cookson WOC, Moffatt MF. Asthma. An epidemic in the absence of infection? *Science* 1997;275:41-2.
3. Weizman M, Gortmaker SI, Sobol AM ve ark. Recent trends in the prevalence and severity of childhood asthma. *J Am Med Assoc* 1992;268:2673-7.
4. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorders. *Science* 1997;275:77-9.
5. Barlan I. Mikobakteriler ve allerji. *T Klin Allerji Astım Derg* 2003;5:105-9.
6. Walker C, Sawicka E, Rodi G. Immunotherapy with mycobacteria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:481-92.
7. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S ve ark. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma; epidemiologic study. *BMJ* 2000;320:412-7.
8. Matricardi PM, Rosmini F, Panetta V ve ark. Hay fever and asthma in relation to markers of infection in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:381-7.
9. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U ve ark. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002;347:869-77.
10. Matricardi PM, Yazdanbakhsh M. Mycobacteria and atopy, 6 years later: a fascinating, still unfinished business. *Clin Exp Allergy* 2003;33:77-20.
11. Herz U, Gerhold K, Fruber C ve ark. BCG injection suppress allergic sensitization and development of increased airway activity in animal model. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:867-74.
12. Bager P, Rostgaard K, Nielsen MM ve ark. Age at bacille Calmette-Guerin vaccination and risk of allergy and asthma. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1512-7.
13. Ota M, vander Sende MAB, Walraven G ve ark. Absence of association between delayed type hyper-

- sensitivity to tuberculin and atopy in children in the Gambia. *Clin Exp Allergy* 2003;33:731-6.
14. Marks GB, Ng K, Zhou J ve ark. The effect of neonatal vaccination on atopy and asthma at age 7 to 14 years: an historical cohort study in a community with a very low prevalence of tuberculosis infection and a high prevalence of atopic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:541-9.
 15. Yılmaz M, Bingöl G, Altıntaş D ve ark. Correlation between atopic diseases and tuberculin responses. *Allergy* 2000;55:664-7.
 16. Nuhoğlu Y, Nuhoğlu C, Özçay S. The association between delayed type hypersensitivity reaction, *Mycobacterium tuberculosis* and atopy in asthmatic children. *Allergol Immunopathol* 2003;31:14-7.
 17. Jang AS, Son MH. The association of airway hyper-responsiveness and tuberculin responses. *Allergy* 2002;57:341-5.
 18. Wong GWK, Hui DSC, Tam CM ve ark. Asthma, atopy and tuberculin responses in Chinese school children in Hong Kong. *Thorax* 2001;56:770-3.
 19. Strannegard IL, Larsson O, Wennergren G ve ark. Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. *Allergy* 1998;53:249-54.
 20. Özmen S, Tomaç N, Uysal A ve ark. Tuberculin responses in children with allergic diseases. *Allergy* 2002;57:1059-62.
 21. VonMutius E, Pearce N, Beasley R ve ark. International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and eczema. *Thorax* 2000;55:449-53.
 22. Mungan D, Sin AB, Çelik G ve ark. Atopic status of an adult population with active and inactive tuberculosis. *Allergy and Asthma Proc* 2001;22:87-91.
 23. Özdemir C, Akkoç T, Bahçeciler N ve ark. Impact of *Mycobacterium vaccae* immunization on lung histopathology in a murine model of chronic asthma. *Clin Exp Allergy* 2003;33:266-70.