

## Derleme

# Hijyen Hipotezi

D. ZEYREK\*

\* Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Allerji ve Solunum Bölümü, ŞANLIURFA

Hijyen hipotezi başlangıçta, gelişmiş Batı toplumlarında son birkaç dekada allerjinin prevalansındaki hızlı artışı açıklamak için formüle edilmiştir. Daha sonra bakteriyel ve viral infeksiyonların rolü, mikrobiyal ürünlere çevresel maruziyetin önemi ve doğal ve adaptif immüitenin altta yatan yanıtları üzerinde bunların etkilerini açıklayan birçok çalışma ile hipotez daha da gelişmiştir. Hijyen hipotezinin moleküler mekanizmaları üzerindeki yeni gelişmeler, allerjik inflamasyonun modülasyonunda Toll-like reseptör ligantlarının rolü ve konağın immün yanıtının gelişimini yönlendirmede bakteriyel ürünlerin önemine ışık

tutmuştur. Genetik analizler ise çevresel uyarılara immün sistemin yanıtının doğal genetik değişimler ve gen-çevre etkileşimleri tarafından kontrol edildiğini göstermiştir. Bu bulgular, organizma ve çevre arasındaki etkileşimin tek bir mekanizma ile düzenlenemeyeceğini göstermektedir. Bu yazıda, ileri sürülmesinin üzerinden geçen 19 yılda hijyen hipotezi ile ilgili gelişmeler tartışılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Atopik hastalıklar, Çevresel faktörler, Gen-çevre etkileşimi, Hijyen hipotezi, Immün deviasyon.

## Hygiene Hypothesis

The hygiene hypothesis was initially formulated to explain the steep increase in the prevalence of allergies in Western societies observed over the past few decades. This hypothesis has evolved in various ways exploring the role of overt viral and bacterial infections, the significance of environmental exposure to microbial compounds, and their effect on underlying responses of innate and adaptive immunity. Recent research on the molecular mechanisms of the hygiene

hypothesis highlights the role of Toll-like receptor ligands in modulating allergic inflammation and the importance of bacterial products in directing the development of the host's immune system. Genetic analysis, by contrast, clearly shows that the response threshold of the immune system to environmental stimuli is controlled by natural genetic variation and gene-environment interactions, suggesting that the complex interplay between the organism and the environment

**Yazışma Adresi:** Dr. D. ZEYREK

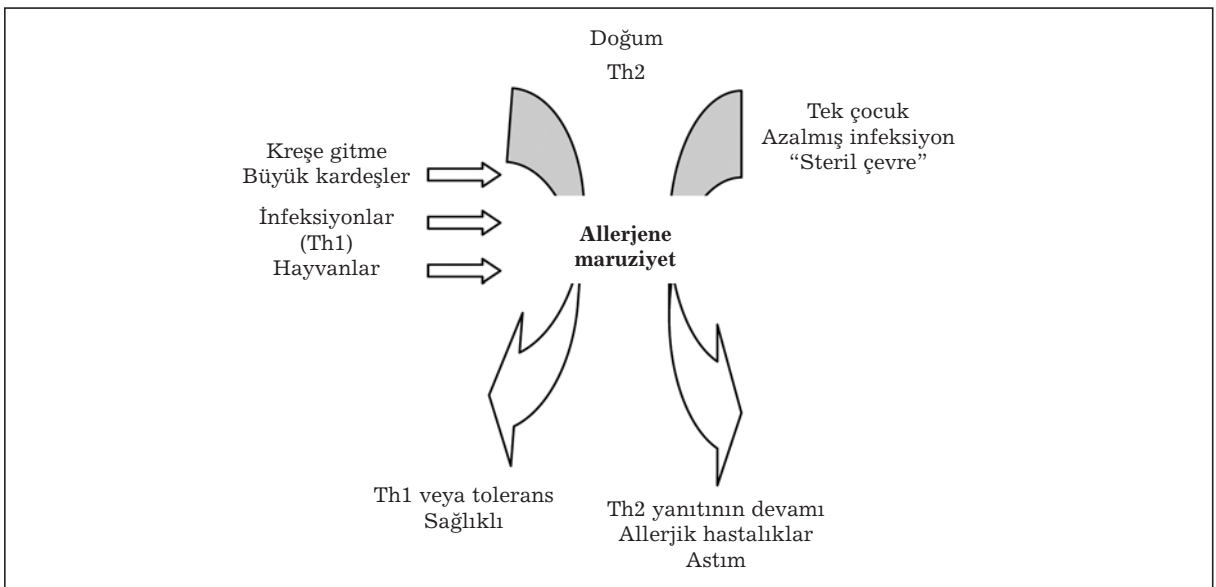
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Pediatrik Allerji ve Solunum Bölümü, 63100 ŞANLIURFA  
e-posta: dostzeyrek@yahoo.com

might not be regulated by a single mechanism. This review discusses information that has been gathered over the past 19 years to test the hygiene hypothesis.

**Key Words:** Atopic diseases, Environmental factors, Gene-environment interactions, Hijyen hypothesis, Immun deviation.

Astım ve allerjik hastalıkların prevalansı son birkaç dekada özellikle gelişmiş ülkelerde olmak üzere bütün dünyada artış göstermiştir<sup>[1]</sup>. Ayrıca, aynı ülke içinde kentsel bölgelerde kırsal bölgelere göre prevalans daha yüksek saptanmıştır<sup>[2]</sup>. Ülkemizde “International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)” anket formu ile yapılan çalışmalarda da gelişmiş bölgelerde astım prevalansı %14.7 ve allerjik rinit %17.3 gibi yüksek oranlarda bulunurken, sosyo-ekonomik olarak daha geri olan Şanlıurfa’da astım ve allerjik rinit prevalansı sırasıyla %1.9 ve %2.9 olarak saptanmıştır<sup>[3-5]</sup>. Astım ve atopik hastalıkların prevalansındaki bu hızlı artışın ve aynı ülke içindeki farklı prevalans değerlerinin genetik faktörlerle açıklanması mümkün görülmediği için epidemiyolojik faktörlerin bu gelişmede rol oynadığı düşünülmüştür. İlk olarak 1989 yılında Strachan’ın yaptığı epidemiyolojik çalışmada, aile büyüklüğü ve allerjik rinit gelişimi arasında ters ilişki olduğu saptanmış ve büyük kardeşlerle hijyenik olmayan temasın allerjik hastalıkların gelişimini engelleyebileceği ileri sürülerek, bu görüş “hijyen hipotezi” olarak for-

müle edilmiştir<sup>[6]</sup>. Daha sonraki yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar hijyen hipotezinin tek bir etkenle ilişkili olmadığını, kişisel hijyenin artışı, aşılama oranlarında artış, azalmış infeksiyon oranı, antibiyotik kullanımında artış ve beslenmede olan değişikliklerin de rolü olduğunu göstermiştir (Şekil 1). Hijyen hipotezinin epidemiyolojik gözlemlere dayanarak ileri sürülmesinden sonra immünolojik alanda önemli gelişmeler olmuş ve bu, astım ve allerjik hastalıkların gelişiminde rol oynayan epidemiyolojik faktörlerin immünolojik temellerinin ve gen-çevre etkileşiminin anlaşılmasında büyük ilerleme sağlamıştır. Bazı mikrobiyal ürünlere doğal immün yanıtta rol oynayan Toll-like reseptörlerin (TLR) keşfi ile inflamatuvar yanıtın kontrolünde ve yabancı proteinlere temastan sonra toleransın gelişiminde önemli rol oynayan T-regulator (Treg) hücrelerinin keşfi hijyen hipotezi ile ilişkili iki büyük gelişme olmuştur. Hijyen hipotezi, ileri sürülmesinin üzerinden geçen 19 yılda yapılan birçok epidemiyolojik çalışma ve immünoloji ve genetikte sağlanan güncel gelişmeler ışığında, Şanlıurfa verileri ile birlikte değerlendirilecektir.



Şekil 1. Hijyen hipotezi.

## AİLE BÜYÜKLÜĞÜ, KREŞ BAKIMI

Aile büyüklüğü ile astım ve atopik hastalıkların prevalansı arasında ters ilişki olduğu ilk olarak Strachan tarafından bildirildikten sonra, yapılan birçok çalışmada da saptanmıştır<sup>[7,8]</sup>. Fazla sayıda büyük kardeşe sahip olanlarda bu koruyucu etkinin daha fazla görüldüğü ve bu etkinin babası atopik olanlarda geçerli olduğu bildirilmiştir<sup>[9]</sup>. Ayrıca, aile büyüklüğü deri testi pozitifliği ve spesifik IgE'de azalma ile de ilişkili bulunmuştur<sup>[8]</sup>. Astım ve atopik hastalıklara karşı kardeşlerin koruyucu etkisinin erken infeksiyonlara maruziyetle ilişkili olduğu düşünülmeyle birlikte tam olarak anlaşılması değildir. Şanlıurfa'da yapılan çalışmada, aile büyüklüğü ile astım ve atopik hastalıklar arasında ilişki saptamadık<sup>[5]</sup>.

Erken yaşta kreşe verilen çocuklarda geç yaşta gidenlere göre astım ve atopik hastalıkların prevalansında anlamlı derecede azalma olduğu saptanmıştır<sup>[10]</sup>. Fakat bu etki anne-babasinda atopi öyküsü olmayan çocuklarda görülmekte, olanlarda ise görülmemektedir<sup>[11]</sup>. Fakat erken kreşe gitmenin astım ve atopik hastalıklardan koruyucu etkisinin olmadığını ileri süren çalışmalar da vardır<sup>[12,13]</sup>. Kreşte infeksiyonlara maruziyetin artmasının koruyuculukta rol oynadığı düşünülmeyle birlikte aksini iddia eden çalışmaların olması, kreşe gitmekle atopik hastalık gelişimi arasındaki ilişkinin henüz tam olarak aydınlanmadığını göstermektedir.

## ŞEHİR YAŞAMI ve SOSYO-EKONOMİK DURUM

Atopik hastalıkların sosyo-ekonomik düzeyi yüksek ailelerde daha fazla görüldüğü bildirilmektedir<sup>[14]</sup>. Şehir yaşamının özellikleri olan kirli hava, sigara ve ev içi allerjenlere maruziyet atopik hastalıkların gelişimini veya şiddetini artırmaktadır. Şehirlerde yaşayan astımlılarda allerjik duyarlılığın arttığı ve ev içinde en önemli allerjenler olan hamam böceği ve akarların şehirlerde yaşayan hastalarda en fazla duyarlılık saptanan allerjenler olduğu bildirilmiştir<sup>[15]</sup>. Şanlıurfa'da ekonomik düzeyi yüksek ve apartmanda yaşayan ailelerin çocuklarında diğer etkenlerden bağımsız olarak atopik hastalıkların prevalansı ve deri prik testi (DPT) pozitifliği yüksek saptandı.

## İNFEKSİYON

Bebekler doğumda Th2 baskın yanıt ile doğmakta ve doğumdan sonra Th1 yanıtını uyaran çeşitli infeksiyonlar immün sistemin Th1 yönünde gelişmesine neden olmakta ve bu "immün deviasyon" olarak adlandırılmaktadır. Bu deviasyon beş yaş civarında sağlanmaktadır<sup>[16]</sup>. Hijyen hipotezinin ana fikri, Batılı yaşam tarzı sonucu aile büyüklüğünün azalması ile birlikte infeksiyonların azalmasının atopik hastalıkların prevalansında artışa yol açtığıdır. Bunun erken yaşamda artmış yaygın respiratuar virüs infeksiyonlarının Th1 yanıtını uyarması sonucu olduğu varsayılmaktadır. Fakat infeksiyon ve atopik hastalık ilişkisi ile ilgili yapılan çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş ve bu konudaki tartışma devam etmektedir.

Yaygın görülen viral solunum yolu infeksiyonları ile ilgili bulgular oldukça farklıdır. Respiratuar virüslerin tekrarlayan vizing, astım, atopi ve allerjik rinit gelişimindeki rolünü saptamak için birkaç longitudinal çalışma yapılmıştır. Illi ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada geçirilen üst solunum yolu infeksiyonlarının astım ve atopik duyarlanmayı azalttığını, fakat alt solunum yolu infeksiyonlarını artırdığını saptamışlardır<sup>[17]</sup>. Yapılan iki büyük çalışmada erken dönemde geçirilen üst solunum yolu infeksiyonları ile ilgili farklı sonuç elde edilirken, her iki çalışmada da alt solunum yolu infeksiyonlarının daha sonra astım riskini artırdığına dair bulgular elde edilmiştir<sup>[18,19]</sup>. Alt solunum yolunun en sık görülen etkeni olan respiratuar sinsityal virüs (RSV) için de farklı sonuçlar bildirilmiştir<sup>[20,21]</sup>. Bu konuda yapılmış en uzun prospektif kohort çalışmalardan olan Tucson çalışmasında, ilk üç yaşta RSV'ye bağlı alt solunum yolu infeksiyonlarının 6-11 yaşları arasında vizing riskini artırdığı, fakat bu etkinin zamanla azaldığı gösterilmiştir<sup>[22]</sup>. Rinovirüs infeksiyonu ile yapılan bir çalışmada astım gelişiminde rol oynadığı saptanırken, başka bir çalışmada ise hem Th1 hem de Th2 yanıtını uyardığı gösterilmiştir<sup>[23]</sup>. Bugüne kadar olan çalışmalar sonucunda RSV'lerin Th1 immün deviasyonuna neden olduğu konusu netleşmemiştir.

Matricardi ve arkadaşları tarafından hepatit A virüsü (HAV)'nün atopi ve astımda koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir<sup>[24]</sup>. McIntire

ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da HAV reseptörü olan TIM-1'deki genetik polimorfizmin hepatit A ile infekte kişilerde Th2 fenotipini değiştirerek atopik hastalıklara karşı koruyucu olabileceği ileri sürülmüştür<sup>[25]</sup>.

Hijyen hipotezi için üzerinde durulan önemli infeksiyon etkenlerinden biri de kızamıktır. Guinea-Bissau'da Shaheen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, kızamık infeksiyonu yükünün atopik duyarlanmada azalma ile birlikte olduğu gösterilmiştir<sup>[26]</sup>. Fakat daha sonraki çalışmalarda bu etki gösterilememiştir<sup>[27,28]</sup>. Şanlıurfa'da kızamık seroprevalansı ile astım arasında herhangi bir ilişki saptamadık<sup>[5]</sup>.

Mikobakteriler ve doğal immün sistem arasındaki etkileşim çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Mikobakteriyel lipoproteinler özellikle TLR2'ye bağlanmakta ve interlökin (IL)-12 sentezi artmakta, bunun sonucunda da interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) sekresyonu ve Th1 tip immün yanıtı oluşmaktadır<sup>[29]</sup>. Th2 immün yanıtı da baskılanmaktadır<sup>[30]</sup>. İlk kez Japonya'da Shirakawa ve arkadaşları tarafından Bacillus Calmette-Guerin (BCG) aşısı ile atopik hastalıklar arasında ters ilişki olduğu bildirilmiş ve bu hastalarda total IgE ve Th2 sitokinler daha düşük bulunmuştur<sup>[31]</sup>. Yakın zamanda yine Japonya'da Miyake ve arkadaşları, 5567 BCG aşıllı çocukta yaptıkları çalışmada BCG aşısı ile atopik hastalıklar arasında ters ilişki saptamışlardır<sup>[32]</sup>. Hem Shirakawa, hem de Miyake'nin yaptıkları çalışmada, çocukların önemli bir kısmında pürifiye protein derivesi (PPD) 10 mm'den büyüktür ve atopik hastalıklarla ters ilişki PPD  $\geq$  10 mm olan çocuklarda saptanmıştır. İlişki saptamayan çalışmalarda ya BCG aşı yüküsü temel alınmış, ya da PPD pozitif grup çalışma popülasyonunun küçük bir grubunu oluşturmaktadır. Bu gözlemler nedeni ile çalışmalarda BCG yüküsünden ziyade güçlü PPP pozitifliğinin ve hatta IFN- $\gamma$  salınımının ölçülmesi gibi yöntemlerin değerlendirme açısından daha güvenilir olacağı belirtilmektedir<sup>[33]</sup>. Biz de hastalarımızı hem BCG pozitifliği hem de PPD pozitifliği ile birlikte değerlendirdik. BCG pozitifliği ile ilişki saptamazken PPD pozitifliği ile atopik hastalıklar arasında anlamlı bir ters ilişki saptadık<sup>[5]</sup>. Bizim bulgularımız doğal infeksiyonun atopik hastalıkları önlemede daha önemli olduğuna işaret etmektedir.

## PARAZİTLER

Parazit infeksiyonlarının yüksek olduğu gelişmekte olan ülkelerde atopik hastalıkların prevalansı gelişmiş ülkelerdekinden daha düşüktür. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda, kronik intestinal helmint infeksiyonlarının atopik hastalıklardan koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir<sup>[34,35]</sup>. Ayrıca, atopik bireylerde astım semptomlarını önlediği ve allerjenlere duyarlılıkla ters ilişkili olduğu ve parazitozlu bireylerin tedavisinden sonra allerjen duyarlılığının arttığı gösterilmiştir<sup>[36,37]</sup>. Fakat bazı çalışmalarda, aksine paraziter infeksiyonların atopik hastalıkların gelişimi için risk faktörü olduğu saptanmıştır<sup>[38,39]</sup>. Bu çelişkili sonuçlar, helmint infeksiyonlarının kronisite ve yoğunluğu ile ilişkili olarak açıklanmaktadır<sup>[40]</sup>. Akut, düşük yoğunluktaki infeksiyonda regülasyon olmaksızın IL-4 ve total IgE düzeyinde artışla Th2 yanıtı ortaya çıkmakta ve allerjik reaksiyonların ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmektedir<sup>[41]</sup>. Fakat parazitlerin immünmodülatuar komponentler taşıdığı ve kronik maruziyette parazitlerin immünsüpresör yanıtı uyardığı gösterilmiştir<sup>[42]</sup>. Bu komponentlerin dendritik hücreler üzerindeki TLR2 reseptörleri aracılığıyla naive T-hücrelerini etkileyerek Treg hücrelere dönüşmesini sağladığı ve bu hücrelerden salınan IL-10'un hem Th1 hem de Th2 yanıtını baskılayarak atopik hastalıkların gelişimini engellediği ileri sürülmektedir<sup>[43]</sup>. Şanlıurfa paraziter infeksiyonların çok yüksek oranda görüldüğü bir bölgedir. İlköğretim öğrencilerinde %62 olarak bildirilmiştir<sup>[44]</sup>. Çalışmamızda biz de %61.9 oranında saptadık. Fakat parazit pozitifliği ile atopik hastalıklar arasında bir ilişki saptamadık<sup>[5]</sup>. Bu sonuç, bizim çalışmamızın kesitsel olmasından kaynaklanmış olabilir. Biz yine de Şanlıurfa'da çok yüksek paraziter oranın gelişmiş Batı bölgelerine göre oldukça düşük saptanan atopi prevalansında etkisi olabileceğini düşünüyoruz.

## ENDOTOKSİN

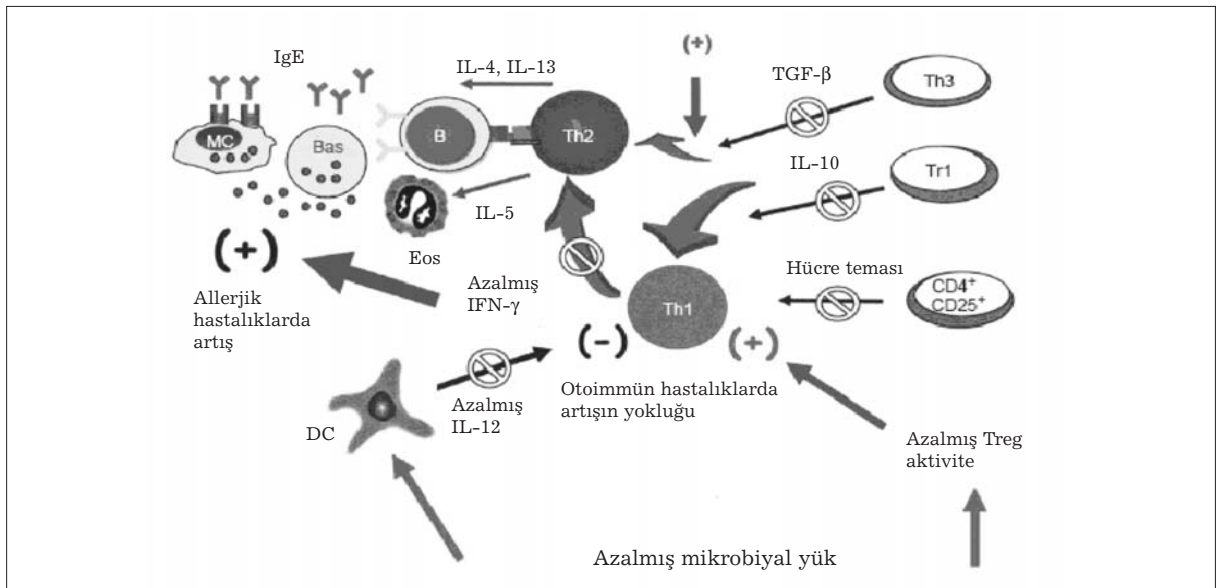
Son yıllarda artan kanıtlar yalnızca belirgin infeksiyonların değil, çiftliklerde ve hayvan bulunan evlerde gram-negatif bakterilerin hücre duvar komponenti olan endotoksin ve bütün bakterilerde bulunan muramik asit gibi mikrobiyal ürünlere erken maruziyetin immün yanıtı modifiye ederek atopik hastalıkların prevalansını azaltabileceğine işaret etmekte-

dir<sup>[45]</sup> (Şekil 2). DPT pozitif olan infantların evlerinde endotoksin düzeyinin anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir<sup>[46]</sup>. Endotoksinin koruyucu etkisinde en temel faktör, maruziyet zamanıdır. Çünkü koruyucu etkinin, maruziyet yaşamın ilk bir yılı içinde olduğu zaman en fazla olduğu saptanmıştır<sup>[47]</sup>. Ayrıca, annenin hamile iken maruziyetinin doğan çocukta belirgin şekilde koruyucu etki yaptığı gösterilmiştir<sup>[48]</sup>. Çiftlik dışı çevrelerde yapılan değerlendirmelerde de endotoksin düzeyleri ile atopik duyarlanma arasında ters ilişki olduğu saptanmıştır<sup>[49]</sup>. Endotoksin maruziyetinin koruyucu etkisi bütün fenotipler için geçerli değildir. Atopik astım ve allerjik rinit için koruyucu iken, nonatopik vizing, nonatopik astım, hava yolu duyarlılığı ve düşük akciğer fonksiyonu için risk faktörü olduğu gösterilmiştir<sup>[50]</sup>. Bütün bu bulgular, çeşitli bakteriyel ürünlerin allerjiye karşı koruyucu immün yanıtı uyardığını desteklemektedir. Bakteriyel endotoksin lipopolisakkarid (LPS), TLR2 ve TLR4 aracılığı ile doğal immün sistemin güçlü bir uyarandır<sup>[51]</sup>. CD14, LPS için esas olarak bir ko-reseptör gibi fonksiyon görmektedir<sup>[52]</sup>. LPS ile TLR2'nin uyarılması monositlerden antiinflamatuar sitokin IL-10'un ve Th1 hücrelerini uyaran IL-12'nin üretimine yol açar<sup>[53]</sup>. Bu etki doz bağımlıdır, yüksek doza maruziyet allerjik hastalıkların gelişimini azaltırken düşük

dozlar artırıcı etki yapmaktadır<sup>[54]</sup>. Çiftlikte yaşayan çocukların kan hücrelerinde çiftlikte yaşamayan çocuklara göre CD14 ve TLR2'yi daha fazla eksprese ettiği gösterilmiştir<sup>[55]</sup>. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg hücrelerin TLR2, TLR4, TLR5, TLR7, TLR8 gibi birçok TLR'yi eksprese ettiği ve TLR aracılığıyla Treg hücrelerinin LPS tarafından uyarılmasının bu hücrelerin proliferasyonunu uyardığı ve süpresör fonksiyonunun ortaya çıkmasına neden olduğu gösterilmiştir<sup>[56]</sup>. Ayrıca, endotoksin tarafından uyarılan dendritik hücrelerde sisteinil lökotrien reseptör 1'in azalıp reseptör 2'nin arttığı ve bunun sonucunda lökotrien D4'ün dendritik hücre aktivasyonunu sağlayamaması nedeni ile allerjik immün yanıtın ortaya çıkmadığı ileri sürülmüştür<sup>[57]</sup>. Şanlıurfa'da çalışmaya alınan olguların hepsi merkezde yaşamakla birlikte, şehrin sosyo-ekonomik yapısı nedeni ile evlerin %6.2'sinde inek ve koyun bulunmakta idi. Fakat bu evlerde yaşamakla atopik hastalık arasında ilişki saptamadık<sup>[5]</sup>. Yukarıda belirttiğimiz gibi etkinin ortaya çıkması için endotoksin maruziyetinin yoğun olması gerekmektedir. Bu nedenle olgularımızda bu etkiyi göremediğimizi düşündük.

### AŞI ve ANTİBİYOTİKLER

Çocukluk çağı infeksiyonlarına maruziyet hijyen hipotezinin temel fikri olduğu için aşılardan bu hipotezde rol oynayıp oynamadığı düşü-



Şekil 2. Çocukluk çağında maruz kalınan mikrobiyal yükün sonucunda ortaya çıkan immünolojik durum.

nülmüştür. Aşıların çocukların Th1 yanıtının gelişmesine neden olan infeksiyonları önleyerek/azaltarak veya Th2 yanıtının gelişimine yol açarak atopik hastalıkların artışına neden olup olmadığı sorularına yanıt bulmak için son yıllarda birçok çalışma yapılmıştır. Aşıların çocukluk çağındaki önemli birçok infeksiyonu azaltmak ve bir kısmını eradike etmekle birlikte atopi veya allerjik hastalıkların riskini artırdığına dair bir kanıt saptanmamıştır<sup>[58,59]</sup>.

İnfeksiyon hastalıklarının tedavisinde önemli bir araç, antibiyotik kullanımıdır ve çocuklarda antibiyotik kullanımı giderek artmaktadır. Bu nedenle antibiyotik kullanımı ile atopik hastalıklar arasında ilişki olabileceği akla gelmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, yaşamın ilk yılı içinde antibiyotik kullanımı ile atopik hastalıkların gelişimi arasında ilişki olduğu saptanmıştır<sup>[60,61]</sup>. Yaşamın erken döneminde antibiyotik kullanımının immün sistemin hücrel ve fiziksel gelişimi için gerekli olan kapsüler polisakkarid A (PSA) ve benzeri molekülleri üreten simbiyotik bakterilerin yok olmasına neden olarak bu etkiyi yaptığı ileri sürülmüştür<sup>[61,62]</sup>. Başka bir çalışmada ise erken dönemde antibiyotik kullanılmasının astım gelişimi üzerine etkisinden çok, astımlı çocukların daha sık hasta olmaları nedeni ile daha fazla antibiyotik kullandıkları ileri sürülmüştür<sup>[63]</sup>. Bugünkü bilgiler ışığında atopik hastalık gelişimi ile antibiyotik kullanımı arasındaki ilişki tartışılmalıdır.

#### **BAĞIRSAK FLORASI ve PROBİYOTİKLER**

Gastrointestinal sistem aktif immünolojik bir organdır. Bağırsak florası immün sistemin mikrobiyal stimülasyonunun en önemli postnatal kaynağıdır. Farelerde yapılan deneysel çalışmalarda, bağırsağın bakteriyel kolonizasyonunun Th1 immün yanıtın postnatal matürasyonu için gerekli olduğu gösterilmiştir<sup>[64]</sup>. *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleri ile yapılan çalışmalar immünmodülatuar moleküller ürettiklerini göstermiştir<sup>[65]</sup>. Bjorksten ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, allerjik çocukların bağırsak florasını nonallerjik çocuklarınkinden farklı bulmuşlardır<sup>[66]</sup>. Aerobik bakteri, koliformlar ve *Staphylococcus aureus* allerjik çocukların florasında daha yaygınken, allerjik olmayan çocuklarda *Lactobacillus* ve bifidobakterilerin hakim olduğu gösterilmiştir. Atopik hastalıkların düşük olduğu Estonya ile yüksek

olduğu İsveç'te infantların karşılaştırıldığı çalışmada, *Lactobacillus* ve *Eubacteria* Estonyalı çocuklarda daha yüksek saptanmıştır<sup>[67]</sup>.

Atopik hastalıklara karşı yaşamın erken döneminde probiyotik kullanımının potansiyel koruyucu etkisi atopik aile hikayesi olan infantlarda değerlendirilmiştir. *Lactobacillus* prenatal ve doğumdan sonra altı ay kullanılmış ve yaşamın ilk dört yılında atopik dermatit prevalansını azalttığı fakat dört yaşında allerjik sensitizasyon, astım ve allerjik rinit gelişimini önlemediği saptanmıştır<sup>[68]</sup>.

#### **GENETİK**

Son yıllarda yapılan çalışmalar, çevresel ve mikrobiyal maruziyete bireyin yanıtının kısmen genetik polimorfizme bağlı olduğunu göstermiştir. Baldini ve arkadaşları, LPS için yüksek afiniteli bir reseptör olan CD14 geninde birkaç tek nükleotid polimorfizmleri (SNPs-single nucleotide polymorphisms) tanımlamışlardır<sup>[69]</sup>. Genin promotor bölgesinde (CD14/-159) bir C-T değişimi saptamışlar ve TT homozigot kişilerde CD14 düzeyinin daha yüksek ve deri testine duyarlılığın azaldığını saptamışlardır. CC genotipine sahip kişilerde ise hem atopik hastalıkların kliniği hem de deri testi pozitifliği ve serum IgE düzey yüksekliği daha fazla saptanmıştır<sup>[70]</sup>. TLR4 genlerindeki polimorfizmlerin de insanlarda LPS'ye yanıtta azalma ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Asp299Gly TLR4 polimorfizmi LPS tarafından uyarılan mononükleer hücrelerde üretilen IL-12 ve IL-10'un düzeyinde azalma ve astım riskinde dört kat artış saptanmıştır<sup>[71]</sup>.

Hijyen hipotezi 1980'li ve 1990'lı yıllarda gelişmiş Batı toplumlarında atopik hastalıkların prevalansındaki hızlı artışı açıklamak için epidemiyolojik gözlemlere dayanılarak ileri sürülmüştür. Hipotezin formüle edilmesinin üzerinden geçen 19 yılda yapılan çalışmalarda elde edilmiş olmasına rağmen lehte ve aleyhte birçok sonuçla tartışılmaya devam etmektedir. Doğal immün yanıt, Treg mekanizmalar ve genetikle ilgili bilgilerin artması hijyen hipotezinde ileri sürülen düşüncelerin temellerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Hijyen hipotezi atopik hastalıkların Batı toplumlarındaki hızlı artışını açıklamak için ileri sürülen en önemli hipotez olma özelliğindedir. Fakat genetik ve çevresel etkenlerin karmaşık ilişkisi sonucu ortaya çıkan atopik hastalıkların epidemiyolojisini sadece hijyen hi-

potezi ile açıklamak mümkün değildir. İlerideki gelişmeler hem hijyen hipotezini daha iyi anlamamızı hem de atopik hastalıkların etyopatogenezi ile ilgili yeni düşüncelerin gelişmesini sağlayacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B ve ark. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.
2. Yemaneberhan H, Bekele Z, Venn A ve ark. Prevalence of wheeze and asthma and relation to atopy in urban and rural Ethiopia. *Lancet* 1997;350:85-90.
3. Bayram I, Guner Kendirli S ve ark. The prevalence of asthma and allergic diseases in children of school age in Adana in Southern Turkey. *Turk J Pediatr* 2004;46:221-5.
4. Demir E, Tanaç R, Can D ve ark. Is there an increase in the prevalence of allergic diseases among schoolchildren from the Aegean region of Turkey? *Allergy Asthma Proc* 2005;26:410-4.
5. Zeyrek CD, Zeyrek F, Sevinc E, Demir E. Prevalence of asthma and allergic diseases in Sanliurfa, Turkey, and the relation to environmental and socioeconomic factors: Is the hygiene hypothesis enough? *J Invest Allergol Clin Immunol* 2006;16:290-5.
6. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
7. Cullinan P, Harris JM, Newman Taylor AJ ve ark. Can early infection explain the sibling effect in adult atopy? *Eur Respir J* 2003;22:956-61.
8. Wickens K, Crane J, Pearce N ve ark. The magnitude of the effect of smaller family sizes on the increase in the prevalence of asthma and hay fever in the United Kingdom and New Zealand. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:554-8.
9. Mattes J, Karmaus W, Moseler M ve ark. Accumulation of atopic disorders within families: A sibling effect only in the offspring of atopic fathers. *Clin Exp Allergy* 2003;33:170-5.
10. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA ve ark. Siblings, day care attendance and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000;343:538-43.
11. Celedón JC, Wright RJ, Litonjua AA ve ark. Day care attendance in early life, maternal history of asthma, and asthma at age 6 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1239-43.
12. Pekkanen J, Remes S, Kajosaari M ve ark. Infections in early childhood and risk of atopic disease. *Acta Paediatr* 1999;88:710-4.
13. Nystad W, Skrandal A, Magnus P. Day care attendance, recurrent respiratory tract infections and asthma. *Int J Epidemiol* 1999;28:882-7.
14. Butland BK, Strachan DP, Lewis S ve ark. Investigation into the increase on IgE synthesis. In hay fever and eczema at age 16 observed between the 1958 and 1970 British birth cohorts. *BMJ* 1997;315:717-21.
15. Warner JO. Worldwide variations in the prevalence of atopic symptoms: What does it all mean. *Thorax* 1999;54(Suppl 2):546-51.
16. Yabuhara A, Macaubas C, Prescott SL ve ark. TH2-polarized immunological memory to inhalant allergen is established during infancy and early childhood. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1261-9.
17. Illi S, von Mutius E, Lau S ve ark. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: A birth cohort study (see comment). *BMJ* 2001;322:390-5.
18. Nja F, Nystad W, Hetlevik O ve ark. Airway infections in infancy and the presence of allergy and asthma in school age children. *Arch Dis Child* 2003;88:566-9.
19. Ponsonby AL, Couper D, Dwyer T ve ark. Relationship between early life respiratory illness, family size over time, and the development of asthma and hay fever: A seven year follow up study. *Thorax* 1999;54:664-9.
20. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ ve ark. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541-5.
21. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R ve ark. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:137-41.
22. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ ve ark. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:661-75.
23. Kotaniemi-Syrjanen A, Vainionpaa R, Reijonen TM ve ark. Rhinovirus-induced wheezing in infancy-the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:66-71.
24. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L ve ark. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ* 1997;314:999-1003.
25. McIntire JJ, Umetsu SE, Macaubas C ve ark. Immunology: Hepatitis A virus link to atopic disease. *Nature* 2003;425:576.
26. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ ve ark. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996;347:1792-6.
27. Aaby P, Shaheen SO, Heyes CB ve ark. Early BCG vaccination and reduction in atopy in Guinea-Bissau. *Clin Exp Allergy* 2000;30:644-50.
28. Paunio M, Heinonen OP, Virtanen M ve ark. Measles history and atopic diseases: A population-based cross-sectional study. *JAMA* 2000;283:343-6.
29. von Mutius 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.
30. Randolph DA, Carruthers CJ, Szabo SJ ve ark. Modulation of airway inflammation by passive trans-

- fer of allergen-specific Th1 and Th2 cells in a mouse model of asthma. *J Immunol* 1999;162:2375-83.
31. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin J. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997;275:77-9.
  32. Miyake Y, Arakara M, Tanaka K ve ark. Tuberculin reactivity and allergic disorders in school children, Okinawa, Japan. *Clin Exp Allergy* 2008;38:486-92.
  33. Obihara CC, Bardin PG. Hygiene hypothesis, allergy and BCG: A dirty mix? *Clinical Experimental Allergy* 2008;38:388-92.
  34. Scrivener S, Yemaneberhan H, Zebenigus M ve ark. Independent effects of intestinal parasite infection and domestic allergen exposure on risk of wheeze in Ethiopia: A nested case-control study. *Lancet* 2001;358:1493-9.
  35. Cooper PJ, Chico ME, Bland M ve ark. Reduced risk of atopy among school-age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:995-1000.
  36. Scrivener S, Yermaneberhan H, Zebinigus M ve ark. Independent effects of intestinal parasite infection and domestic allergen exposure on risk of wheeze in Ethiopia: A nested case control study. *Lancet* 2001;358:1493-9.
  37. Lynch NR, Hagel I, Perez M ve ark. Effect of anti-helminthic treatment on the allergic reactivity of children in a tropical slum. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:404-11.
  38. Lynch NR, Lopez RI, Prisco-Fuenmayor MC ve ark. Allergic reactivity and socio-economic level in a tropical environment. *Clin Allergy* 1987;17:199-207.
  39. Buijs J, Borsboom G, van Gemund JJ ve ark. Toxocara seroprevalence in 5-year-old elementary schoolchildren: Relation with allergic asthma. *Am J Epidemiol* 1994;140:839-47.
  40. Yazdanbakhsh M, van den BA, Maizels RM. Th2 responses without atopy: Immunoregulation in chronic helminth infections and reduced allergic disease. *Trends Immunol* 2001;22:372-7.
  41. Cooper PJ. Intestinal worms and human allergy. *Parasite Immunol* 2004;26:455-67.
  42. Okano M, Satoskar, AR, Nishizaki K, Harn, DA Jr. Lacto-N-fucopentaose III found on *Schistosoma mansoni* egg antigens functions as adjuvant for proteins by inducing Th2-type response. *J Immunol* 2001;167:442-50.
  43. Mottet C, Uhlig HH, Powrie F. Cutting edge: Cure of colitis by CD4+CD25+ regulatory T cells. *J Immunol* 2003;170:3939-43.
  44. Zeyrek F, Zeyrek CD, Özbilge H, Mizrakli AU. Factors effecting distribution parasites in primary school children in Sanliurfa and their effect on growth. *Act Par Turcica* 2003;27:203-6.
  45. 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.
  46. Gereda JE, Leung DY, Thatayatikom A ve ark. Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma. *Lancet* 2000;355:1680-3.
  47. Riedler JB-FC, Eder W, Schreuer M ve ark. Early life exposure to farming provides protection against the development of asthma and allergy. *Lancet* 2001;358:1129-33.
  48. Ege MJ, Bieli C, Frei R ve ark. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:817-23.
  49. Eder W, von Mutius E. Hygiene hypothesis and endotoxin: What is the evidence? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:113-7.
  50. 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.
  51. Lien E, Means TK, Heine H ve ark. Toll-like receptor 4 impartsligand-specific recognition of bacterial lipopolysaccharide. *J Clin Invest* 2000;105:497-504.
  52. Jin Y, Gupta D, Dziarski R. Endothelial and epithelial cells do not respond to complexes of peptidoglycan with soluble CD14 but are activated indirectly by peptidoglycan-induced tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 from monocytes. *J Infect Dis* 1998;177:1629-38.
  53. Thoma-Uszynski S, Kiertscher SM, Ochoa MT ve ark. Activation of toll-like receptor 2 on human dendritic cells triggers induction of IL-12, but not IL-10. *J Immunol* 2000;165:3804-10.
  54. Delayre-Orthez C, de Blay F, Frossard N, Pons F. Dose-dependent effects of endotoxins on allergen sensitization and challenge in the mouse. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1789-95.
  55. Lauener RP, Birchler T, Adamski J ve ark. ALEX Study Group. Expression of CD14 and Toll-like receptor 2 in farmers' and non-farmers' children. *Lancet* 2002;360:465-6.
  56. Suttmuller RP, Morgan, ME, Netea MG ve ark. Toll-like receptors on regulatory T cells: Expanding immune regulation. *Trends Immunol* 2006;27:387-93.
  57. Thivierge M, Stankova J, Rola-Pleszczynski M. Toll-like receptor agonists differentially regulate cysteinyl-leukotriene receptor 1 expression and function in human dendritic cells. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1155-62.
  58. Koppen S, de Groot R, Neijens HJ ve ark. No epidemiological evidence for infant vaccinations to cause allergic disease. *Vaccine* 2004;22:3375-85.
  59. Solis MS, Marcos LG. Do vaccines modify the prevalence of asthma and allergies? *Expert Review of Vaccines* 2006;5:631-40.
  60. von Mutius E, Illi S, Hirsch T ve ark. Frequency of infections and risk of asthma, atopy and airway

- hyperresponsiveness in children. *Eur Respir J* 1999;14:4-11.
61. Bremner SA, Carey IM, DeWilde S ve ark. Early-life exposure to antibacterials and the subsequent development of hay fever in childhood in the UK: Case-control studies using the General Practice Research Database and the Doctors' Independent Network. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1518-25.
62. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005;122:107-18.
63. Celedon AC, Fuhlbrigge A, Rifas-shima S ve ark. Antibiotic use in the first year of life and asthma in early childhood. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1011-6.
64. Bashir ME, Louie S, Shi HN ve ark. Toll-like receptor 4 signaling by intestinal microbes influences susceptibility to food allergy. *J Immunol* 2004;172:6978-87.
65. Rastall RA. Bacteria in the gut: Friends and foes and how to alter the balance. *J Nutr* 2004;134:2022-6.
66. Bjorksten B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy* 1999;29:342-6.
67. Sepp E, Julge K, Vasar M ve ark. Intestinal microflora of Estonian and Swedish infants. *Acta Paediatr* 1997;86:956-61.
68. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T ve ark. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:1869-71.
69. Vercelli D. Learning from discrepancies: CD14 polymorphisms, atopy and the endotoxin switch. *Clin Exp Allergy* 2003;33:153-5.
70. Koppelman GH, Reijmerink NE, Stine OC ve ark. Association of a promoter polymorphism of the CD14 gene and atopy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:965-9.
71. Bottcher MF, Hmani-Aifa M, Lindstrom A ve ark. A TLR4 polymorphism is associated with asthma and reduced lipopolysaccharide-induced interleukin-12(p70) responses in Swedish children. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:561-7.