

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**TÜBERKÜLOZ VEYA HEPATİT A ENFEKSİYONU GEÇİRENLERDE ATOPİ
İNSİDANSI İLE ALERJİK HASTALIĞI OLANLARDA TÜBERKÜLOZ VE
HEPATİT A SIKLIĞININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Dr. Yavuz ÖZER

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Haluk ÇOKUĞRAŞ

**Bu çalışma İstanbul Üniversitesi, Bilimsel araştırma Projeleri, Yürütücü
Sekreterliği tarafından T-936/06102006 sayı ile desteklenmiştir.**

İSTANBUL 2007

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca benden emeklerini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanlarımız Prof. Dr. Nil Arısoy, Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu, Prof. Dr. Haluk Çokuğraş ve tüm saygıdeğer hocalarıma teőekkür ederim.

Tez çalıőmam sırasında desteklerinden ve emeklerinden dolayı tez danıőman hocam Prof. Dr. Haluk Çokuğraş'a teőekkür ederim. Tezimin özellikle baőlangıcında Etik Kurulu onayı ve Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinden destek almam konusundaki yol gösterici yardımlarından dolayı Prof. Dr. Özgür Kasapçopur'a teőekkür ederim. Hasta toplamam konusundaki yardımlarından dolayı Doç. Dr. Müjgan Alikaşifoğlu, Uzm. Dr. Nazan Altinel, Uzm. Dr. Çiğdem Yılmaz Aydoğmuş ve tüm asistan arkadaşlarıma teőekkür ederim.

Alerjik cilt testlerini yapmamda yardımlarından dolayı Gülizar Demirli ve Makbule ömlleki hemőire hanımlara teőekkür ederim.

Çalıőmam sırasında topladığım serumlardan antikor düzeylerini saptamada yardımcı olan Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ELİSA Laboratuvarından Mustafa Aslan'a teőekkür ederim.

Çalıőmam sırasında istatistik çalıőmalarını gerçekleőtiren Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı'dan Doç. Dr. Ethem Erginöz'e teőekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip, sevgilerini benden hiç esirgemeyen aileme sonsuz teőekkür ve saygılarımı sunarım.

DR. Yavuz ÖZER

KISALTMALAR

TB: Tüberküloz
HAV: Hepatit A virüsü
Th: T helper lenfosit
IFN: İnterferon
IL: İnterlökin
TNF: Tümör nekroz faktör
TGF: Transforming growth faktör
NK: Natural killer (=doğal öldürücü)
Ig E: İmmunoglobülin E
Ig M: İmmunoglobülin M
Ig G: İmmunoglobülin G
Ig A: İmmunoglobülin A
PEF: Tepe ekspiratuvar akımı
FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim
FVK: Fonksiyonel vital kapasite
IKS: İnhale kortkosteroid
LABA: Uzun etkili beta agonist
LT: Lökotrien
PG: Prostogalandin
HP: Helicobacter pylori
TG: Toxoplazma gondii
HBV: Hepatit B virüsü
HCV: Hepatit C virüsü
HSV: Herpes simpleks virüs
CMV: Sitomegaloviüs
ARB: Aside dirençli bakteri
TCT : Tüberkülin cilt testi
BCG: Bacillus-Calmette-Guerin
PPD: Purified Protein Derivative=Safılaştırılmış protein türevi
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu
EZN: Ehrlich-Ziehl-Neelsen
RİF: Rifampisin
INH: İzoniazid
PRZ: Pirazinamid
ETB: Etambutol
STR: Streptomisin
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü.
CDC: Centers for Disease Control and Prevention
ATS: American Thoracic Society
BTS: İngiliz Toraks Derneği
AAP: Amerikan Pediatri Akademisi
KBY: Kronik böbrek yetersizliği
DM: Diabetes mellitus
HIV: Human immunodeficiency virus
ELISA: Enzyme linked immun assay

İÇİNDEKİLER

1) Giriş ve amaç.....	1
2) Genel bilgiler.....	2
a) Astım.....	2
b) Atopi gelişimde hijyen hipotezi.....	8
c) Tüberküloz.....	16
d) Hepatit A.....	24
e) T lenfosit fonksiyonları, sitokin fonksiyonları ve atopi.....	27
3) Gereç ve yöntemler.....	29
4) Bulgular.....	31
5) Tartışma.....	35
6) Sonuçlar.....	40
7) Özet.....	41
8) Abstract.....	42
9) Kaynaklar.....	43

GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda gelişmiş ülkelerde atopik hastalıkların şiddeti ve prevalansı artmaktadır (1). Astım ve atopi prevalansındaki bu belirgin artış yalnız genetik faktörlerin değişmesiyle ve tanısal gelişmelerle açıklanamaz. Çevresel faktörler ve özellikle de batılı yaşam tarzı bu artışta etkilidir (2). Hava kirliliği, sigara, diyet ve yaşam koşullarındaki değişiklikler gibi çeşitli faktörler bu prevalans değişiminden sorumlu tutulmaktadır. Diğer yandan yükselen hayat standartları ve uygulanan aşılama programları ile gelişmiş ülkelerde bazı enfeksiyon hastalıklarının da giderek azaldığı dikkat çekmektedir. Atopideki artıştan, enfeksiyon hastalıklarındaki azalmanın sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (3). Hijyen hipotezi atopik hastalıkların artışının açıklanmasında kabul görmektedir (2). Günümüzde bir çok çalışmanın sonucunda çocukluk çağında geçirilen tüberküloz, hepatit A ve kızamık gibi invazif enfeksiyonların, sonraki dönemde atopi ve atopik hastalık gelişiminden koruyabileceği düşünülmektedir (1,4,5). Ancak benzer etki aşılarında gösterilememiştir (6,7). Çocukluk çağında geçirilen bazı doğal enfeksiyonların sıklığının atopi hassasiyetinin azalmasında etkili olabileceği ileri sürülmektedir (2).

Hijyen hipotezi T hücrelerinin birbiriyle etkileşen iki alt gruba ayrılmasına dayanmaktadır. Çevresel faktörler, özellikle çocukluk çağında geçirilen enfeksiyonların, ileriki yaşamda baskın T hücre grubunun oluşmasında önemli rol oynadığı tahmin edilmektedir. Belli invazif ve tekrarlayıcı enfeksiyonlar Th1 hücrelerin artışına neden olarak, genetik eğilimi olan çocuklarda Th2 tip yanıtın oluşmasını engellemektedir. Hijyen hipotezine göre sistemik enfeksiyonların yokluğunda Th2 bağışık yanıtı uyarılarak genetik olarak duyarlı çocuklarda atopiye neden olmaktadır. Herediter faktörler, yatkınlığı olan bireylerde atopi ve astım gelişiminde T hücre farklılaşması sırasında baskın sitokin profilinin belirlenmesinde etkili olarak rol oynamaktadır (2). Tip I bağışıklık yanıtını uyardığı bilinen Mycobacterium tuberculosis'in ve hepatit A'nın atopi ile ilişkisi de dikkati çeken bir konu olmuştur. M. tuberculosis'e maruz kalmanın Th2 kökenli sitokinleri baskıladığı öne sürülmektedir (8).

Bu çalışma ile özellikle tüberküloz ve hepatit A gibi enfeksiyon hastalıklarının atopi ve astım, atopik dermatit ve alerjik rinit gibi alerjik hastalıkların gelişimine engel olup olmadığı ve atopi gelişiminde potansiyel bazı risk faktörlerinin etkisi değerlendirilmeye çalışıldı.

GENEL BİLGİLER

ASTIM

Astım ataklarla seyreden ve havayolunda obstrüksiyona neden olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (9-11). Oluşan havayolu obstrüksiyonu genellikle kendiliğinden veya tedavi ile geriye dönüşümlüdür. Sık görülen solunum yolu virüsleri ve inhale alerjenler duyarlı bireylerde alevlenmeye neden olmaktadır (9).

Epidemiyoloji

Astım çocuklarda en sık görülen kronik hastalıktır. Amerika'da 1998 verilerine göre çocukların %12,1 hayatlarının herhangi bir döneminde astım tanısı almaktadır. Elli altı ülkeyi kapsayan geniş bir çalışmada çocuklardaki astım prevalansının %1,6-36,8 arasında değiştiği gösterilmiştir (9). Ülkemizde ise Öneş ve ark. yaptığı çalışmalarda İstanbul'da astım prevalansı %9,8-17,8 olarak saptanmıştır (12,13). Yapılan başka çalışmalarda da bu orana yakın değerler elde edilmiştir. Astım, gelişmiş ülkelerde daha fazla iken gelişmekte olan ülkelerin kırsal kesimlerinde ve tarımla uğraşan ülkelerde daha az sıklıdır. Olguların %80'inde hastalığın başlangıcı 6 yaşından öncedir (9).

Etiyoloji

Genetik faktörler ve çevresel uyarılar arasındaki etkileşim havayolu enflamasyonunun gelişimine yol açarak ve akciğer fizyolojisini değiştirerek astım semptomlarının oluşmasına neden olmaktadır (9,10).

Genetik Faktörler

Astım ve alerjik hastalıkların patolojik süreçleri ve genetik arasındaki ilişki açıkça bilinmektedir. 11q, 17q ve 22q kromozomlarındaki bazı spesifik bölgelerin astım patogeneğinde önemli rollerinin olduğu saptanmıştır. 5q kromozomunun üzerindeki bazı bölgelerin Ig E düzeyinin ayarlanması ve atopi ekspresyonu üzerine önemli etkileri olduğu saptanmıştır. Astım ve atopili olgularda beta adreno reseptör, nitrik oksit sentetaz 2, LTC₄ sentetaz ve IFN- γ polimorfizmi bildirilmiştir (10). Reseptörlerdeki genetik varyasyonların kullanılan ilaçlarla farklı yanıtların oluşması ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (9).

Çevresel faktörler

İnhalan alerjenler astım patogeneğinde rol oynayan en önemli çevresel faktörlerdir (10). RSV gibi bazı viral ajanlar ise astım alevlenmesini tetikleyebilirler. Viral enfeksiyonların yanında bazı alerjenler, duyarlı bireylerde havayolu enflamasyonun alevlenmesine ve hastalığın şiddetlenmesine neden olmaktadır. Sigara, endotoksinler, hava kirliliği, kuru soğuk hava ve keskin kokular havayolu enflamasyonunu arttırmaktadır (9).

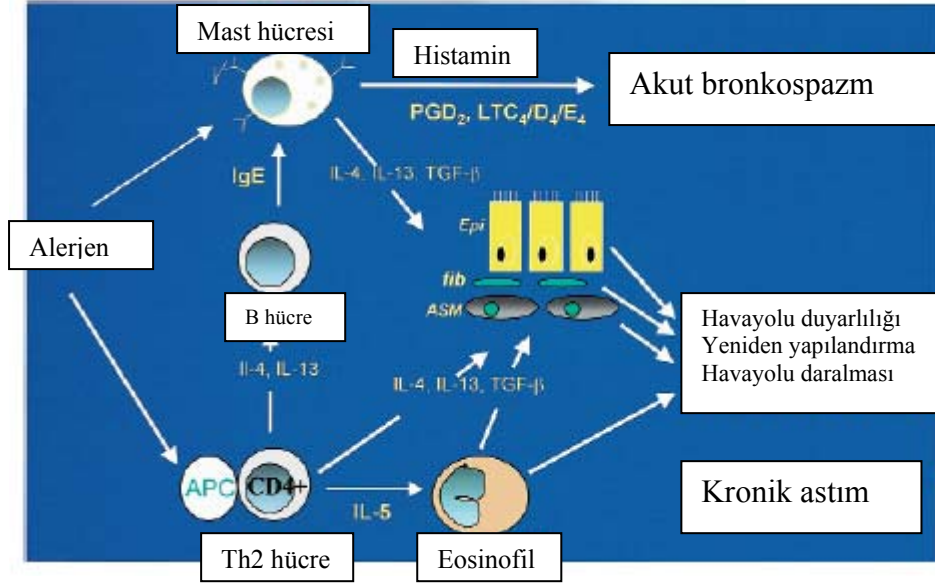
Persistan astımın erken çocukluk dönemindeki risk faktörleri: Ebeveynlerde astım, diğer alerjik hastalıklar (atopik dermatit, alerjik rinit, gıda alerjisi, inhalan ve gıda alerjenlere duyarlılık), şiddetli alt solunum yolu enfeksiyonları (pnömoni ve bronşiolit), erkek cinsiyet, düşük doğum ağırlığı ve pasif sigara içiciliği olarak sıralanabilir (9,14).

Çocukluk çağında iki ana astım tipi mevcuttur; viral solunum yolu enfeksiyonları ile tetiklenen tekrarlayan erken çocukluk çağı hışıltısı ve geç çocukluk ve erişkin dönemde de devam eden alerji ile ilişkili kronik astım (9).

Patogenez

Astımda görülen havayolu obstrüksiyonu bir çok patolojik sürecin sonucudur. Küçük havayollarında hava akımı düz kaslar tarafından kontrol edilir ve astımda gelişen bronkokonstrüksiyon hava akımını engeller (9). Eozinofillerin baskın olduğu, ancak nötrofil, monosit ve lenfositleri de içeren hücresel enflamasyon epitel hasarına yol açmaktadır (9,11,15). Artmış mukus sekresyonu ve doku ödemi de hava akımının engellenmesine katkıda bulunmaktadır (9,15). Havayolu enflamasyonu iritanlarla oluşan bronşiyal kasların duyarlılığı ile yakından ilişkilidir (9). Havayolu enflamasyonu subepitelyal kollajen depolanması, bazal membran kalınlaşması, mukus salgılayan bezlerde ve düz kas hücrelerinde hipertrofi ve hiperplaziye neden olur ve 'Remodeling' olarak tanımlanan akciğer yapısı ve fonksiyonlarında kalıcı değişikliklere yol açmaktadır (9,16).

Sitokin dengesi ve astım ve atopi arasındaki ilişki oldukça önemlidir (Şekil-1). Atopik hastalıklar immun yanıt tipinin Th1'den (IFN- γ) Th2'ye (IL-4, IL-5 ve IL-13) kayması ile ilişkilidir. Araştırmalara göre defektif IFN- γ üretimi alerji ve astım gelişiminde yatkınlığa neden olmaktadır (10).



Şekil 1-Sitokin ve lenfositlerin astımdaki rolü (101)

Alerjen inhale edildikten sonra iki ayrı obstrüksiyon süreci başlar: 1. Erken faz, bronkokonstrüksiyonla 15-30 dakikada oluşur. 2. Geç faz, alerjen maruziyetinden 4-12 saat sonra oluşan ödem ve mukus salgısında artışla birlikte olan enflamasyon ve hücresel infiltrasyon sürecidir. Erken faz inhale beta agonist ilaçlarla önlenirken, geç faz yanıtı, steroid gibi antienflamatuar ilaçlarla engellenebilir (9).

Alevlenmeler daha çok geceleri görülüp nefes darlığına ve solunum yetersizliğine neden olabilir. Şiddetli alevlenmeler sırasında atelettazi ve pnömotoraks gibi komplikasyonlar da gelişebilir (9).

Klinik bulgular ve tanı

Kuru öksürük, ekspiratuvar hışıltı ve nefes darlığı daha çok egzersiz veya havayolu iritanlarının (sigara, solunum yolu enfeksiyonları, inhalan alerjenler, kuru ve soğuk hava) tetiklemesi ile aralıklı olarak görülen klinik bulgulardır (9,15). Solunum yolu semptomları genellikle geceleri belirginleşmektedir. Bronkodilatatör tedaviye yanıt alınması da tanıyı desteklemektedir (9).

Ara dönemlerde hastalarda anormal fizik muayene bulgusu yoktur. Atak sırasında ise oskültasyonda ekspiryum uzaması ile birlikte bazen kulakla bile duyulabilen ekspiratuvar hışıltı saptanabilir. Artmış mukus üretimi nedeniyle kaba raller duyulabilir. Şiddetli ataklar sırasında dispneye bağlı interkostal çekilmeler ve burun kanadı solunumu görülebilir (9). Alerjik rinit ve atopik dermatit gibi başka atopik hastalıklar da astıma eşlik edebilir (15).

Sınıflama

Astım semptomları, şiddeti ve sıklığına göre 4 ana gruba ayrılmaktadır (Tablo-1).

Tablo 1-Astım şiddetinin sınıflandırılması (17)

Astım Şiddeti	Gündüz semptom	Gece semptom	Akciğer fonksiyonları
Adım1:Hafif Aralıklı	Haftada<3	Ayda<3	FEV1 veya PEF \geq %80, PEF değişkenliği < %20
Adım2:Hafif Devamlı	Haftada \geq 3	Ayda 3-4 kez	FEV1 veya PEF \geq %80, PEF değişkenliği %20-30
Adım3:Orta Devamlı	Her gün, her gün kısa etkili beta agonist kullanımı	Haftada>1	FEV1 veya PEF %60-80, PEF değişkenliği > %30
Adım4:Şiddetli Devamlı	Devamlı semptom, fiziksel aktiviteyi kısıtlayan sık ataklar	Sık sık	FEV1 veya PEF \leq %60, PEF değişkenliği > %30

Laboratuvar

Spirometre: Solunum fonksiyon testleri astımın tanısında, takibinde ve tedavinin etkinliğinin izlenmesinde yararlıdır (9). Ancak hasta adaptasyonu gerekli olduğu için 5 yaşından sonra uygulanabilmektedir (15). FEV1'in (1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim azalması ile birlikte FEV1 / FVK (fonksiyonel vital kapasite) oranının 0,8'in altına inmesi havayolu obstrüksiyonunun göstergesidir. Metakolin ve histaminle yapılan bronkoprovakasyon testleri tanıda yardımcı diğer yöntemdir (9). Solunum fonksiyon testinde FEV1'in bronkodilatatör tedavi ile %12'den fazla düzelmesi astım ile uyumludur. Egzersiz sonrası oluşan bronkospazm tanısında FEV1'in %15'den fazla bozulması da tanı koydurucudur (15). PEF (Tepe ekspiratuvar akımı) farkının sabah ve akşam ölçümleri arasında %20'den fazla fark olması astımı düşündürür (9,15).

Radyoloji: Grafiler genellikle normal olmakla birlikte bazen nonspesifik havalanma artışı veya peribronşial kalınlaşma görülebilir (9). Grafiler ayırıcı tanıda ve komplikasyonların saptanmasında yararlıdır (9,15).

Diğerleri: Prick cilt testleri duyarlı inhalan alerjenlerin saptanmasında yardımcıdır. (9,15). Total Ig E ve spesifik Ig E tanıda kullanılan diğer yardımcı laboratuvar yöntemlerdir.

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda alerjik rinit, sinüzit, adenoid / tonsiller hipertrofi, laringotrakeobronşiyolit, vokal kord disfonksiyonu, yabancı cisim aspirasyonu, viral bronşiyolit, gastroözofagial reflü, kistik fibroz, immun yetersizlik, bronşektazi, pnömoni, tüberküloz akla gelmelidir (9,15).

Tedavi

Tedavi antienflamatuvar ilaçları kullanma ve proenflamatuvar çevresel alerjenlerden korunma olmak üzere iki basamaktan oluşmaktadır (9,11). Klasik tedaviye yanıt alınamadığında, eğer ciddi alerjik duyarlılık da mevcutsa immunoterapi uygulanabilir.

Tedavide amaç çocuğun okul devamlılığını, spor aktivitelerini yapabilmesini, rahat uyumasını sağlamak, ilaç yan etkilerine en az indirmek ve alevlenmeleri şiddetlenmeden önlemektir (9). Tedavide kullanılan ilaçlar tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2- Astımda basamak tedavisi (17)

Astım Şiddeti	Uzun Süreli Kontrol Tedavisi	Atak Tedavisi
Adım1:Hafif Aralıklı	Günlük ilaç kullanımı gerekmez	Kısa etkili beta agonist; ihtiyaç duydukça ve egzersiz öncesi; haftada 3 ve daha fazla kullanılırsa sonraki uzun süreli kontrol tedavisine geçilir.
Adım2:Hafif Devamlı	Antienflamatuvar: -Düşük doz İKS, kromolin, nedokromolin yada -LT antagonistleri	Kısa etkili beta agonist; ihtiyaç duydukça ve egzersiz öncesi; günlük kullanılırsa ve kullanımı artarsa sonraki uzun süreli kontrol tedavisine geçilir.
Adım3:Orta Devamlı	Antienflamatuvar: -Orta doz İKS veya -Düşük doz İKS ve LABA / LT antagonistleri	Kısa etkili beta agonist; ihtiyaç duydukça ve egzersiz öncesi; sonraki uzun süreli kontrol tedavisine geçilir.
Adım4:Şiddetli Devamlı	Antienflamatuvar: -Yüksek doz İKS ve LABA / LT antagonistleri	Kısa etkili beta agonist; ihtiyaç duydukça ve egzersiz öncesi; sonraki uzun süreli kontrol tedavisine geçilir.

*İKS: İnhalasyon kortikosteroid, LT: Lökotrien, LABA: Uzun etkili beta agonist

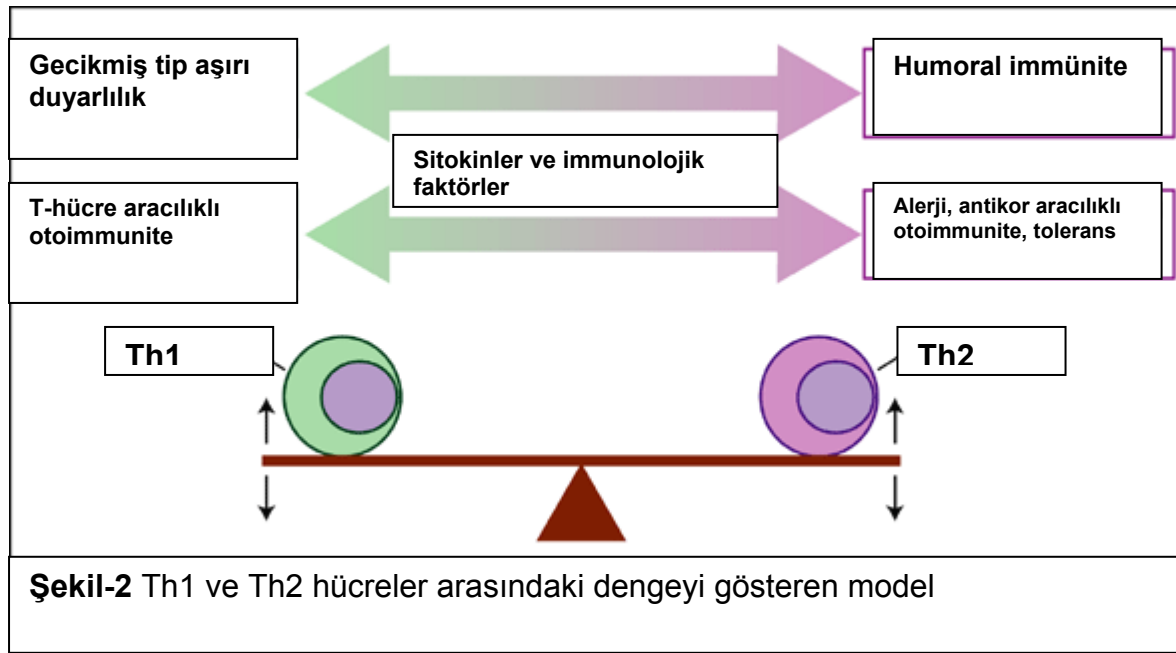
Atak Tedavisi

Akut alevlenmeler ekspiratuvar havayolu akımının obstrüksiyonu ile oluşan semptomların kötüleşmesi sonucunda ataklar şeklinde meydana gelir. Atak geliştiğinde 1 saat içinde üç kez kısa etkili beta agonist kullanımı önerilmektedir. Semptomlar gerilirse ve 4 saat içinde tekrarlamazsa, ayrıca PEF değeri %80’in

üzerine çıkarsa, bu durum tedaviye iyi yanıt alındığını gösterir. Gerekli durumlarda bronkodilatör tedaviye 24-48 saat daha devam edilebilir. Eğer yeterli yanıt alınmazsa, yani semptomlar devam ederse ve PEF %60-80 arasında ise, kısa süreli oral steroid tedavisinin (1-2 mg/kg/gün, 4 gün) beta agonist tedavisine eklenmesi önerilmektedir. Hastanede ise hastanın monitorize edilip oksijen desteğinin sağlanması ve beta agonist tedavinin devam edilip 1-2 mg/kg/gün dozunda steroid tedavisine devam edilmesi önerilmektedir. İlk beta agonist dozuna yanıt alınmazsa inhale ipratropium kullanılabilir. Şiddetli olgularda subkutan epinefrin ve intravenöz teofilin kullanılabilir. Semptomlar ve fizik muayene bulgularının gerilemesi ile birlikte PEF değeri %70'in üzerinde ve 4 saatlik oda havasında oksijen satürasyonu %92 üzerinde ise tedaviye evde tedavi edilebilir. Steroid tedavisine devam edildiği sürece 3-4 saatte bir inhale beta agonist kullanılabilir (9).

ATOPI GELİŞİMİNDE HİJYEN HİPOTEZİ

Alerjik hastalıkların prevalansındaki artıştan genetik faktörlerden çok çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır (18-20). Önemli bir çevresel faktör ise gelişmiş ülkelerde hayat standartlarının düzelmesi ve düzenli rutin aşılamanın sonucu olarak enfeksiyon hastalıklarının azalmasıdır (1,4,21,22). Çocukluk çağına geçirilen enfeksiyon hastalıkları immun sistem gelişimini değiştirmektedir. Bu enfeksiyonlardan bazıları IL-12, IFN- γ , TNF- α ile Th1 yanıtına uygun immunolojik ortam oluştururken Th2 sitokin fonksiyonlarını engellemektedir (1). Yaşamın erken döneminde geçirilen bu enfeksiyonlar alerjik hastalığı olan bireylerdeki Th2 eğilimli dengenin Th1 yönüne değiştirilmesine neden olmaktadır (23). Enfeksiyonların yokluğunda Th2 yanıtı oluşarak atopi gelişimini sağlamaktadır (1). (Sekil- 2) Günümüzde başta HAV (Hepatit A virüsü) olmak üzere, HP (H.pylori) ve TG (T.gondii) seroprevelansı azalmaktadır. Bu azalma küçük yaşlarda daha belirgin olup, atopik hastalıklardaki artış, hijyen hipotezini desteklemektedir (24).



İlli ve ark., 1314 çocuğun 7 yaşına kadar takibinde erken çocukluk döneminde özellikle ilk 3 yılda geçirilen viral alt solunum yolu enfeksiyonlarının, astım, hışıltı ve solunum yolu hiperaktivitesi ile ilişkili bulunurken, alt solunum yolu enfeksiyonuna yol açmayan diğer viral enfeksiyonların astım, hışıltı ve solunum yolu hiperaktivitesine karşı koruyucu etkisi olduğunu saptamıştır (25).

Enfeksiyonların atopiyi önlemedeki rolleri, geçirildiği yaşa, enfeksiyonun lokalizasyonuna, şiddetine, yaygınlığına, geçirilen diğer enfeksiyonlara ve konağın genetik altyapısı ile beslenme durumuna bağlı olarak değişmektedir (1). Astımın en fazla görüldüğü yaşlar ilk 1-4 yaş iken, alerjik rinit özellikle okul çağında artış göstermektedir (22).

1. Aile büyüklüğü ve kardeş sayısı

Çocukluk çağı, adolesan dönemi ve erken yetişkin dönemlerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, aile büyüklüğü ve kardeş sayısı ile alerjik bulgular arasındaki ters bir ilişki gösterilmiştir (4,19,24,26,27).

2. Kreş Bakımı

Kreş bakımının atopik hastalıklardan koruyucu etkisini bildiren çalışmalar mevcuttur. Tuscon'da yapılan bir çalışmada aile içinde veya kreşte diğer çocuklarla erken temas eden çocuklarda astım ve atopiden korunduğu gösterilmiş ve bu durum, erken ve sık enfeksiyon alınmasına bağlanmıştır (28).

3. Enfeksiyonlar

Hayatın erken döneminde solunum yolunu etkileyen geçirilmiş akciğer hastalıkları, hem küçük hem de büyük havayollarının normal gelişimine, konağın immun ve enflamatuvar yanıtına ve nöral kontrol mekanizmalarına engel olabilmektedir. Anne ve çocuk immun sistemi arasındaki prenatal etkileşim, hayatın erken dönemindeki solunum ve immun sistemin olgunlaşmasındaki değişimler ve viral enfeksiyonlara ikincil enflamatuvar hücre fonksiyonlarının artması ile oluşan sitokin birikimi akciğerlerin hem yapısını hem de fonksiyonlarının değişmesine neden olmaktadır. Genetik olarak eğilimi olan bireylerde viral enfeksiyonlara karşı oluşan IL-4 ve IL-5 ekspresyonunun fazla olması ile IL-2 ve IFN- γ ekspresyonunun az olmasıyla oluşan sitokin cevabı havayolu enflamasyonun artmasına, akciğer fonksiyonların bozulmasına, hışıltı ve astımı da kapsayan uzun dönem sonuçlarına katkıda bulunabilmektedir (29).

2002 yılında yayınlanan bir çalışmada enfeksiyon hastalıkları ile astımın tetiklenmesi, akut alevlenmesi, kronikleşmesi ve engellenmesi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çocuklarda astımın akut alevlenmesi ile rinovirus, RSV ve parainfluenza gibi viral enfeksiyonlar arasındaki ilişki yıllardan beri bilinmektedir. Chlamydia pneumoniae,

Mycoplasma pneumoniae ve latent adenovirus enfeksiyonları astımın kronikleşmesiyle ilişkili iken, RSV astımın tetiklenmesinde etkilidir. Kızamık, hepatit A ve tüberküloz, astım insidansında azalma ile ilişkili olup bu hastalıktan korunmada rolü olabileceği ileri sürülmektedir (30).

İlk olarak 1989 yılında erken çocukluk dönemindeki enfeksiyonların alerjik hastalıklardan koruyucu etkisi olduğu Strachan tarafından ileri sürülmüştür. Bu enfeksiyonlar büyük kardeşten veya büyük kardeş tarafından enfekte edilen anneden prenatal olarak kazanılmaktadır. Küçük kardeşin bu enfeksiyonları geçirmesinin, alerjik rinite karşı koruyucu olabileceği ileri sürülmüştür. Son yüzyılda aile yapısının küçülmesi, ev içi yaşam koşullarının düzelmesi, kişisel temizlik standartlarının artması genç ailelerde enfeksiyon hastalıklarının azalmasına neden olmaktadır. Bu da alerjik rinit gibi atopik hastalıkların daha fazla görülmesine katkıda bulunabilmektedir (19).

Hücre sel aracılıklı immun yanıt oluşturan özellikle intraselüler bakteri ve virüsler yaşamın erken döneminde immunmodülatör olabilirler. Lokal mukozal enfeksiyonlar kısa süreli bağışıklık oluşturdıkları için koruyuculukta önemli rolleri yoktur. Ama yine de bazı mikroorganizmaların kolonizasyonu veya persiste etmesi sistemik immunitiyi ve barsakla ilişkili lenfoid dokuyu uyararak etkileyebilmektedir (2).

Strachan'a göre kardeşler arasındaki çapraz enfeksiyonlardan dolayı büyük ailelerde alerjik havayolu hastalığı prevalansı düşüktür (19). Bu hipoteze göre gelişmiş ülkelerdeki atopik hastalık prevalansındaki artışın nedeni enfeksiyon maruziyetinin azalmasıdır. Birçok çalışmada enfeksiyon ve alerjik havayolu hastalıkları arasındaki ilişki solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkilendirilmektedir. Ancak çalışmaların sonucunda solunum yolu enfeksiyonlarının dışındaki diğer bazı enfeksiyonların da alerjik solunum yolu hastalıkları ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (24).

a. Hepatit A ve Atopi

Hijyen hipotezine göre sosyoekonomik olarak gelişmiş ülkelerde enfeksiyon hastalıklarının azalması alerji ve astımın artmasının sebebidir (31). Bu hipotezi destekleyicisi olarak, hijyenik olmayan yiyecekler ve orofekal bulaşan belirli bazı enfeksiyonların serolojik bulguları erişkin bireylerde alerjik duyarlılığın ve hastalık gelişme olasılığının düşük olması ile ilişkilidir (4,21,31,32). Bu ters ilişki üzerine yapılan tutarlı çalışmaların bir çoğu HAV ile ilgilidir (4,21,24,32). HAV orofekal bulaşan, pikarnovirus ailesinden olan ve hepatitin dünyada yaygın nedenlerinden

birisidir. HAV gelişmekte olan ÷lkelerde yaygın olup çocukları daha fazla etkilemektedir. Tersine gelişmiş ÷lkelerde ise hijyen ve sanitasyonun düzelmesi ile birlikte gör÷lme oranı gittikçe azalmaktadır (33). Gelişmiş ÷lkelerde HAV prevalansının düşmesi ile birlikte alerjik hastalık prevalansının artması ile paraleldir (24,31). HAV sadece kötü hijyenin bir göstergesi olmayıp immunmodulator de olabilir (34). HAV ve alerjik duyarlılık prevalansı farklı ÷lkelerde değişik oranlarda olabilir ve dahası yaşla birlikte değişmektedir (21,24,31). Batı ÷lkelerinde atopik hastalık prevalansı iki katına çıkarken, HAV seropozitifliği belirgin olarak düşmektedir. Türkiye HAV ve HBV (Hepatit B virüsü) enfeksiyonlarının orta derecede endemik olduğu bir ÷lke olup kalabalık ve kötü hijyen gibi düşük sosyoekonomik ailelerde erken çocukluk döneminde geçirilmektedir (35).

Hijyen hipotezini doğrular şekilde barsakla ilişkili lenfoid dokunun kötü hijyen göstergesi olan gıdalarla ve orofekal yolla bulaşan enfeksiyonlar ile uyarılması çevresel alerjenlere karşı oluşacak atopik duyarlılığı azaltmaktadır (24,32,36). Geleneksel ve hijyenik olmayan diyet ya mukozal immun sistemi uyarmakta ya da bakteri kolonizasyonuna izin vermektedir (32,36). Orofokal yolla bulaşan mikropların barsakla ilişkili lenfoid dokuyu uyarması gibi M. tuberculosis ve bakteriyel endotoksinlerin de solunum yolundaki lenf dokusunu uyarak benzer mekanizmalarla solunum yolu alerjiden koruyabileceği ileri sür÷lmektedir (32).

Cullinan ve ark. İngiltere'den yaptığı bir çalışmada yaşamın ilk beş yılında geçirilen gastrointestinal enfeksiyonlar -muhtemelen viral gastroenteritler- ile atopi arasında ters ilişki saptanırken solunum yolu enfeksiyonları ile pozitif bir ilişki bulunmuştur (37). Yine İngiltere'den yapılan başka bir çalışmada ise erken gastrointestinal enfeksiyonların astım, alerjik rinit ve egzama üzerine koruyucu etkisi saptanmamıştır (38).

Bu konuda yapılan büyük çalışmalardan birinde Marticardi ve ark. 1659 İtalyan askeri öğrencilerinde sosyodemografik faktörlerden bağımsız olarak HAV seropozitifliği ve atopi arasında ters bir ilişki saptamışlardır. Kardeş sayısı ne kadar olursa olsun HAV seropozitif bireylerde atopi prevalansı daima düşük saptanmış, fakat seronegatif bireylerde kardeş sayısı azaldıkça atopi prevalansı artmıştır (4).

Yine İtalya'dan 240 atopik ve 240 non-atopik olgunun karşılaştırıldığı bir çalışmada atopi ve solunum yolu alerjisi ile orofekal yolla veya yiyeceklerle bulaşan HAV, HP ve TG arasında ters ilişki saptanmış, ancak solunum yolu ile bulaşan kabakulak, kızamıkçık ve suçiçeği yakın temas ile bulaşan HSV-1 (Herpes simpleks virüs tip 1)

ve CMV (sitomegalovirüs) ile ilişkili bulunmamıştır. Solunum yolu ile bulaşan viruslerden çok, kötü hijyenle bulaşan mikropların atopi üzerine koruyucu etkileri daha belirgindir (32).

Danimarka'dan geniş bir seride yapılan bir çalışmada kötü hijyen göstergesi HAV, H.pylori ve T.gondii'den iki veya üçünün seropozitifliği ile düşük atopi prevalansı ilişkili iken, intestinal bakteriyel patojenlerden (C.difficile C.jejuni Y.enterocolica) iki veya üçünün seropozitifliği yüksek atopi prevalansı ile ilişkili bulunmuştur. Erken çocukluk ve adolesan döneminde, duyarlı bireylerde atopi gelişimi ile ilişkili olduğu ileri sürülen intestinal patojenlerin daha büyük yaşlarda aynı düzeyde etkili olmadığı ileri sürülmektedir. Bu patojenlere karşı oluşan seropozitiflik ve atopi arasındaki ilişki genç popülasyonda daha belirgin olarak gözlenmektedir (24).

Matricardi ve ark. alerjik rinitin HAV, TG ve HSV-1 seropozitifliği ile ters orantılı, astımın HAV ve HSV-1 seropozitifliği ile ters orantılı olduğunu göstermiştir. Çalışmada, özellikle yaşamın erken döneminde alınan HAV, TG ve HSV-1 solunum alerjisi ile ters orantılı iken puberte sonrası alınan HBV, HCV (Hepatit C virüsü) ve HSV-2 ile alerjik hastalıklar arasında böyle bir orantı saptanamamıştır (21).

Daha önceden bahsedilen HAV ve alerjik duyarlılıktan korunması ile ilgili çalışmaların aksine HAV'nün atopiden korumadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (31,39-41).

HAV'nün atopiden koruyucu etkisi üzerine bazı genler saptanmıştır (34,42,43). CD4+ hücreler Th2 hücrelerin aktivasyonu ve farklılaşması sırasında TIM-1 ekprese etmektedir. HAV hücreleri enfekte etmekte kullandığı hücre yüzey reseptörü olan TIM-1'e (diğer adı HAVcr-1) bağlanıp Th2 farklılaşmasını doğrudan baskılayarak atopiden koruyucu etkisinin olabileceği gösterilmiştir (34,42).

b. Tüberküloz ve Atopi

Bazı enfeksiyonlar Th1 hücrelerden IFN- γ salgılanmasıyla B lenfositlerde Ig E sentezini inhibe ederler (44). Bu konu, Th1 yanıt oluşumuna neden olduğu bilinen ve atopik hastalıklarda oluşan Th2 yanıtının gelişimini baskılayan özellikle Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonlarında araştırılmıştır (45-47). Gelişmiş ülkelerde tüberküloz ve diğer enfeksiyonların az görülmesi sonucunda Th2 yanıtı üzerine inhibitör etkinin azalmasıyla alerjik hastalıkların oranı artmaktadır (44). Mikobakteri aşılarının alerji ve astım bulguların gelişimini engellediği bir çok hayvan deneyinde gösterilmiştir (47). Erb ve ark. alerjik nedenli havayolu eozinofilisi ile ilişkili hayvan çalışmasında, M.bovis-BCG enfeksiyonunun, lokal Th2 tip yanıtını

mikobakterilere karşı oluşan IFN- γ aracılığı ile baskılandığını göstermiştir (2). Birçok çalışmada mikobakteriyel enfeksiyonların alerjik yanıtı engellediği ve alerjen aracılıklı solunum yolu eozinofilisini baskıladığı gösterilmiştir (22).

Fetal ve neonatal dönemde Th2 tip immun yanıt ön planda iken, doğumda uygulanan BCG aşısı Th1 tipte cevap oluşturmaktadır (48). BCG, Th1 yanıtı için etkili bir uyaranken, bir yandan da IFN- γ ve IL-2 salgılayarak atopi gelişimini baskılamaktadır (49,50). Mikobakteriler Th1 tip yanıt oluşturan sitokin salınımına neden olup makrofajları aktive etmektedir (48).

Mikobakteriyel enfeksiyonların doğrudan veya dolaylı olarak hipotalomo-hipofizer-adrenal aksı aktive ederek glukokortikoid salgılanmasıyla alerjik enflamasyonun azalmasına neden olabileceği ileri sürülmüştür (47).

BCG aşısı ile atopi arasındaki ters ilişkiyi gösteren çalışmalardan başka BCG ve atopi arasında ilişki olmadığını gösteren çok sayıda çalışma da vardır (45,51-53).

Yapılan aşı çalışmalarından başka tüberküloz enfeksiyonu ile atopi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar da mevcuttur. Güney Afrika'da PPD yanıtı negatif olan çocuklara göre pozitif olan olgularda atopik rinit daha az saptanmış ve tüberküloz enfeksiyonu ile atopik rinit arasında ters ilişki olabileceği ileri sürülmüştür. PPD pozitif atopik rinitli çocuklarla karşılaştırıldığında, PPD negatif atopik rinitli çocuklarda cilt testi pozitifliği ve total Ig E düzeyinde artış daha fazla olarak saptanmıştır (54).

c. Diğer Enfeksiyonlar ve Atopi

Solunum yolu enfeksiyonları ve sonraki solunum yolu hastalıkları arasındaki ilişkiyi açıklayan iki ana hipotez vardır. Birincisi erken yaşta geçirilen viral enfeksiyonlar akciğer gelişiminde hasar oluşturmakta ve konağın immun yanıtını değiştirmektedir. İkinci hipotez ise altta yatan kolaylaştırıcı anatomik ve fizyolojik nedenlerden dolayı erken çocuklukta geçirilen solunum yolu enfeksiyonları daha şiddetlidir (22). Long ve arkadaşlarına göre yaşamın ilk yılında çocukların %80'den fazlası RSV ile enfekte olmaktadır. Ancak bunların sadece yaklaşık %1'i hastaneye yatmakta ve %0.1'ine yoğun bakım gerekmektedir. Dolayısıyla çocukların önemli bir kısmında var olan RSV enfeksiyonu saptanamamaktadır (22,55).

Benn ve arkadaşları ilk 6 ayda geçirilen üst solunum yolu enfeksiyonlarının atopi riskini arttırdığını ileri sürmüşler, Begar ve arkadaşları ise 1 yaşından önce geçirilen solunum yolu enfeksiyonlarının sayısının artması ile atopi riskinin arttığını göstermişlerdir (56,57).

Finlandiya'dan yapılan bir çalışmada kızamık öyküsü ile astım ve alerjik rinit arasında koruyucu bir ilişki gözlenmezken (58), İskoçya'da yapılan çalışmada kızamık ile çocukluk çağı astım ve erişkin çağda başlayan hışıltı insidansının azaldığı gösterilmiştir (40,59). Gine-Bisau'dan yapılan bir çalışmada ise BCG uygulanmayanlarda kızamık veya kızamık aşısı sonrası atopi riskinin önemli oranda azaldığı saptanmıştır (60).

d. Parazitler ve Atopi

Helmint enfeksiyonları ile atopi arasında ters bir ilişki daha önceden de gösterilirken, helmintlerin atopiden koruyucu etkisi tıpkı HAV gibi, barsaklardaki lokal etkileri ve IL-10 düzeyinin arttırmaları ile açıklanmaktadır (61). Üçüncü dünya ülkelerinde intestinal parazit enfeksiyonları tolerans gelişiminde rol oynayabilirler, ancak potansiyel etkileri henüz yeterince açıklanamamıştır (22). Doğu Almanya'da parazitlerin atopi prevalansının azalmasında önemli bir role sahip olmadıkları ileri sürülmüştür (62).

4. Barsak Florası

Atopi ile bağırsak patojenleri arasındaki ilişki araştırılırken özellikle Clostridium spp. ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Sepp ve ark. yaptığı bir çalışmada atopi prevalansının yüksek olduğu İsveçli çocuklarda atopi prevalansının düşük olduğu Estonyalı çocuklara göre Clostridium spp. kolonizasyonu daha fazla saptanmıştır (24,63). Barsaklarda C.difficile kolonizasyonu varlığı temiz çevrede yaşayan kişilerde daha sıktır. Ayrıca C.difficile genellikle antibiyotik kullanımından sonra kolonize olmaktadır (24,64). C.difficile steril çevre ve diyetle ilişkili olarak barsak florasında yer almaktadır. HAV, HP ve TG barsak florasını az değiştirerek veya hiç değiştirmeyerek kronik enfeksiyonlara neden olmaktadır. C.difficile ise barsakta kolonize olarak florayı etkilemektedir. Ayrıca mukozaya saldırıp inflamasyona neden olmaktadır (24). Yapılan çalışmada 2 yaşında alerjisi gelişen çocuklarda Lactobacillus spp ve Bifidobacterium spp. daha az kolonize olduğunu ve daha çok sayıda aerob bakterileri beslediği gösterilmiştir (24,36,65). Yüksek riskli bebeklerde pre ve postnatal lactobacillus verilmesinin atopik ekzemayı azalttığı gösterilmiştir (24,66).

5. Çiftlik yaşamı ve Endotoksinler

Çevresel endotoksinlere maruz kalma ve IFN- γ arasındaki güçlü ilişki immun sistemin Th1 yönünde gelişmesini sağlayan güçlü uyaranlardır (22). Yapılan çalışmalarda

çiftlikte yaşayan çocuklarda astım ve atopi sıklığının daha az olduğu saptanmıştır (67).

6. Antibiyotik kullanımı

Son yıllarda çocuklarda yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerde barsak ilişkili immunitiyi etkileyerek atopi gelişim sürecine katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir (2). Antibiyotik kullanımının intestinal florayı değiştirerek astım ve atopi riskini arttırabileceği varsayılmaktadır. Bununla birlikte insanlarda yapılan sınırlı sayıda çalışmada antibiyotik kullanımı ile alerjik rinit ve astım arasında bir ilişki gösterilememiştir. Ailesinde atopi öyküsü olan 107 çocukta yapılan bir çalışmada probiyotik kullanımının 4 yıllık takip sonuçlarında atopik ekzema riskini azalttığı gösterilmiştir (68).

7. Anne çocuk arasındaki prenatal ilişki

Anne-fetus arasındaki ilişki astım gelişiminde önemli rol oynamaktadır; astım gelişim riski annesinde astım öyküsü olanlarda babasında olanlara göre daha yüksektir. Annenin çevresel etkileri özellikle hamilelik döneminde geçirilen enfeksiyonlar ve sigara kullanımı astım gelişimi ile yakından ilişkilidir (69).

TÜBERKÜLOZ

Tüberküloz (TB), Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis ve nadir olarak da Mycobacterium africanum'un yol açtığı kronik seyirli bir hastalıktır. TB basili ilk kez 1882 yılında Robert Koch tarafından gösterilmiştir. Mikobakteri ailesinin bir üyesi olan M.tuberculosis 2-4 µ uzunluğunda asit ve alkole dirençli aerobik bir basildir (70).

Epidemiyoloji

2000 yılında 8,3 milyon yeni tanılı tüberküloz hastası bildirildiği ve bunun 884.019'unun (%11) çocuk yaş grubundan olduğu ileri sürülmektedir (71,72). Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı tüberkülozu %5'den daha az iken, az gelişmiş ülkelerde bu oran %39'a kadar yükselmektedir (73). Hastalık genellikle insandan insana damlacık yoluyla inhalasyonla bulaşmaktadır (72).

Hastalık ve Patoloji

İnsan vücudu tüberküloza farklı immunolojik yanıt gösterir. Sadece PPD pozitifliği ile seyreden asemptomatik enfeksiyondan, hematojen yayılımla oluşan şiddetli ve fatal hastalığa kadar klinik bulgular değişkenlik göstermektedir. Bulaşmadan sonra çocuklarda klinik ve radyolojik hastalık ortaya çıkmadan PPD pozitifliği ile seyreden latent tüberküloz enfeksiyonu gelişebilir. Çocukların klinik hastalık ve patolojik değişikliklere neden olmayan dormant (uyuşuk) basillerle enfekte olduğu sanılmaktadır. Bazı çocuklarda ise basil patolojik değişikliklere ve klinik hastalığa neden olmaktadır (72). Primer enfeksiyon çocuğun enfekte olan damlacıkları inhale etmesi sonucu, basillerin terminal hava yoluna penetre olması ile oluşur (72,74,75). Lokalize pnömonik süreç primer parankimal (Ghon) odağa dönüşür (72,75,76). Hastalık genellikle Ghon odağında sınırlandırılır (77). Ancak bazen hastalık sınırlandırılmaz ve mikroorganizmanın aktifleşmesi parankimal hasarın ilerlemesine ve en sonunda Ghon odağının bozulmasına neden olur (71,73). Ghon odağında kontrol edilemeyen çoğalma sonucunda basil lenfatikler aracılığı ile bölgesel lenf nodlarına drene olur (72,76,77). Ghon kompleksi, Ghon odağı, lokal tüberküloz lenfanjit ile etkilenen lenf nodunu tanımlamaktadır; ancak radyolojik olarak açıkça görülmeyebilir (72,76-78). Lenf nodunda lokalize olan basil sistemik dolaşıma doğrudan veya lenfatik duktus aracılığıyla girebilir. Bu gizli lenfohematojen yayılımdan sonra basil hedef organda yıllarca kalabilir (72).

Tüberküloz İmmunolojisi

Tüberküloza karşı oluşturulan immün yanıtta T hücreleri, sitokinler ve makrofajlar rol almaktadır. CD4+ T lenfositlerin rol oynadığı hücrel immünite makrofaj aktivasyonunu sağlarken CD8+ T lenfositlerin rol oynadığı gecikmiş tip aşırı duyarlılık ise basil yüklü aktive olmamış makrofajların yıkımından ve kazeöz nekroz oluşumundan sorumludur (79,80).

Basiller makrofajlar içinde çoğalabilir veya aktive makrofajlar tarafından yok edilebilirler. T lenfositlerden üretilen sitokinler makrofajların aktivasyonunu sağlamaktadır (79). IL-12 tarafından uyarılan Th1 TB enfeksiyonuna karşı korunma ve enfeksiyonun kontrol altına alınması ile ilişkilidir. Aktive makrofajlardan salınan IL-12, CD4+ lenfositlerin IFN- γ yapımını uyararak Th1 yanıtının oluşumunda rol oynar. IFN- γ makrofajlardan TNF- α salınımını uyarır. TNF- α ise granülom oluşumu ve enfeksiyonun yayılmasının kontrol altına alınmasında rol oynamaktadır (79,81,82).

İmmün yanıt geliştiğinde ilk TB lezyonu granülom içinde kazeöz nekroz oluşur. TB basilleri kazeöz materyal içinde yaşayabilir ancak dormant yapıdadır ve çoğalamazlar. Nekrozun çevresindeki granülasyon dokusu içindeki aktivasyonu zayıf makrofajlar içinde ise kolayca çoğalabilirler. Kazeöz odaktan kaçan basiller çevredeki makrofajlar tarafından tutulur. Bu makrofajların öldürme yeteneği iyi değilse basiller makrofaj içinde çoğalır ve kazeöz nekroz genişler, aksi takdirde makrofajlar basili yok eder ve lezyon küçülür (79,81,82).

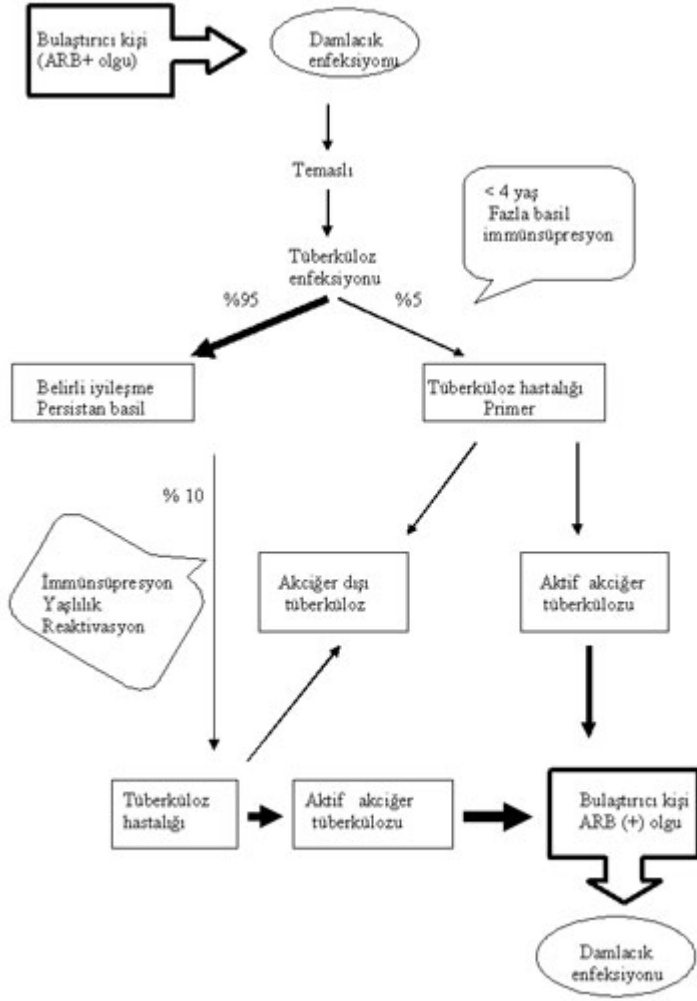
Klinik Bulgular

a. İntratorasik TB

TB'un en sık klinik bulgusu %60-80 akciğer TB'dur (83).

Ghon kompleks oluşuktan sonra 4 olası sonuç gelişir; enfeksiyon sınırlandırılır (primer enfeksiyon), primer parankimal hastalık, progresif primer hastalık veya reaktivasyon gerçekleşebilir (83). (Şekil-3)

Primer enfeksiyondan sonra hastalığın ilerleme riskini tanımlamada yaş ve immün durum en önemli değişkenlerdir (72,77). Süt çocukları en yüksek riske sahipken 5-10 yaş arasında enfekte olanlarda risk daha düşüktür. İmmün yetersizliği olmayan 3



Şekil-3 Tüberkülozun şematik evrimi

yaşından büyük çocuklarda primer enfeksiyondan sonra hastalığın ilerleme riski düşüktür (77). Primer enfeksiyonda progresyon olmadan etkili immun yanıt sonucunda klinik semptomlar ve radyolojik bulgular oluşmadan basil kontrol altına alınabilir (72).

Primer parankimal hastalık en sık görülen tüberküloz şekli olup süt çocukları ve adolesanlarda semptomatiktir ve bulgu verir (78,83). Radyolojik olarak primer kompleksin bulunduğu tarafta segmental pnömoni, fissurlerin belirginleşmesi ve kalsifikasyon görülür (72,83). Primer odak %70 subplevraldir. Klinik olarak kilo kaybı, halsizlik, ateş ve kronik öksürük görülür (72). Kalsifikasyon primer enfeksiyondan 6-8 ay sonra gelişmektedir (83).

Primer enfeksiyon sınırlandırılmazsa kazeöz nekroz ve kavitasyon oluşumu ile karakterize progresif primer hastalık gelişir (72,78,83). Genellikle süt çocukları ve

immun yetersizliği olan hastalarda havayoluna açılan eroze lenf nodu içeriğinin aspire edilmesi veya kaviter hastalığı olan erişkinlerde endobronşial yayılım olabilir (72,83). Bronkopn6monik konsolidasyona bağlı olarak ateş, 6ks6r6k ve hemoptizi g6r6lebilir (72). Radyolojik olarak kavitasyon ve bronkoplevral fist6l g6zlenir (83).

Reaktivasyon adolesanlarda, endemik b6lgelerde ve HIV infekte kişilerde g6zlenmektedir. Kilo kaybı ateş, prod6ktif 6ks6r6k, hemoptizi ve gece terlemesi en sık g6r6len semptomlardır. Radyolojik olarak primer hastalığa benzer bulgular oluşmaktadır (83).

İntratorasik adenopati çocuklarda akciğer TB'nun en 6nemli bulgusudur (77,83). Asemptomatik TB olgularının %50'sinde saptanır. En sık tutulan lenf nodları azalan sıklıkla subkarinal, hiler, anterior mediastinal, prekarinal ve sağ paratrakealdir (83). 6zellikle s6t çocuklarında lenf nodları b6y6yerek bronşlara bası yapıp obstr6ks6yona neden olabilir (72,77). Çoğunlukla da sağ 6st ve orta lob ile sol 6st lob etkilenir. Bu d6nemde kuru 6ks6r6kle birlikte radyolojik olarak havalanma artışı ve atelektazi g6r6lebilir (72).

Radyolojik olarak adenopati ile giden akciğer TB'unda %90 hayalet şeklinde genişleme, %25 bronş basısı ve %15-20 kalsifikasyon g6zlenir. Radyoloji infeksiyon ve hastalığı ayırmada standart olarak kullanılırken adenopatinin saptanmasında d6z grafler yeterli olmayabilir (83).

Plevral eff6zyon akciğer TB'lu hastaların %2-38'inde saptanabilir (83). Plevral eff6zyon genellikle tek taraflı olup enfeksiyondan 6-12 hafta sonra direkt subplevral parankimal veya lenf nodundan veya hematojen yayılım ile gelişir. Plevral alandaki kaze6z materyal hipersensitive reaksiyon sonucu ser6z eff6zyon oluşturabilir. Plevral sıvı eks6datif karakterde olup k6lt6r pozitifliği %20-70 arasındadır ve genellikle adolesanlarda g6r6l6r (72,83). Bu d6nemde hastalarda g6đ6s ağrısı, halsizlik ve kuru 6ks6r6k g6r6lebilir (72).

Miliyer TB t6m olguların %1-2'ini kapsar (83). Beş yaşın altındaki çocuklarda ve immun yetersizliği olanlarda sıktır (77,83). Lenfohematojen yayılım sonucunda primer enfeksiyondan 2-6 ay son gelişir. G6đ6s filminde bileteral multiple k66k noduller (<2mm) ile karakterize klasik miliyer patern olguların %50'sinde g6r6l6r (83). Başlangıçta olguların yaklaşık %50'sinde PPD negatiftir (72).

b. Ekstratorasik TB

En sık akciğer dışı tutulum ise %67 ile lenfadenopati olup, bunu %13 ile MSS, %6 ile plevral ve %4 ile iskelet tutulumu takip eder (72,78,83). Yüzeyel lenf nodu TB'da tipik olarak supraklavikuler, anterior servikal, tonsiller ve submandibüler lenf nodları tutulur. PPD genellikle pozitifdir. Tedavi edilmediğinde spontan düzelme görülmesine rağmen sıklıkla kazeöz nekroz, kapsül yırtılması, komşu lenf nodlarına yayılabilir ve cilde fistülize olabilir (72,78). TB menenjit dissemine hastalığın en tehlikeli komplikasyonudur ve olguların %20-30'da görülür (77). MSS tutulumu erken dönemde lenfohematojen yayılımla korteks ve meninkslerde kazeöz lezyon oluşumu ile karakterizedir (72,78). Başlangıçta özellikle süt çocuklarında hidrosefali, nöbet ve serebral ödeme neden olurken büyük çocuklarda ateş, baş ağrısı, huzursuzluk ve uyuşukluk görülebilir. Hastalık ilerlediğinde ise koma ve ölüme neden olabilir (72).

Tablo-3 Yaşa göre akciğer TB semptom ve bulgu sıklığı (83)

Klinik Özellik	Süt çocuğu	Çocuk	Adolesan
Semptom			
Ateş	Sık	Seyrek	Sık
Gece terlemesi	Nadir	Nadir	Seyrek
Öksürük	Sık	Sık	Sık
Prodüktif Öksürük	Nadir	Nadir	Sık
Hemoptizi	Hiç	Nadir	Nadir
Dispne	Sık	Nadir	Nadir
Bulgular			
Ral	Sık	Seyrek	Nadir
Hışıltı	Sık	Seyrek	Seyrek
Fremitus	Nadir	Nadir	Seyrek
Perküyonda Matite	Nadir	Nadir	Seyrek
Solunum seslerinin azalması	Sık	Nadir	Seyrek

Tanı

TB tanısı, etkenin üretilmesi veya serolojik yöntemlerle gösterilmesinin yanı sıra enfekte bireyle temas öyküsü, PPD pozitifliği ve anormal radyolojik bulgularla konulmaktadır (72,77,78). Malnütrisyon, HIV, sıtma ve immun yetersizliği olan hastalarda ise bulgular daha az spesifik olup daha ileri tetkikler gerekmektedir. Mikrobiyolojik tanımlama prosedürleri çocukların balgamlarında basil görülmemesi ve balgam örneği alınmasının zor olması nedeniyle dünyanın farklı bölgelerinde değişkenlik göstermektedir (72).

Tüberkülin Cilt Testi

Duyarlılığı ve özgünlüğü %100 olmamakla birlikte tanı için daha iyi başka bir yöntem olmaması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. TB'da basilin spesifik antijenik elemanlarına karşı geçikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonu olmaktadır (72). Test ön kolun fleksör yüzüne 26-27 kalibreli platin iğne ve özel tüberkülin enjektörü kullanılarak 5TU PPD (0.1ml) intradermal olarak uygulanır. Tüberkülin cilt testi (TCT) için saflaştırılmış protein türevi (PPD) kullanılır (72,78). Tüberkülin reaksiyonu 5-6 saatte başlar fakat maksimal endürasyon 48-72 saatte gelişir (72). Enfeksiyondan yaklaşık 3-6 hafta sonra yeterli immün yanıt oluşarak PPD pozitifleşir (72,78). TCT'nin negatif oluşu TB hastalığını veya latent TB enfeksiyonunu dışlamaz (72). Birçok faktör (enfeksiyonlar, aşılar, ilaçlar...) yanlış negatiflik sonucunu doğurabilir. Atipik mikobakteriler ve BCG aşısından sonrada yanlış pozitiflik görülebilir (72,78). Tedaviden aylar sonra bile PPD pozitifliği devam edebilir (72).

Tablo-4 Tüberkülin deri testinin değerlendirilmesi (78,84-86)

İngiliz Toraks Derneği (BTS)	Amerikan Pediatri Akademisi (AAP)	Dünya Sağlık Örgütü (WHO)
Pozitif : 5-14 mm (BCG'siz) >15 mm (BCG'li)	Pozitif: >5 mm, <ul style="list-style-type: none">• TB olgu ile temas veya şüphesi• Radyolojik ve klinik olarak aktif TB bulguları olan• İmmunüpresif çocuk (İmmün yetersizlik ve immün süpresif tedavi alan) >10 mm, <ul style="list-style-type: none">• Artmış yaygın hastalık riski olan<ul style="list-style-type: none">➢ 4yaşından küçük olan veya➢ Lenfoma, KBY, DM• Artmış bulaşma riski olan<ul style="list-style-type: none">➢ Ebeveynleri yüksek TB prevalansı olan bölgede doğan,➢ Riskli kişilerle sık teması olan,➢ Yüksek TB prevalansı olan bölgeye seyahat eden >15 mm, <ul style="list-style-type: none">• 4 yaşından büyük	Pozitif : >10 mm (BCG'siz) >15 mm (BCG'li)

Laboratuvar Bulguları

Bakteriyolojik tanılandırma altın standart olmasına karşın, çocuklarda oldukça sınırlı oranda yardımcı olmaktadır (72,77). Balgamın direkt mikroskopisinde pozitiflik, endemik bölgelerde bile çocuklarda %10-15'ten daha azdır (77). Mikroskopik olarak aside direçli basil aranması kolay, ucuz ve hızlı bir yöntemdir (72,78). Bakteriyolojik

tanılandırmada örnek alınması için açlık mide suyu ve BAL (Bronkoalveolar lavaj) örnekleme yapılabilir (77). Akciğer tüberkülozu için önemli radyolojik bulguları olan hastalarda bile açlık mide suyunda basilin saptanması %40 oranındadır (72,77,78). Polimeraz zincir reaksiyonu ve DNA prob yöntemleri kullanılmaya başlayan diğer yeni yöntemlerdir (72).

Radyoloji

Radyolojik olarak segmental havalanma artışı, atelektazi, alveolar konsolidasyon, plevral efüzyon, ampiyem, nadiren de fokal kitle, kavitasyon ve bilateral retiküler gölgelenme saptanabilir. Tomografi erken kavitasyon, endobronşial hastalık ve bronşektazi takibinde yardımcı olup TB menenjit ve tüberküloz saptanmasında etkilidir (78). Bilgisayarlı tomografi hiler lenfadenopatileri saptamada oldukça duyarlıdır (77).

Tedavi

Beş yaşından küçük çocuklarda kısa kuluçka dönemi ve şiddetli hastalık gelişme riski nedeniyle PPD negatif olsa bile temas öyküsü veya şüphesi varsa izoniazid (INH) profilaksisi önerilmektedir. Üç ay sonra test tekrarlanır, PPD halen negatif ise tedavi kesilebilir. Latent TB enfeksiyonu olan çocukların aktif hastalığa ilerleme ve şiddetli hastalık gelişme risklerinin yaşla ters orantılı olması, ileri dönemde aktif hastalığa dönüşme riskinin olması ve erişkin yaşlarda hastalığın yayılmasında etkili olmaları nedeniyle INH ile tedavi edilmeleri önerilmektedir. Ancak bu tedavi immun faktörlere,

Tablo-5 Çocuklarda Önerilen TB Tedavi Programları (78,84-86)

İngiliz Toraks Derneği (BTS)	Amerikan Pediatri Akademisi (AAP)	Dünya Sağlık Örgütü (WHO)
Akciğer ve akciğer dışı TB	Hiler Adenopati	Akciğer ve şiddetli akciğer dışı TB (Yaygın Akut TB, abdominal, spinal, perikardiyak TB)
2 ay INH, RİF, PRZ (ETB) sonra 4 ay INH, RİF	6 ay INH, RİF	2 ay INH, RİF, PRZ, ETB sonra 4 ay INH, RİF
Tüberküloz Menenjit	Akciğer ve akciğer dışı TB	Tüberküloz Menenjit
2 ay INH, RİF, PRZ (ETM / STR) sonra 4 ay INH, RİF	2 ay INH, RİF, PRZ (ETB / STR) sonra 4 ay INH, RİF	2 ay INH, RİF, PRZ, STR sonra 4 ay INH, RİF
	Tüberküloz Menenjit / Kemik ve eklem TB	Balgam (-) Akciğer TB, Hafif akciğer dışı TB
	2 ay INH, RİF, PRZ, STR sonra 7-10 ay INH, RİF	2 ay INH, RİF, PRZ sonra 4 ay INH, RİF

*INH: İzoniazid, RİF: Rifampisin, PRZ: Pirazinamid, ETB: Etambutol, STR: Streptomisin

ilaç etkinliği ve komplikasyonlarına göre değiştirilebilir. TB tedavisi konağın komplikasyonlardan korunması ve ilaç direnci gelişiminin engellenmesine göre düzenlenir. İlaç direnci gelişiminin önlenmesi için 3 veya daha fazla ilaçla tedaviye başlanır (72). Kortikosteroidler doku hasarını önlemede ve menenjitli hastaların nörolojik sekellerinin mortalite ve morbiditesini azaltmada etkilidirler (72,78).

Tablo-6 Antitüberküloz ilaçların çocuk dozları (72)

İLAÇ	Günlük doz (mg/kg/gün) (max)	Haftada iki kez	Haftada üç kez
		Aralıklı doz (mg/kg/gün) (max)	Aralıklı doz (mg/kg/gün) (max)
İzoniazid	5-10 (300)	20-40 (900)	20-40 (900)
Rifampisin	10-20 (600)	10-20 (600)	10-20 (600)
Pirazinamid	25-40 (2000)	50-70 (4000)	50-70 (4000)
Etambutol	15-25 (1200)	50 (1200)	25-30 (1200)
Streptomisin	15-20 (1000)	25-30 (1500)	25-30 (1500)

BCG

BCG aşısı Amerika ve Hollanda hariç birçok ülkede yenidoğan döneminde uygulanmaktadır. DSÖ doğar doğmaz veya sağlık kurumları ile ilk karşılaşmada BCG ile aşılamayı önermektedir. Ülkemizde ise bebeklere aşı 2 aylıkken uygulanmaktadır. Süt çocuklarında 0.05 ml, çocuklarda 0.1 ml 25, 26 G iğneler ile genellikle üst kol deltoid bölgesine intradermal olarak uygulanması önerilmektedir. Geniş klinik çalışmalar aşının etkinliğinin %0-80 arasında değiştiğini göstermiştir. Bunun sebebi uygulan suş, uygulama yaşı, tanı kriterlerinin ve çevresel faktörlerin farklılığıdır. BCG'nin primer akciğer tüberkülozundan korumamasına rağmen birçok çalışmada şiddetli hastalık gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir. BCG'nin en önemli komplikasyonları lenfadenit ve abse oluşumudur (72).

HEPATİT A

Hepatit A virüsü (HAV) picarnoviridea ailesinden, zarfsız, bir RNA virüsüdür. VP1, VP2 ve VP3 olmak üzere üç tane esas viral kapsid proteini mevcuttur. HAV tüm dünyada akut hepatitin en sık nedenidir (87).

Epidemiyoloji

Adana'dan yapılan bir çalışmada anti-HAV prevalansı %44.4 olarak saptanmıştır. Yaşa birlikte prevalans artmakta olup 2.1-6 yaş arasında %28.8, 6.1-12 yaş arasında %49.8 ve 12.1-16.5 yaş arasında %68'dir (88). İstanbul'da Sidal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HAV seropozitifliği 6 ay-4,9 yaş arasında %15,1 ve 10,0-15,0 yaş arasında %49,6 olarak saptanırken yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada tüm yaş gruplarında ortalama HAV seropozitifliği %29 olarak saptanmıştır (89).

Bulaşma

HAV insandan insana temas, gıdalar ve suyla bulaşmaktadır (87,90-92). Kuluçka süresi 20-30 gündür. Hastalık döneminde viral partiküller feçesle atılırken, viral nükleik asitler 3-11 aya kadar atılabilir (87).

Patoloji

Oral yolla alınan virus barsaklarda replike olduktan sonra enterohepatik dolaşım ile karaciğere gelir ve hepatositler tarafından alınır ve burada replike olurlar (87,92,93).

Patolojik olarak karaciğerde fokal nekroz, balonlaşma ve asidofilik değişikliklerle karakterize hepatoselüler degenerasyon, portal ve lobuler enflamasyon ve hepatosit rejenerasyonu mevcuttur (87).

Karaciğerde hasar üç ana yolla oluşur. Birincisi hepatositlerin sitopatik hasarı ile transaminazlar artar. İkincisi bilirubinlerin artış ile oluşan kolestatik sarılıktır. Safra akımının azalması ile oluşan tıkanıklık hepatositleri zedeler. Üçüncüsü ise karbonhidrat, amonyak ve ilaç metabolizmasında görülen değişikliklerle ilişkilidir (94).

İmmunoloji

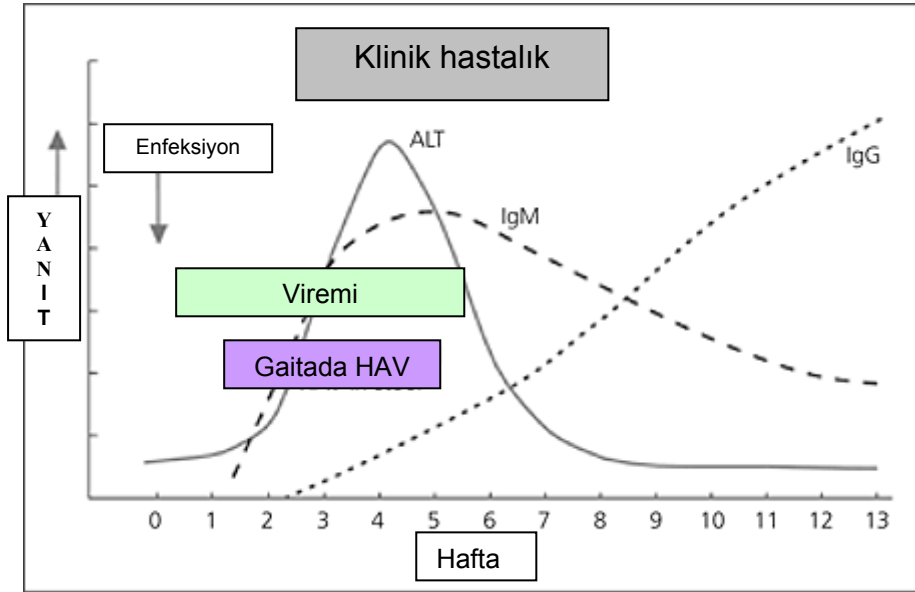
Viral partiküllere karşı gelişen Ig M, Ig G ve Ig A tanıda yardımcıdır (87,93). Ig M hastalığın akut döneminde yararlı bir göstergedir. Sekretuar Ig A'nın özellikle barsaklarda viral partikülleri nötralize ederek virüslerin enterohepatik dolaşıma katılmasını engellediği sanılmaktadır. Ig G daha geç dönemde oluşur ve enfeksiyona

karşı ömür boyu bağışıklık sağlar. Antikorlar genellikle VP1 ve VP3 gibi yüzey proteinlerine karşı oluşurlar. Tüm hastalarda VP1'e karşı Ig M ve Ig G gelişirken, VP3'e karşı Ig G oluşur (87).

Sitotoksik lenfositler ve NK hücrelerin yer aldığı immün aracılıklı hasar hepatik inflamasyonun nedenidir (87,92).

Seroloji

Ig M hastalığın akut döneminde yararlı bir göstere iken, bu antikorlar nekahat döneminde negatifleşir (87,92). Geçirilen enfeksiyon veya aşılardan sonra oluşan Ig G daha geç dönemde belirir ve enfeksiyona karşı ömür boyu bağışıklık gösterir (87,93,94). Ig M anti HAV'ın duyarlılığı %100, özgüllüğü %99'dur (87). Klinik bulguların başında negatif olabilirken 1-2 haftada pozitifleşir ve 4-7 ay pozitifliği devam eder (87,93). (Şekil-4)



Şekil- 4 Hepatit A enfeksiyonunda serolojik yanıt

Klinik Bulgular

Kuluçka döneminden sonra iştahsızlık, bulantı, kusma, halsizlik ateş, baş ağrısı ve karın ağrısı gibi nonspesifik kontitüsyonel semptomların görüldüğü preikterik dönem ortalama 5-7 gün sürer. Preikterik dönem olguların yaklaşık %15'inde görülmeyebilir. Bu bulguların diğer viral enfeksiyonlardan ayırmada yardımcı olmaması nedeniyle anikterik olguların saptanması güçtür. Koyu renkli idrar ikterik dönemin ilk bulgusudur. İkterik dönem yaklaşık 4-22 gün sürer ve bu dönemde kontitüsyonel

semptomlar azalarak devam edebilir. Fizik muayene bulgusu olarak hepatomegali, hepatic hassasiyet, splenomegali ve bradikardi görülebilir (87). Çocuklar hastalığı genellikle asemptomatik olarak geçirirler, sarılık nadiren gelişir (90-92). Yaşla birlikte daha fazla klinik bulgu ortaya çıkarken adolesanların %80'inden fazlasında ikter gelişir (92). Anikterik hepatitte ise karaciğer hasarının dolaylı göstergeleri değerlendirilir. Transaminaz yüksekliği akut hepatitin şiddeti ile orantılı olup asemptomatik olgularda daha düşüktür. Hastalığın şiddeti bilirubin düzeyi ile birlikte protrombin zamanı ile de orantılıdır. Relaps oranı %1,5 – 6,6 iken diğer komplikasyonlar sık değildir. Bazı serilerde hepatit A'nın seyri %8,5 oranında uzayabilir. Kolestatik hepatit nadir görülürken kaşıntı, ishal, kilo kaybı ve malabsorbsiyon eşlik edebilir (87). Fulminant hepatit çocuklardan çok erişkinlerde ve yaklaşık %1 oranında görülür (87,90). Fulminant hepatit riski altta yatan karaciğer hastalığı ile birlikte artar (87). Kronikleşme görülmemekle birlikte bazı olgularda feçesle viral partiküllerin atılımının aylarca sürdüğü saptanmıştır (87,92). Hemoliz, akalküloz kolesistit, akut böbrek yetersizliği, plevral ve perikardial effüzyon, akut reaktif artrit, pankreatit, vaskülit, artrit ve nadiren nörolojik tablolar akut hepatit A hastalığı sırasında görülen ekstrahepatik bulgulardır (87).

Tedavi

Komplike olmayan olgularda tedaviye gerek duyulmaz. İstirahat ve diyet önerilir. Komplikasyon gelişen olgularda ise destek tedavileri uygulanabilir. Nadiren transplantasyon gerekebilir (87).

Korunma

Korunma el hijyeni ve gıdaların dikkatli yıkanması ile başlar (90). Gamma globulin ile pasif immunprofilaksi özel durumlarda, aşı ise rutin olarak önerilmektedir, ancak ülkemizde henüz rutin olarak uygulanmamaktadır (87). FDA aşığı 2 yaşından büyük çocuklara ve erişkinlere iki doz olarak, CDC ise riskli bölgelere seyahat durumunda tavsiye etmektedir (87,90). Gamma globulinin etkinliği %89 olarak hesaplanırken aşının iki dozdan sonra serokonversiyon oranı %99,8'dir (87, 93).

T LENFOSİT FONKSİYONLARI, SİTOKİN FONKSİYONLARI VE ATOPİ

Hijyen hipotezine göre sistemik enfeksiyonların yokluğunda Th2 hücreler baskın hale gelip genetik olarak duyarlı çocuklarda atopiye neden olabilirler (2).

Gebelikte maternal çevreden dolayı Th2 yanıt yönünde kayma görülmektedir (23). Anne ve fetus arasında fetusa karşı maternal immun yanıtın reaktivitesi azalarak Th1 yanıtın Th2 yanıtına kayarak gebeliğin sürdürülmesi sağlanmaktadır (23,95). İntrauterin alerjenler maruz kalınması Th2 cevapta belirgin artışa neden olmaktadır. Genetik yapıya bağlı olarak fetusun alerjenlere karşı oluşan cevabı için kritik dönem gebeliğin 5-7 ayları arasındadır (69). Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalara göre Th1 yanıt oluşması için gerekli uyaranlar gastrointestinal flora ve virusleri de içeren mikrobiyal patojenler başta olmak üzere çevresel faktörlerdir (5,96,97).

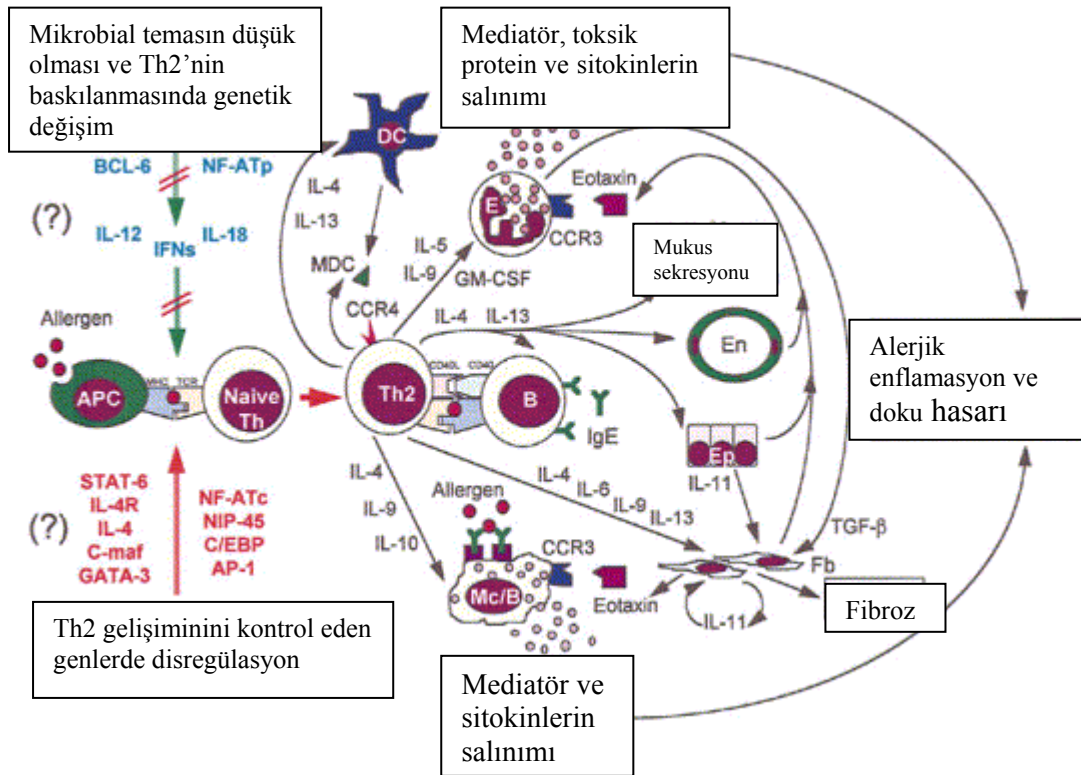
Postnatal immun sistem maturasyonu özellikle Th1/Th2 dengesi genetik olarak belirlenir ve çevresel faktörlerle modifiye edilmektedir (98). Yaşamın ilk yıllarında enfeksiyon etkenleri, alerjenler ve kommensal flora etkili Th grubunun Th2 yönünden Th1 yönüne değiştirmektedir (23). Kızamık, hepatit A, yaşamın ilk yıllarında geçirilen gastrointestinal enfeksiyonlar ve tüberküloz Th1 cevabı uyarmaktadır (1,4,5). Bağışıklık sisteminin olgunlaşması 5-7 yaşına kadar devam etmekte olup enfeksiyonlar bu yaşa kadar önemli rol oynamaktadır. Doğumdan itibaren Th1'in güçlü inhibitör sitokini IL-10 yüksek olduğu için Th2 yönünde farklılaşmıştır. Atopik olmayan çocuklarda bu farklılaşma Th1 yönüne kayar (2). İsveç'te göçmenlerde yapılan bir çalışmada atopi bulgularının yerli halka benzediği gösterilmiş ve doğumdan sonra devam eden Th farklılaşmasının erişkin yaşlarda da sürdüğünü göstermektedir (99).

Bir çok çalışmada Th2 hücrelerin astım ve alerji patogeneziindeki rolü ileri sürülmüşse de, alerjik duyarlılığın düzenlenmesindeki kesin immunolojik mekanizma bilinmemektedir (41,100). Atopik çocuklarda doğumda IFN- γ ve Th2 sitokinler düşüktür ve iki yaşından sonra Th2 sitokinler atopik olmayan çocuklar kadar azalmazken, IFN- γ atopik olmayan çocuklardan daha az artmaktadır. Atopi eğilimi olan bebeklerde postnatal çevresel alerjenlere maruziyetin az olmasından kaynaklanan IFN- γ üretiminin düşük olması Th2 yanıtın baskılanmasıyla ve Th1 yanıt oluşumuyla gerçekleşen immun maturasyonun oluşmasını engelleyebilir (2,97).

Alerjik fenotip gelişimi iki ana faktöre bağlıdır; genetik ve çevresel faktörler. Alerjik hastalıkların kalıtımı genellikle poligenik olup, Th2 yanıt oluşumu için gerekli sitokin,

reseptör ve transkripsiyon faktörleri kodlayan genler atopik bireylerde farklı genlerde lokalize olabilirler ve bireyden bireye de değişmektedir (23). Herediter faktörler, yakın bireylerde atopi ve astım gelişiminde T hücre farklılaşması sırasında baskın sitokin profilinin belirlenmesinde etkili olarak rol oynamaktadır (2).

Th2 hücrelerden IL-4, IL-5 ve IL-13 üretimi doğrudan veya dolaylı olarak alerjik hastaların patofizyolojik bulgularının büyük çoğunluğunu açıklamaktadır (23). IL-4, IL-9 ve IL-13 mukus salgılayan hücrelerde metaplaziye neden olarak mukus sekresyonunun fazla olmasından sorumludur (23). IL-5 ve IL-9 subepitelyal fibrozisi uyarırlar (23). Son yıllarda astımla ilişkili IL-25 ve IL-27 gibi yeni sitokinler tanımlanmıştır. IL-25 Th2 farklılaşmasında rol oynar (101). Th2 sitokinlerin enflamatuvar alerjik mekanizmaların tetiklenmesinde, alerjik hastalıklardaki doku hasarında ve bronşiyal astımdaki doğrudan veya dolaylı etkileri şekil-5'de özetlenmiştir (23).



Şekil-5 Sitokinlerin astımdaki rolü (23)

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma yöntemi ve olgular: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Enfeksiyon Hastalıkları Alerji ve Klinik İmmunoloji Bilim Dalı Polikliniğinden astım, alerjik rinit ve atopik dermatit gibi atopik hastalık nedeniyle takipli 100 olgu ve tüberküloz tanısı ile takipli 40 olgu çalışmaya alındı. Ayrıca İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Adolesan ve Genel Pediatri Bilim Dalı Polikliniğinden serolojik olarak HAV Ig G pozitif 40 olgu çalışmaya alındı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedildikten sonra PPD, prick deri testi ve total Ig E değerleri araştırıldı.

Çalışmaya alerjik hastalığı olan 100 olgu, tüberküloz nedeniyle takipli 40 olgu ve hepatit A geçiren 40 olgu alındı. Gruplar, yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında 59 erkek (%59), 41 (%41) kız olgudan oluşan atopi grubunun yaş ortalaması $9,12 \pm 3,56$ (3-17) yıl; 24 erkek (%60), 16 kız (%40) olgudan oluşan tüberküloz grubunun yaş ortalaması $9,95 \pm 3,79$ (3-17) yıl; 24 erkek (%60), 16 kız (%40) olgudan oluşan hepatit A grubunun yaş ortalaması $10,53 \pm 2,96$ (4-16) yıl idi.

Atopik hastalık tanısı, aile öyküsü, klinik bulgular (astım için tekrarlayan öksürük ve ekspiratuvar solunum sıkıntısı atakları, alerjik rinit için su gibi burun akıntısı, burun tıkanıklığı, burun kaşınması ve hapşırma nöbetleri) yüksek Ig E düzeyleri ve pozitif deri testi ile konuldu.

Atopik dermatit tanısı, erken çocukluk döneminde başlayan, deride tipik lokalizasyon yerlerinde kaşıntılı likenifiye ya da sulantılı lezyonların varlığı ve yüksek Ig E düzeyleri ile konuldu.

TB tanısı, klinik ve radyolojik bulguların yanında mikrobiyolojik olarak tanımlama (direk bakı, kültür pozitifliği ve PCR) ile konuldu.

Hepatit A tanısı, hepatit A aşısı yapılmamış olgularda total HAV Ig G antikoru pozitifliği ile konuldu.

Tüberkülin cilt testi: Tüm hastaların önkolun fleksör yüzüne 5 tüberkülin ünitesi ile yapılan PPD değerleri 48-72 saat sonra değerlendirilip kayıt edildi. PPD endürasyon çapı 10 milimetreden (mm) küçük olan olgular PPD negatif kabul edildi. PPD endürasyon çapı 10 mm'den büyük olan olgular PPD pozitif kabul edildi. Ayrıca 10

mm'nin üzerinde PPD endürasyon çapı olan olgular olası bir tüberküloz hastalığı yönünden aile taraması yapıp radyolojik olarak araştırıldı.

Total Ig E düzeyi: Total Ig E değeri 100 IU/ml'nin üzerinde olanlar atopi açısından anlamlı olarak kabul edildi (102). (Dışkıda parazit olasılığı gaita mikroskopisi ile dışlandı.)

Prick cilt testi: Prick cilt testi için en sık görülen 25 alerjen (Allergopharma, Reinbek, Germany) kullanıldı. Test için kullanılan alerjenler Grasses (otlar/karışım), Trees I (erken çiçeklenen ağaçlar), Trees II (orta dönem çiçeklenen ağaçlar), Weed mix (yabani otlar), Grasses/Cereals (otlar/tahıllar), Moulds I-II (mantarlar I-II), Dermatophagoides farinae (akar I), Dermatophagoides pteronyssinus (akar II), Mugwort (pelin), Birch (huş), Nettle (ısırgan otu), Alder (kızılağaç), Hazel (findık), Rye (çavdar), Engl. plantain (sinir otu), Dog epithelia (köpek tüyü), Cat epithelia (kedi tüyü), Sheep's Wool (koyun), Peanut (yerfıstığı), Strawberry (çilek), Cacao (kakao), Cow's milk (inek sütü), Banana (muz) ve Tomato (domates) idi. Histamin (1,7 mg/ml) pozitif kontrol için ve serum fizyolojik (saline) negatif kontrol için kullanıldı. Hastaların önkol fleksör yüzlerine prick cilt testi yapıldı. Oluşan yanıtın çapı 15 dakika sonra ölçüldü. Prick cilt testinde negatif kontrol değeri çıkartıldıktan sonra en az bir alerjene 3 milimetre veya daha büyük yanıt gösteren hastaların cilt testleri pozitif olarak kabul edilip atopik olarak değerlendirildi (103).

Serolojik Testler: Serolojik değerlendirme için olgulardan 5 mililitre serum örneği alınıp serolojik analiz testleri yapıncaya kadar -20 °C'de saklandı. Serum örneklerinde total HAV Ig G antikoru ELİSA yöntemi (DIA.PRO, Milano, Italy) ile araştırıldı. Total HAV Ig G antikoru pozitif olan olgular hepatit A enfeksiyonu geçirmiş olarak kabul edildi.

Çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, yerel etik kurulu tarafından onaylandı (14647 / 19 Haziran 2006).

İstatistiksel analiz: Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.5 programı kullanıldı. Grup ortalamaları, tek yönlü varyans analizi (Oneway, Anova) ve Tukey testi (t-test) ile karşılaştırıldı. Oranlar arasındaki farklar ise "Ki kare ve Fischer exact testi" ile değerlendirildi. P<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ve birbirleri ile karşılaştırılabilir olduğu saptandı ($p>0,05$).

Atopik hasta grubunun %96'sı astım, %32'si alerjik rinit ve %6'sı atopik dermatit tanısı ile takip edilmekte idi. Bazı hastalarda birden fazla atopik hastalık vardı. Olguların ortalama tanı yaşı $5,38 \pm 2,48$ (2-15) yıl idi. Hepatit A ve TB geçirme öyküsü olan hasta yoktu.

Tüberküloz hasta grubu olguların %82,5'i akciğer TB, %17,5'i akciğer dışı TB nedeniyle takipli idi. Akciğer TB nedeniyle takipli hastaların %15,15'inde plevral effüzyon saptanırken miliyer tutulum olguların %9'unda vardı. Akciğer dışı TB olguların %10'u lenfadenit, %2,5'i peritonit, %2,5 deri tutulumu ve %5 kemik tutulumu nedeniyle takipli idi. TB menenjit nedeniyle takipli olgu yoktu. Olguların ortalama tanı yaşı $8,82 \pm 3,92$ (2-15) yıl idi. TB hasta grubunda 8 olguda (%20) basil üremesi saptanmıştı. İki olguda ise üreme olmadan PCR ve EZN ile basil saptanmıştı. Mikrobiyolojik olarak basili tanımlanma oranı %25 olarak saptandı. TB hasta grubunda atopik hastalık öyküsü 6 olguda (%15) vardı. Dört olguda astım ve 2 olguda alerjik rinit öyküsü vardı. Hepatit A geçirme öyküsü olan hasta yoktu.

Hepatit A hasta grubunun ortalama tanı yaşı $10,5 \pm 2,99$ (4-16) yıl idi. Hepatit A grubundaki hastaların %5'inde hepatit geçirme öyküsü vardı. Atopik hastalık öyküsü sadece 1 olguda (%2,5) alerjik rinit öyküsü vardı. TB geçirme öyküsü olan hasta yoktu.

Ailede alerjik hastalık öyküsü atopik hasta grubunda 42 olguda (%42); TB hasta grubunda 1 olguda (%2,5); hepatit A grubunda 2 olguda (%5) vardı. Ailede alerjik hastalık öyküsü atopi grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,0001$).

Ortalama kardeş sayısı atopik hasta grubunda $1,11 \pm 0,97$; TB hasta grubunda $1,43 \pm 1,39$; hepatit A grubunda $2,10 \pm 2,18$ idi. Hepatit A grubunda atopi grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,001$). Ancak hepatit A grubu atopi grubu ile karşılaştırıldığında ve tüberküloz grubu atopi grubu ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Evde hayvan bakma oranı atopik hasta grubunda %6; TB hasta grubunda %0; hepatit A grubunda %5 idi. Evde hayvan bakma oranı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Evde sigara içilme oranı atopik hasta grubunda %48; TB hasta grubunda %72,5; hepatit A grubunda %55 idi. Evde sigara içilme oranı açısından karşılaştırıldığında TB grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,03$).

BCG ile aşılanmış olma durumu yani BCG skarı varlığı araştırıldığında atopi grubunun aşılanma oranı %91; TB grubunun aşılanma oranı %82,5; hepatit A grubunun aşılanma oranı %95 olarak saptandı. Gruplar arasında BCG skarı varlığı açısından fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Ailede TB öyküsü atopik hasta grubunda 6 olguda (%6); TB hasta grubunda 19 olguda (%47,5); hepatit A grubunda 2 olguda (%5) vardı. TB grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,0001$).

PPD ölçümü yönünden karşılaştırıldığında atopi grubunda ortalama PPD yanıtı $6,01 \pm 6,43$ mm (0-22 mm) iken, TB grubunda ortalama PPD yanıtı $14,33 \pm 9,94$ mm (0-40 mm) ve hepatit A grubunda ortalama PPD yanıtı $5,00 \pm 5,96$ mm (0-15 mm) olarak saptandı. Atopi ve hepatit A grubu ile karşılaştırıldığında TB grubunda ortalama PPD yanıtı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,0001$). Atopi ve hepatit A grupları ise birbirleri ile karşılaştırıldığında ortalama PPD yanıtı fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

PPD pozitifliği (PPD endürasyonu ≥ 10 mm ise) yönünden karşılaştırıldığında atopik hasta grubunda PPD pozitifliği %33 iken, TB grubunda %67,5 ve hepatit A grubunda %30 olarak saptandı. TB grubunda PPD pozitifliği atopi grubundan ve hepatit A grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,0001$).

PPD pozitifliği (PPD endürasyonu ≥ 5 mm ise) yönünden karşılaştırıldığında atopik hasta grubunda PPD pozitifliği %51 iken, TB grubunda %80 ve hepatit A grubunda %42,5 olarak saptandı. TB grubunda sadece 4, atopik hasta grubunda 3 ve hepatit A grubunda 3 hastada ikişer BCG skarı vardı ve bu durum PPD pozitifliğini etkilememişti.

Total Ig E düzeyi atopik hasta grubunda $473,83 \pm 612,51$ (14-3130) IU/ml; TB hasta grubunda $154 \pm 398,86$ (9-2160) IU/ml; hepatit A grubunda $69,03 \pm 99,26$ (10-537) IU/ml idi. TB ve hepatit A grubu ile karşılaştırıldığında atopi grubunda total Ig E düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,0001$).

Atopi için anlamlı olan Ig E düzeyinin 100 IU/ml'ye göre sınıflandırıldığında ise atopik hasta grubunda %69; TB hasta grubunda %15; hepatit A grubunda %2,5 olguda Ig E 100 IU/ml'nin üzerinde idi. Total Ig E düzeyi 100 IU/ml'den yüksek olan hastaların oranı atopi grubunda diğer gruplara göre, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,0001$). Total Ig E düzeyi 100 IU/ml'den yüksek olan hastaların oranı yönünden TB ve hepatit A grubu birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Prick deri testi sonucunda atopi grubunda 74 olguda (%74); TB grubunda 11 olguda (%27,5); hepatit A grubunda 6 olguda (%15) en az bir alerjene karşı pozitif reaksiyon saptandı. Atopi grubunda prick deri testi pozitifliği TB ve hepatit A grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,0001$). Prick deri testi pozitifliği yönünden TB ve hepatit A grubu birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Her üç hasta grubunda da pozitif reaksiyon oluşturan en sık alerjenler *D. farinae* (akar I) ve *D. pteronyssinus* (akar II) idi.

Hepatit A enfeksiyonu geçirmiş olarak kabul edilen total HAV Ig G antikoru pozitifliği (cut off değeri: 0,494) atopik hasta grubunda %22; TB hasta grubunda %45 idi. TB grubunda atopi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,05$, $p=0,012$).

Atopi grubunda PPD pozitif ve negatif (PPD pozitifliği hem ≥ 5 mm hem de ≥ 10 mm olarak değerlendirildiğinde) olguların total Ig E düzeyleri ve prick deri testi pozitifliği oranları karşılaştırıldığında aralarındaki fark anlamlı değildi ($p>0,05$). Yine atopi grubunda HAV Ig G pozitif ve negatif olguların total Ig E düzeyleri ve prick deri testi pozitifliği oranları karşılaştırıldığında aralarındaki fark anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo-7 Grupların atopik hastalık dağılımı

	Atopi grubu (n:100)	TB grubu (n:40)	Hepatit A grubu (n:40)
Astım	%96	%10	%0
Alerjik rinit	%32	%5	%2,5
Atopik dermatit	%6	%0	%0

Tablo-8 Hastaların sosyodemografik, klinik ve laboratuvar bulguları

	Atopik hasta grubu	TB grubu	Hepatit A grubu
Olgu sayısı (n)	100	40	40
Erkek/kız (n)	59/41 p>0,05	24/16	24/16
Erkek/kız (%)	59/41	60/40	60/40
Ort. yaş (yıl)	9,12 ± 3,56 p>0,05	9,95 ± 3,79	10,53 ± 2,96
Ort. tanı yaşı (yıl)	5,38 ± 2,48	8,82 ± 3,92	10,5 ± 2,99
Atopi hast öyküsü (n)	100 (%100)	6 (%15)	1 (%2,5)
Ailede atopi öyküsü (n)	42 (%42) p<0,0001	1 (%2,5)	2 (%5)
Kardeş sayısı	1,11 ± 0,97	1,43 ± 1,39	2,10 ± 2,18
Evde hayvan bakma (n)	6 (%6) p>0,05	0	2 (%5)
Evde sigara içilmesi (n)	48 (%48)	29 (%72,5) p=0,03	22 (%55)
BCG skarı (n)	91 (%91)	33 (%82,5) p>0,05	38 (%95)
Ort. PPD yanıtı (mm)	6,01 ± 6,43	14,33 ± 9,94 p<0,0001	5,00 ± 5,96
PPD pozitifliği (5 ≥ mm)	%51	%82,5 p<0,0001	%42,5
PPD pozitifliği (10 ≥ mm)	%33	%67,5 p<0,0001	%30
TB öyküsü	%0	%100	%0
Ailede TB öyküsü (n)	6 (%6)	19 (%47,5) p<0,0001	2 (%5)
Hepatit A öyküsü (n)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%5)
Prick cilt testi pozitifliği (n)	74 (%74) p<0,0001	11 (%27,5)	6 (%15)
Ort. Ig E düzeyi (IU/ml)	473,83 ± 612,51 p<0,0001	154 ± 398,86	69,03 ± 99,26
Ig E >100 IU/ml (n)	69 (%69) p<0,0001	6 (%15)	9 (%22,5)
HAV Ig G pozitifliği (n)	22 (%22)	18 (%45) p=0,012	40 (%100)

TARTIŞMA

Son yıllarda gelişmiş ülkelerde alerjik hastalıkların prevalansındaki artıştan çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır (1,18-20). Çalışmalar, çevresel faktörlerdeki değişimin, gelişmekte olan ülkelere gelişmiş ülkelere göç edenlerde, alerjik hastalıkların artmasındaki önemini göstermektedir (1,20). Başlıca çevresel değişiklikler, hava kirliliği ve diğer toksinler, ev tozu akarlarına maruz kalınması ve diyetdeki değişikliklerin yanı sıra, gelişmiş ülkelerde hayat standartlarının düzelmesi ve aşılamanın sonucu olarak enfeksiyon hastalıklarının azalmasıdır (1,4,21,22). Kalabalık yaşam koşulları, kötü gıda hijyeni gibi çevresel faktörler enfeksiyon hastalıklarının artmasına neden olmaktadır (4). Çocukluk çağında tüberküloz gibi solunum yolu enfeksiyonları ve hepatit A gibi orofekal yolla bulaşan enfeksiyonlar immun sistem gelişimini hem sistemik hem de lokal olarak değiştirirler (1,32).

Türkiye'nin değişik bölgelerinde yapılan çalışmalarda çocuk yaş grubunda hepatit A prevalansının %29-44,6 arasında değiştiği gösterilmiştir (88,89). Öte yandan, ülkemizde en sık görülen alerjik hastalık olan astımın sıklığı, Öneş ve ark. 1995 yılında yaptıkları çalışmada %9,8 olarak saptanırken, bu oran 2004 yılında %17,8'e yükselmiştir (12,13).

Ailede atopi öyküsü bakımından atopik grubu ile TB ve hepatit A grubu arasındaki anlamlı fark atopide genetik yatkınlığın önemini desteklemektedir. Akçakaya ve ark. ile Öneş ve ark. İstanbul'da yaptığı çalışmalarda da atopik aile öyküsünün astım için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (12,104).

Akçakaya ve ark. yaptığı çalışmada pasif sigara içiciliğinin risk faktörü olmadığı saptanırken, annenin sigara içmesinin önemli risk faktörü olduğunu gösterilmiştir (104). Çalışmamızda evde sigara içilme oranları karşılaştırıldığında TB grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Dolayısıyla pasif sigara içiciliği atopi için risk faktörü değildi.

Araştırmada atopinin değerlendirilmesinde total Ig E ve prick deri testi kullanıldı. Ortalama total Ig E düzeyleri, total Ig E düzeylerinin 100 IU/ml üzerinde olması ve prick deri testi pozitifliği açısından atopik grup ile hem TB hem de hepatit A grubu arasında anlamlı fark vardı. TB hasta grubunda astım prevalansı %10 (4/40) iken alerjik rinit prevalansı %5 (2/40) idi. Hepatit A grubunda ise alerjik rinit prevalansı %2,5 (1/40) iken astım tanısı alan hasta yoktu. Hem TB hem de hepatit A grubunda alerjik rinit oranı (sırasıyla %5 ve %2,5) Akçakaya ve ark. yaptıkları çalışmadan (%17,6) daha düşük olarak saptanmıştır (104). TB grubunda %10 olan astım

prevalansı hem Akçakaya ve ark. (%13,7) hem de Öneş ve ark. (%17,8) yaptıkları çalışmalardan düşüktür (13,104). Bu bulgular hijyen hipotezine göre TB ve hepatit A gibi geçirilen enfeksiyonların atopiden koruduğu hipotezini desteklemektedir.

Çalışmamızda TB grubunda prick deri testi pozitifliği %27,5 iken Anlar ve ark. yaptığı çalışmada aktif ve inaktif TB'ü hastalarda prick deri testi pozitifliği sırasıyla %9,5 (2/21) ve %8,3 (6/72) olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada sağlıklı kontrol grubunda prick deri testi pozitifliği %31 olarak saptanmıştır (105). TB gibi enfeksiyonların atopiden koruyucu etkileri immün matürasyonun tamamlandığı 5-7 yaşına kadar enfeksiyon etkeni ile karşılaşması sonucu daha belirgindir (2). Aynı yorum hepatit A grubu içinde yapılabilir. Kocabaş ve ark. yaptığı çalışmada hepatit A seropozitif hasta grubunun prick deri testi pozitifliği %4,8 saptanırken aynı çalışmada sağlıklı kontrol grubunda prick deri testi pozitifliği %32,2 olarak saptanmıştır (35). Çalışmamızda hepatit A grubunda prick deri testi pozitifliği %15 idi. Sadece 2 (%5) olguda hepatit A enfeksiyonu geçirme öyküsü vardı. Hepatit A grubundaki diğer hastalarda ise enfeksiyonu subklinik olarak geçirdikleri için klinik hepatit A öyküsü yoktu. Araştırmada hepatit A olguların serolojik olarak tanı yaşı 10,5 yıl olup, sağlıklı toplumda da hepatit A seropozitifliği yaşla birlikte artmaktadır.

Atopik hasta grubunun hepatit A seropozitifliğinin %22 olması ve bu oranın Türkiye'de sağlıklı toplumdaki (%29-44,4) daha az olması hepatit A ile atopi arasında ters bir ilişki olduğunu desteklemektedir (88,89). Bu konuda daha önceden yapılan birçok çalışmayı destekler sonuçlar alınmıştır (4,20,21,23,32,35). İtalya'da yapılan iki büyük çalışmada HAV seropozitifliği ve atopi arasında ters ilişki saptanırken enfeksiyonların geçirildiği yaşın önemli olduğu ve HAV, HP ve TG gibi enfeksiyonların erken çocukluk döneminde geçirilirse atopiden tam olarak koruduğu, ancak daha sonraki dönemde ise geç başlangıçlı subklinik seyreden alerjik solunum yolu hastalıklarından koruduğu vurgulanmaktadır (4,32). Yine Ülkemizden Kocabaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı çocuklarla karşılaştırılan HAV veya HBV enfeksiyonu geçiren çocuklarda atopi prevalansı düşük bulunması Türkiye'de HAV ve HBV enfeksiyonlarının kötü hijyenle ilişkili olarak erken yaşlarda görülmesi ile ilişkilendirilmiştir (35). Çevresel faktörlerin atopi gelişimi üzerine etkilerini inceleyen diğer bir çalışmada ise İtalyanlara göre Arnavut göçmenlerin ve Arnavutların enfeksiyon prevalansı (HAV, HSV-1, HP ve TG seropozitifliği) yüksek saptanırken alerjik hastalık prevalansları düşük saptanmıştır (20).

Hepatit A'nın alerjik duyarlılıktan korumadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (31,39-41). İspanya'da HAV enfeksiyonu ve alerjik duyarlılığı arasında önemli bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmanın yapıldığı bölgede HAV prevalansının yüksek olması nedeniyle alerjik hastalıklardan HAV'nün koruyucu etkisini gösteren diğer çalışmaların ise HAV prevalansının düşük olduğu yerlerde yapılmış olmasından dolayı diğer çalışmalardan daha farklı sonuç alındığı ileri sürülmektedir. Ayrıca olguların genetik alt yapısının da farklı olmasından kaynaklanabileceği şeklinde yorumlanmıştır (31). İspanyol ve Alman üniversite öğrencileri arasında yapılan çalışmada HAV ile atopik hastalıklar arasında ilişki saptanmamasının nedeni alerjenlere karşı oluşan hafıza T hücrelerinin programlanmasının erken çocukluk döneminde gerçekleştiği, dolayısıyla enfeksiyon ileri yaşlarda geçirilirse koruyucu olmayabileceği ileri sürülmüştür (39). Hepatit A enfeksiyonunun kötü hijyen göstergesi olduğu ve yaşla seropozitifliği arttığı ancak diğer enfeksiyon etkenlerinin atopiden koruyucu etkileri daha ön planda olabileceği ileri sürülmüştür (22). İskandinavya'dan yapılan üç çalışmada BCG aşısı yapılan çocukların alerjik duyarlılık ve hastalıkları BCG aşısı yapılmayan kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (108-110). Erken çocukluk döneminde uygulanan BCG ile uyarılan immun sistemin farklı yanıt oluşturacağına yönelik yapılan çalışmalarda da BCG ve atopi arasında ilişki saptanmamıştır (51,52).

TB ve atopi konusundaki en önemli çalışmalardan birisi Shirakawa ve ark. yaptığı Japon çocuklarında PPD pozitifliği (≥ 10 mm) ile atopik semptomlar, Ig E düzeyi ve Th2 sitokin profili arasında güçlü bir ters ilişki saptandığı çalışmayı destekler şekildedir (1). Türkiye'den yapılan PPD pozitifliği 5 mm'nin üzerinde kabul edildiği PPD pozitif ve negatif olan astım tanılı hastalar cilt testi pozitifliği yönünden karşılaştırılmış ve alerji gelişimi ve tüberküloz enfeksiyonu arasında ilişki saptanmamıştır. Tüberküloz ile atopi arasındaki ilişkiyi incelen benzer Japon çalışmasında spesifik Ig E kullanılırken bu çalışmada cilt testi kullanılmıştır. Bu iki çalışmada farklı sonuçlar alınması kullanılan yöntem farklılığına dayandırılmıştır (109).

Bu farklı sonuçların nedeni de farklı çalışma dizaynları, uygulanan BCG suşlarının ve dozlarının farklı olması, test sonuçlarının değerlendirilmesinin farklı olması, farklı toplumlarda çevresel faktörlerin ve genetik olarak immun cevapların farklı olması olarak ileri sürülmektedir (51,107,110). Test sonuçları değerlendirilirken PPD pozitifliği için sınır değerinin 5 mm veya 10 mm alınması farklı sonuçlar alınmasının

nedeni olabilir. Atopinin değerlendirilmesinde prick cilt testi kullanılan çalışmamızda alerjik hasta grubunda PPD pozitifliği hem 5 mm'nin üzerinde hem de 10 mm'nin üzerinde kabul edildiğinde bile PPD pozitifliği ve prick cilt testi pozitifliği arasında ilişki saptanmadı. Benzer olarak PPD pozitifliği ve Ig E'nin 100 IU/ml'nin üzerinde olması arasında ilişki saptanmadı. Estonyalı çocuklarda da pozitif tüberkülin yanıtı (≥ 5 mm) astım ve ekzema ile ters orantılı iken atopi ile ters orantılı bulunmamıştır (110).

Bundan başka, tüberküloz enfeksiyonu ile atopi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar da mevcuttur (46,105,111). Bunlardan ilki, çok merkezli büyük bir çalışmada 13-14 yaşındaki çocuklarda tüberküloz bildirilme oranları ile astım ters orantılı bulunurken, alerjik rinit ve atopik ekzema ile de önemli oranda ilişkilendirilememiştir. Bu da tüberkülozun atopiden çok astım gelişimi üzerine etkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Çünkü tüberküloz gibi enfeksiyonlar özellikle akciğerleri etkileyerek lokal immun yanıtı neden olurlar ve sistemik immun yanıtı oluşturmazlar (46). Anlar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aktif tüberkülozlu olgularla karşılaştırıldığında inaktif tüberkülozlu olgularda alerjik semptomların oranı daha yüksek bulunmuştur. İnaktif tüberkülozlu olgularda astım bulguları yokken göz, burun ve cilt alerjisi daha yüksek oranda görülmüştür. Bu artış enfeksiyonun remisyonu ile gözlenirken, aktif enfeksiyon sırasında Th1 yönüne kayan dengenin Th2 yönüne değişmesi veya tüberkülozun başka etkileri ile açıklanabileceği ileri sürülmüştür (105).

Finlandiya'dan yapılan bir çalışmada 17 yaşından önce tüberküloz enfeksiyonu geçiren kadınlarda solunum yolu alerjisi prevalansı üzerine koruyucu etkisi gösterilirken, erkeklerde benzer etki gösterilememiştir (111).

Ülkemizde alerjik çocukların PPD yanıtını sağlıklı çocukları ile karşılaştıran iki çalışma yapılmıştır. Birincisi Kale ve ark. tarafından yapılan çalışmada total Ig E ve PPD endürasyonu arasında korelasyon saptanmamıştır. Aynı çalışmada PPD pozitiflik oranı (endürasyon ≥ 5 mm) atopik astımlı çocuklarda sağlıklı çocuklardan daha yüksek bulunurken fark anlamlı bulunmamıştır. PPD ≥ 10 mm olan çocukların oranı ise atopik çocuklarda sağlıklı çocuklara göre daha yüksek bulunmuştur (112). Bizim çalışmamızda da PPD pozitiflik oranı (endürasyon hem ≥ 5 mm hem de ≥ 10 mm) atopik çocuklarda sağlıklı hepatit A seropozitif çocuklardan daha yüksek bulunurken fark anlamlı bulunmadı. İkinci çalışma ise Özmen ve ark. tarafından hem tek BCG skarlı olan hem de iki BCG skarlı olan alerjik çocuklarda, sağlıklı çocuklara göre PPD yanıtları daha yüksek bulunmuştur (44).

Yılmaz ve ark. BCG ile tekrar aşılanan 538 atopik çocuk ve 198 non atopik çocuğun tüberkülin yanıtları karşılaştırılmış ve anlamlı fark bulunmamıştır. Tüberkülin yanıtı ve Ig E düzeyi arasında da korelasyon saptanmamıştır (49). Tüberküloz insidansının düşük (İsveç, Norveç ve Almanya) ve yüksek (Türkiye, Çin ve Gambia) olduğu ülkelerden yapılan çalışmalarda alerjik ve sağlıklı bireyler arasında PPD yanıtının farklı olmadığı gösterilmiştir (45,49,51,76,77,108,112). Bu çalışmalara göre, PPD yanıtı değişkenliği ve uygulanan aşı suşuna, kullanılan doza, aşılanma yaşına, aşılardan sonra geçen süreye ve yapılan aşı sayısına bağlıdır. Aktif enfeksiyon ve BCG ile tüberküloz dışı diğer mikobakteriler arasındaki çapraz reaksiyondan dolayı PPD yanıtı artabilmektedir. Atopik astımlı çocuklarda PPD yanıtının yüksek olması birçok hipotezle açıklanmaktadır (112). Birincisi alerjik bireylerde dermiste iritan ajanlara karşı artmış reaksiyondur. İkincisi ise PPD yanıtı primer olarak Th1 aracılıklı iken Th2 yanıtı atopik çocuklarda PPD yanıtının artmasında rol oynayabilir (44,112). Atopik bireylerde baskılanan TGF β üretimi hücrel immunitiyi baskılayarak PPD yanıtını arttırmaktadır. Üçüncü olarak ise Th1 yanıtının atopik bireylerde baskılandığı varsayılır. Fakat gerçekte ise yanıt baskılanmayıp, Th1 uyarısıyla IFN- γ 'nın göreceli artışı sonucunda PPD pozitifliğini arttırabilmektedir (112).

Atopik hastalıklar ile sık geçirilen enfeksiyonlar ve özellikle de TB ile orofekal yolla bulaşan hastalıklar arasında ters bir bağıntı olabileceği genel olarak kabul ediliyorsa da, bizim çalışmamızda, TB grubunda atopik hastalık sıklığı sağlıklı (HAV seropozitif) çocuklardan daha fazla idi. Ayrıca atopik hastalığı olanlarda PPD yanıtı etkilenmemektedir. Hepatit A geçirmiş olanlarda atopik hastalık sıklığı, normal popülasyondan daha az görülmeyle birlikte (13), HAV seropozitivitesi gösteren çocukların sayısının az olması nedeniyle, bu sonucun genellenmesinin doğru olmayacağı görüşündeyiz. TB ve HAV gibi kötü hijyenik ve düşük sosyoekonomik koşullarda sık rastlanan enfeksiyonların immun matürasyon döneminde karşılaşılmasının, atopiden koruduğu varsayımının multifaktöriyel nedenlerle ortaya çıkan bir durum olduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

1-Alerjik hastalığı olan çocukların ailelerinde astım, alerjik rinit ve atopik dermatit gibi alerjik hastalık öyküsü olması atopik hastalıklar açısından risk faktörüdür ($p<0,0001$).

2-Evde hayvan bakılması ve pasif sigara içiciliği atopik hastalıklar açısından risk faktörü değildir (sırasıyla $p>0,05$, TB grubu lehine $p=0,03$).

3-TB hasta ile temas öyküsü TB hastalığı açısından risk faktörüdür ($p<0,0001$).

4-TB grubunda atopik hastalık sıklığı sağlıklı (HAV seropozitif) çocuklardan daha fazla idi ($p=0,05$).

5-Atopik çocuklarda ortalama PPD yanıtı sağlıklı HAV seropozitif çocuklardan daha yüksek değildir ($p>0,05$).

6- Atopik hastalığı olan çocuklarda PPD'nin pozitif ve negatif olması, prick cilt testi pozitifliği ve total Ig E düzeyleri açısından fark yaratmamaktadır ($p>0,05$).

7- Atopik hastalığı olan çocuklarda, HAV Ig G pozitifliği ya da negatifliği, prick cilt testi pozitifliği ve total Ig E düzeyleri arasında fark oluşturmamaktadır ($p>0,05$).

8- HAV Ig G pozitifliği, alerjik hastalığı olan çocuklarda, TB tanılı çocuklardan daha düşüktür ($p=0,012$).

ÖZET

Son yıllarda atopik hastalıkların prevalansı gelişmiş ülkelerde artmaktadır. Atopik hastalıkların prevalasındaki artışa enfeksiyonların azalması ve aşılama programlarının neden olduğu ileri sürülmektedir. Alerjik duyarlılık ile tüberküloz (TB) ve orofekal yolla bulaşan özellikle hepatit A virüsü (HAV) enfeksiyonları arasındaki ters ilişki bildirilmektedir. Çalışmamızda TB ve hepatit A ile atopik hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Yüz atopik çocuk, 40 TB tanılı çocuk ve 40 HAV seropozitif çocuk çalışmaya alındı. HAV enfeksiyonu için serolojik testler (anti-HAV IgG), atopinin saptanması için alerjik hastalık bulgusu olan çocuklarda prick cilt testi ve PPD yapıldı.

Çalışmada, üç grup arasındaki sosyodemografik özellikler açısından önemli bir farklılık saptanmadı. Ailede atopi öyküsünün varlığı, atopik hastalıklar açısından risk faktörü olarak saptandı; ancak evde hayvan beslenmesi ve pasif sigara içiciliği atopik hastalıklar açısından risk faktörü olarak görülmedi. TB hasta ile temas öyküsü TB hastalığı açısından risk faktörü idi. Prick cilt testi pozitifliği HAV seropozitif grupta (%15) ve TB grubunda (%27,5) atopik gruptan (%74) daha düşük saptandı ($p < 0,0001$). HAV seropozitiflik prevalansı atopik grupta (%22), TB grubundan (%45) daha düşük saptandı ($p = 0,012$). Atopik çocukların PPD endürasyonu ($6,01 \pm 6,43$ mm) HAV seropozitif sağlıklı çocuklarından daha büyük bulundu ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). PPD pozitiflik (endürasyon ≥ 10 mm) oranı atopik çocuklarda (%33) sağlıklı HAV seropozitif gruptan (%30) daha yüksek olmasına rağmen aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Sonuç olarak atopi ile TB ve hepatit A arasında ters bir ilişki mevcut olduğu, atopi varlığının PPD pozitifliğini etkilemediği, TB geçiren çocuklarda atopik hastalık sıklığının sağlıklı (HAV seropozitif) çocuklara göre daha fazla olduğu görüldü.

ABSTRACT

Background: In recent decades, the prevalence of atopic diseases has risen in developed countries. It has been hypothesized that a reduction in infections and immunization programs may contribute to the increase in the prevalence of atopic diseases. An inverse association between allergic sensitization and markers of exposure to food-borne and orofecal infections (particularly hepatitis A virus, HAV) and tuberculosis (TB) has been reported. We investigated the relationship between infections (TB and HAV) and atopic diseases in this study.

Methods: A hundred atopic children, 40 children with the diagnosis of TB and 40 children seropositive for HAV were included in the study. Serological tests for HAV infection (anti-HAV IgG), allergic skin tests investigations for the detection of atopy and PPD were carried out.

Results: In this study, there was no significant divergence related to the socio-demographic characteristics between the three groups. For atopic diseases, positive family history was a significant risk factor, but passive smoking and pet ownership were not significant risk factors. For tuberculosis, positive family history was a significant risk factor. The rates of allergic skin test positivity in the HAV seropositive group (15%) and in the TB group (27,5%) were lower than in the atopic group (74%) ($p < 0,0001$). The prevalence of HAV positivity in the atopic group (22%) was lower than in the TB group (45%) ($p = 0,012$). The PPD induration in the atopic children ($6,01 \pm 6,43$ mm) was found to be greater than in the HAV seropositive children ($5,00 \pm 5,96$ mm), but the difference was not found to be statistically significant. ($p > 0,05$). Although the PPD positivity (induration ≥ 10 mm) rate was higher in atopic children (33%) than in HAV seropositive healthy children (30%), the difference was not found to be statistically significant ($p > 0,05$).

Conclusion: In conclusion, an inverse relationship between atopy and infections (TB and hepatitis A) was found. It was seen that the presence of atopy didn't influence PPD positivity and the prevalence of atopic diseases in children diagnosed as tuberculosis is higher than in HAV seropositive healthy children.

KAYNAKLAR

1. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The Inverse Association Between Tuberculin Responses and Atopic Disorder. *Science* 1997; 275 :77-79.
2. Von Hertzen LC. The hygiene hypothesis in the development of atopy and asthma-still a matter of controversy? *Q J Med* 1998; 91: 767-771.
3. Martinati LC, Boner AL. The inverse relationship between tuberculin responses and atopic disorder. *Allergy* 1997; 52: 1036-7.
4. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, et al. Cross-sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ* 1997; 314: 999-1003.
5. Shaheen SO, Aaby P, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW, Goudiaby A. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996; 347: 1792-6.
6. Alm JS, Lilja G, Pershagen G, Scheynius A. Early BCG vaccination and development of atopy. *Lancet* 1997; 350: 400-3.
7. Golding J. Immunization. In : Butler N, Golding J, eds. *From birth to five. A study of the health and behaviour of Britain's five-year-olds.* Oxford: Pergamon, 1986: 295-319.
8. Sander B, Skansen-Saphir U, Damm O, Hakansson L, Andersson J, Andersson U. Sequential production of Th1 and Th2 cytokines in response to live bacillus Calmette-Guerin. *Immunology* 1995; 86: 512-8.
9. Liu AH, Spahn JD, Leung DYM. Childhood Asthma. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*, ed. by Behrman RE, Kliegman RM, Jensen HB, 17th Ed. WB Saunders, Philadelphia 2004; 760-774.
10. Busse WW, Rosenwsser LJ. Mechanisms of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S799-804.
11. Warman KL, Silver EJ, Stein REK. Asthma Symptoms, Morbidity and Antiinflammatory Use in Inner-City Children. *Pediatrics* 2001; 108: 277-282.
12. Oneş U, Sapan N, somer A, Dişçi R, Salman N, Güler N, Yalçın I. Prevalence of childhood asthma in Istanbul, Turkey. *Alergy*. 1997; 52(5): 570-5.
13. Ones U, Akcay A, Tamay Z, Guler N, Zencir M. Rising trends of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III). *Allergy*. 2006; 61(12): 1448-53.

14. Kuyucu S, Saraçlar Y, Tuncer A , Saçkesen C, Adalıoğlu G, Sümbüloğlu V, Şekerel BE. Determinants of atopic sensitization in Turkish school children: Effects of pre- and post-natal events and maternal atopy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 62-71.
15. Townshend J, Hails S, Mckean M. Diagnosis of asthma in children. *BMJ* 2007; 335: 198-202.
16. Roche WR. Fibroblasts and asthma. *Clin Exp Allergy*. 1991; 21: 545-548.
17. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report II: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, MD: National Institutes of Health Publication; 1997.
18. Woolcock AJ, Peat JK, Trevillon LM. Changing prevalence of allergies worldwide. *Progr Allergy Clin Immunol* 1995; 3: 167–171.
19. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *Br Med J* 1989; 299: 1259–1260.
20. Ventura MT, Munno G, Giannoccaro F et al. Allergy, asthma and markers of infections among Albanian migrants to Southern Italy. *Allergy* 2004; 59: 632–636.
21. Matricardi PM, Rosmini F, Panetta V, Ferrigno L, Bonini S. Hay fever and asthma in relation to markers of infection in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 381-7.
22. von Mutius E. Infection: friend or foe in the development of atopy and asthma? The epidemiological evidence. *Eur Respir J* 2001; 18: 872–881.
23. Romagnani S. The role of T lymphocytes in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 399-408.
24. Linneberg A, Østergaard C, Tvede M, Andersen LP, Nielsen NH, Madsen F, Frølund L, Dirksen A, Jørgensen T. IgG antibodies against microorganisms and atopic disease in Danish adults: The Copenhagen Allergy Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 847-53.
25. Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, Wahn U. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001; 322: 390-395.
26. von Mutius E. The influence of birth order on the expression of atopy in families: a gene-environment interaction? *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1454–1456.
27. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, et al. Skin test reactivity and number of siblings. *BMJ* 1994; 308: 692–5.

28. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000; 343: 538-43.
29. Martinez FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22: S76–82.
30. Montalbano MM, Lemanske RF. Infections and asthma in children. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 334–337.
31. Gonzalez-Quintela A, Gude F, Boquete O, Aguilera A, Rey J, Meijide LM, Fernandez-Merino MC, Vidal C. Association of hepatitis A virus infection with allergic sensitization in a population with high prevalence of hepatitis A virus exposure. *Allergy* 2005; 60: 98–103.
32. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M, Bonini S. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000; 320: 412–7.
33. Cuthbert JA. Hepatitis A: old and new. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 38–58.
34. McIntire JJ, Umetsu SE, Macaubas C, Hoyte EG, Cinnioglu C, Cavalli-Sforza LL, et al. Immunology: hepatitis A virus link to atopic disease. *Nature* 2003; 425: 576.
35. Kocabaş E, Yapıcıoğlu H, Yıldızdaş D, Kendirli SG, Burgut R. The prevalence of atopy in children with antibodies against hepatitis A virus and hepatitis B virus. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2006; 48: 189-196.
36. 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.
37. Cullinan P, Harris JM, Newman Taylor AJ, Jones M, Taylor P, Dave JR, Mills P, Moffat SA, White CW, Figg JK, Moon AM, Barnes MC. Can early infection explain the sibling effect in adult atopy? *Eur Respir J* 2003; 22: 956–961.
38. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, et al. Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic disease: a birth cohort study with the West Midlands General Practice Research Database. *J Allergy Clin Immunology* 2002; 109: 43–50.
39. Uter W, Stock C, Pfahlberg A, Guillen-Grima F, Aguinaga-Ontoso I, Brun-Sandiumenge C, Kramer A. Association between infections and signs and symptoms of 'atopic' hypersensitivity – results of a cross-sectional survey among first-year university students in Germany and Spain. *Allergy* 2003; 58: 580–584.

40. Bodner C, Anderson WJ, Reid TS, Godden DJ. Childhood exposure to infection and risk of adult onset wheeze and atopy. *Thorax*. 2000; 55: 383-387.
41. Seiskari T, Kondrashova A, Viskari H, Kaila M, Haapala AM, Aittoniemi J, Virta M, Hurme M, Uibo R, Knip M, Hyöty H and The EPIVIR study group. *Clinical and Experimental Immunology* 2007; 148: 47-52.
42. McIntire JJ, Umetsu SE, Akbari O, et al. Identification of Tapr (an airway hyperreactivity regulatory locus) and the linked Tim gene family. *Nat Immunol* 2001; 2: 1109–1116.
43. Umetsu DT, McIntire JJ, DeKruyff RH. TIM-1, Hepatitis A Virus and the Hygiene Theory of Atopy: Association of TIM-1 with Atopy. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2005; 40: S43.
44. Ozmen S, Tomac N, Uysal A, Arslan Z, Kuyucu N, Yoney A. Tuberculin responses in children with allergic diseases. *Allergy* 2002; 57: 1059–1062.
45. Ota MOC, van der Sande MAB, Walraven GEL, et al. Absence of association between delayed type hypersensitivity to tuberculin and atopy in children in The Gambia. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 731-736.
46. von Mutius E, Pearce N, Beasley R, Cheng S, von Ehrenstein O, Björkstén B, Weiland S. International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema. *Thorax* 2000; 55: 449-453.
47. Smit JJ, Folkerts G, Nijkamp FP. Mycobacteria, genes and the 'hygiene hypothesis'. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2004; 4: 57–62.
48. Grüber C, Nilsson L, Björkstén B. Do early childhood immunizations influence the development of atopy and do they cause allergic reactions? *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 296–311.
49. Martinati L, Boner A. The inverse relationship between tuberculin responses and atopic disorder. *Allergy* 1997; 52: 1036–1037.
50. Yılmaz M, Bingöl G, Altıntaş D, Kendirli SG. Correlation between atopic diseases and tuberculin responses. *Allergy* 2000; 55: 664-667.
51. Grüber C, Kulig M, Bergmann R, Guggenmoos-Holzmann I. Delayed Hypersensitivity to Tuberculin, Total Immunoglobulin E, Specific Sensitization, and Atopic Manifestation in Longitudinally Followed Early Bacille Calmette-Guérin-Vaccinated and Nonvaccinated Children. *Pediatrics* 2001; 107: 36.
52. Marks GB, Kitty Ng, Zhou J, Toelle BG, Xuan W, Belousova EG, Britton WJ. The effect of neonatal BCG 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.
53. Wong GW, Hui DS, Tam CM, Chan HH, Fok TF, Chan-Yeung M, et al. Asthma, atopy and tuberculin responses in Chinese schoolchildren in Hong Kong. *Thorax* 2001; 56: 770-3.
54. Obihara CC, Beyers N, Gie RP, Potter PC, Marais BJ, Lombard CJ, Enarson DA, Kimpfen JLL. Inverse association between Mycobacterium tuberculosis infection and atopic rhinitis in children. *Allergy* 2005; 60: 1121–1125.
55. Long CE, McBride JT, Hall CB. Sequelae of respiratory syncytial virus infections. A role for intervention studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1678–1681.
56. 72. Benn CS, Melbye M, Wohlfahrt J, Bjorksten B, Aaby P. Cohort study of sibling effect, infectious diseases, and risk of atopic dermatitis during first 18 months of life. *BMJ* 2004; 328: 1223.
57. Bager P, Westergaard T, Rostgaard K, Hjalgrim H, Melbye M. Age at childhood infections and risk of atopy. *Thorax* 2002; 57: 379–82.
58. Paunio M, Heinonen OP, Virtanen M, et al. Measles history and atopic diseases: a population-based cross-sectional study. *JAMA* 2000; 283: 343–346.
59. Bodner C, Godden D, Seaton A. Family size, childhood infections and atopic diseases. The Aberdeen WHEASE Group. *Thorax* 1998; 53: 28–32.
60. Aaby P, Shaheen S, Heyes C, Goudiaby A, Hall A, Sheill A, et al. Early BCG vaccination and reduction in atopy in Guinea-Bissau. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 644-50.
61. Black PN. Does atopy protect against enteric infections? *Allergy* 2005; 60: 30–34.
62. Dold S, Heinrich J, Wichmann HE, Wjst M. Ascaris-specific IgE and allergic sensitization in a cohort of school children in the former East Germany. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 414–420.
63. Sepp E, Julge K, Vasar M, Naaber P, Bjorksten B, Mikelsaar M. Intestinal microflora of Estonian and Swedish infants. *Acta Paediatr* 1997; 86: 956-61.
64. Klingler PJ, Metzger PP, Seelig MH, Pettit PD, Knudsen JM, Alvarez SA. Clostridium difficile infection: risk factors, medical and surgical management. *Dig Dis* 2000; 18: 147-60.

65. Bjorksten B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 516-20.
66. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1076-9.
67. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder Waltraud E, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001; 358: 1129-33.
68. Ramseya CD, Celedóna JC. The hygiene hypothesis and asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2005; 11: 14–20.
69. Tantisira KG, Weiss ST. Childhood infections and asthma: at the crossroads of the hygiene and Barker hypotheses. *Respir Res* 2001; 2: 324-327.
70. Munoz FM, Starke JR. Mycobacterial Infections. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*, ed. by Behrman RE, Kliegman RM, Jensen HB, 17th Ed. WB Saunders, Philadelphia 2004; 958-972.
71. Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 636–647.
72. Mandalakas AM, Starke JR. Current Concept of Childhood Tuberculosis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16: 93-104.
73. Beyers N, Gie RP, Zietsman HL, et al. The use of a geographical information system (GIS) to evaluate the distribution of tuberculosis in a high-incidence community. *S Afr Med J* 1996; 86: 40-41.
74. Riley RL. Airborne infection. *Am J Med* 1974; 57: 466–475.
75. Dannenberg AM. Pathogenesis of pulmonary tuberculosis [Koch centennial supplement]. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 25–30.
76. Wallgren A. Primary pulmonary tuberculosis in childhood. *Am J Dis Child* 1935; 49: 1105–1136.
77. Marais BJ, Gie RP, Schaaf S, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood Pulmonary Tuberculosis Old Wisdom and New Challenges. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1078-90.
78. Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 624-32.

79. Dannenberg AM Jr. Immune mechanisms in the pathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 369-378.
80. Schluger NW. The pathogenesis of tuberculosis. The first one hundred (and twenty –three) years. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 33: 251-56.
81. Dannenberg AM Jr. Delayed-type hypersensitivity and cell-mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis. *Immunol Today* 1991; 12: 228-233.
82. Iseman MD. A clinician's guide to tuberculosis. Philadelphia :Lippincott Williams and Wilkins; 2000: 63-96.
83. Cruz AT, Starke JR. Clinical manifestation of tuberculosis in children. *Pediatr Respir Reviews* 2007; 8: 107-117.
84. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998; 53: 536-48.
85. American Academy of Paediatrics. Pickering L, editor. Red Book: report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2000.
86. WHO manual treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 3rd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, 1997.
87. Cuthbert JA. Hepatitis A: Old and New. *Clin. Microbiol. Rev.* 2001; 14: 38-58.
88. Yapicioglu H, Alhan E, Yildizbaş D, Yaman A, Bozdemir N. Prevalence of Hepatitis A in Children and Adolescents in Adana, Turkey. *Indian Pediatrics* 2002; 39: 936-941.
89. Sidal M, Ünüvar E, Oğuz F, Cihan C, Onel, Badur S. Age-specific seroepidemiology of hepatitis A, B, and E infections among children in Istanbul, Turkey. *Eur J Epidemiol* 2001; 17(2): 141-4.
90. Brundage SC, Fitzpatrick AN. Hepatitis A. *Am Fam Physician* 2006; 73(12): 2162-8.
91. Dienstag JL. Hepatitis A virus: virologic, clinical, and epidemiologic studies. *Human Pathol.* 1981; 12(12): 1097-1106.
92. Siegl G. Hepatitis A virus infection. A review. *Schweiz Rundsch Med Prax.* 2003; 92(40): 1659-73.
93. Stapleton JT. Host immune response to hepatitis A virus. *J Infect Dis.* 1995; 171(1): S9-14.

94. Snyder J, Pickering LK. Viral Hepatitis. In: Nelson Textbook of Pediatrics, ed. by Behrman RE, Kliegman RM, Jensen HB, 17th Ed. WB Saunders, Philadelphia 2004; 1324-1332.
95. Wegmann T, Lin H, Guilbert L, Mosmann TT. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol Today* 1993; 14: 353–356.
96. Martinez FD. Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective? *Thorax* 1994; 49: 1189–91.
97. Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, et al. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999; 353 :196-200.
98. Jenmalm M. Reduced T cell function in atopic children. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 118: 395–398.
99. Kalyoncu AF, Stalenheim G. Serum Ig E levels and allergic spectra in immigrants to Sweden. *Allergy* 1992; 47: 277-80.
100. Umetsu DT, Akbari O, Dekruyff RH. Regulatory T cells control the development of allergic disease and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 480–7.
101. Larche M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 450-63.
102. Wittig HJ, Belloit J, De Fillipi I, Royal G. Age-related serum immunoglobulin E levels in healthy subjects and in patients with allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 1980; 66(4): 305-13.
103. Eigenmann PA, Sampson HA. Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 1998; 9(4): 186-91.
104. Akçakaya N, Kulak K, Hassanzadeh A, Camcioğlu Y, Cokuğraş H. Prevalence of bronchial asthma and allergic rinitis in Istanbul school children. *Eur J Epidemiol*. 2000; 16(8): 693-9.
105. Anlar FY, Kabasakal E, Karşı R. Tuberculosis and atopy: A study in an endemic area. *Respiratory Medicine* 2006; 100: 1647–1650.
106. Strannegard IL, Larsson LO, Wennergren G, Strannegard O. Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. *Allergy* 1998; 53(3): 249-54.
107. Alm J, Lilja G, Pershagen G, Scheynius A. Early BCG vaccination and the development of atopy. *Lancet* 1997; 350: 400-3.

108. Omenaas E, Jentoft HT, Vollmer WM, Buist AS, Gulsvik A. Absence of relationship between tuberculin reactivity and atopy in BCG vaccinated young adults. *Thorax* 2000; 55: 454–458.
109. Nuhoglu Y, Nuhoglu C, Ozcay S. The association between delayed type hypersensitivity reaction to *Mycobacterium tuberculosis* and atopy in asthmatic children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003; 31: 14–17.
110. Annus T, Montgomery SM, Riikjarv M.-A, Björkstén B. Atopic disorders among Estonian schoolchildren in relation to tuberculin reactivity and the age at BCG vaccination. *Allergy* 2004; 59: 1068–1073.
111. von Hertzen L, Klaukka T, Mattila H, Haahtela T. *Mycobacterium tuberculosis* infection and the subsequent development of asthma and allergic conditions. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104: 1211–1214.
112. Kale HS, Taştan Y, Pinçe O, Altuncu E, Erginöz E. Is the *Mycobacteria*-Derived Purified Protein Response in Atopic Asthmatic Children Different? *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 135: 229–234.