

Astım ve Atopi-Refahtın Bedeli mi?

ASTHMA AND ATOPY—THE PRICE OF AFFLUENCE?

L. C. von HERTZEN,^{a,b} T. HAAHTELA^a

^aDivision of Allergy, Skin and Allergy Hospital, Helsinki University Central Hospital

^bThe Finnish Lung Health Association, Sibeliuksenkatu, Helsinki, FINLAND

© von Lertzten LC, Haahnela T. Asthma and Atopy—The Price of a Uence?. Allergy 2004;59:124-137.

Özet

Atopik hastalıkların birçok boyutu üzerinde bilgi düzeyinde sağlanan ilerlemeye rağmen, özellikle çocuklar arasında istenmeyen yönde prevalans eğilimleri geri döndürülemedi. Atopik hastalıkların gelişimine karşı koruma sağlama kapasitesinin, sosyal refah düzeyimize rağmen olmaması akla gelmektedir. Son yıllarda dikkatler hijyen hipotezi üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bu değerlendirme çevre ve yaşam biçiminin, Doğu-Batı gradyanı perspektifinden atopik hastalık gelişimi üzerine olan etkisini incelemekte, bunu yaparken de hijyen hipotezine geniş manada vurgu yapmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Astım, atopi, Doğu, hijyen hipotezi, enfeksiyonlar, Batı

Türkiye Klinikleri J Allergy-Asthma 2004, 6: 73-88

Abstract

Irrespective of improved knowledge of many aspects of atopic diseases, the unfavorable trends in their prevalence particularly among children could not have been reversed. A growing body of evidence suggests that something may lack from our societal affluence that has the capacity to provide protection against the development of atopic diseases. Much attention during the last years has been devoted to the hygiene hypothesis. This review outlines the impact of environment and lifestyle, particularly from the perspective of the East-West gradient, on the development of atopic diseases, with a special emphasis on the hygiene hypothesis in its broadest sense.

Key Words: Asthma, atopy, East, hygiene hypothesis, infections; West

Dünyanın farklı bölgelerinden birçok epidemiyolojik çalışma, birbiriyle uyumlu olarak atopik hastalıkların gelişiminde 2 önemli vasıf olduğunu öne sürmüştür: i) özellikle gelişmiş ülkelerde son 30-40 yıl içinde görülen anlamlı artış (geçici değişiklikler), ii) ülkeler ve bölgeler arasında, coğrafi olarak birbirine komşu bile olsalar görülen varyasyon (uzaysal varyasyon). Bu vasıflar, 20 yıl önce zaten bilinmekteydi ve artan refah düzeyi ve eşlik eden sosyal değişimlerin getirdiği çevresel belirleyicilere işaret etmektedir.^{1,2}

Günümüzdeki astım ve atopi araştırmalarının çoğu, bu fenomenin nedenlerini açıklamak üzerine odaklanmıştır. Atopik astım, çocukluk çağının en sık kronik hastalığıdır ve dünya çapında hastalığın birçok boyutuna ilişkin bilgilerin artmasına karşın,

astım ve atopi prevalansındaki artışın önüne geçilememektedir. Bu makale, kısaca atopik hastalıkların gelişimi üzerine çevre ve yaşam biçiminin etkilerine ilişkin epidemiyolojik verileri, Doğu-Batı farkı gözeterek sunmaktadır. Hijyen hipotezi üzerine özel vurgu yapılacaktır. Bu veriler, Medline araştırmaları ve ilgili makalelerin referanslarından derlenmiştir. Arama terimleri, “allerji”, “astım”, “atopi”, “epidemiyoloji”, “uluslararası”, “enfeksiyonlar” ve “hijyen hipotezi” idi. İngilizce olan metinler incelemeye alındı.

Atopik Hastalıkların Görülmesinde Doğu-Batı Farkı

Bu değerlendirmede, “Batı” tabiri genellikle gelişmiş, müreffeh, modern yaşam biçimi ve Pazar ekonomisi olan ülkeleri, “Doğu” tabiri ise gelişmekte olan veya daha önceden sosyalist rejimle yönetilen, daha az müreffeh ve daha geleneksel yaşam biçimi olan ülkeleri ifade etmektedir.

Yazışma Adresi/Correspondence: Leena von HERTZEN
The Finnish Lung Health Association
Sibeliuksenkatu 11 A 1, 00250 Helsinki
FINLAND

Gregg'in gözlemleri astım prevalansında ülkeler arasında ciddi farklar olduğu ve astımın gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre daha sık görüldüğü yönündeydi.^{1,3-5} 1980'lerin sonundan itibaren bazı uluslararası karşılaştırmalar da bu gözlemleri doğruluyordu. Fakat, bu çalışmalar sadece sınırlı sayıda ülkeyi kapsıyor ve farklı ve çoğunlukla standardize edilmemiş metodoloji nedeniyle karşılaştırılabilir olamıyordu.

Günümüze değin, biri çocuklarda [Çocukluk Çağında Astım ve Allerjinin Uluslararası Çalışması (ISAAC)], diğeri yetişkinlerde [Avrupa Birliği Solunum Sağlığı Araştırması (ECRHS)] olmak üzere iki anlaşılır uluslararası çalışma, standardize edilmiş yöntemlerle tamamlanmıştır. Bu çalışmalar, sonuç olarak erken gözlemleri doğrulamış ve atopik hastalıkların prevalansı için güvenilir global bir harita sağlamıştır.⁶ Dünya çapındaki ISAAC çalışması, atopik hastalıklardaki artışın altında yatan faktörleri belirlemek için yapılmış ve 56 ülkeden, 155 merkezde, yazılı ve videokaset kayıtlı anketlerde, en yüksek astım semptomları prevalansı, İngilizce konuşulan müreffeh ülkelerde, en seyrek ise Doğu Avrupa, Rusya, Çin, Hindistan ve Etiyopya'da idi. Allerjik rinokonjunktivit ve ekzema için, en düşük prevalans bölgeleri, astım semptomları için olanlara benzerdi.^{7,8} ECHRHS, 22 ülkeden yetişkinlerde astım, atopi ve bronşial hiperreaktivitenin standardize metodlarla ölçüldüğü, sadece Avrupa ülkelerinin değil Avustralya, Afrika ülkeleri ve Hindistan'ın da dahil olduğu bir çalışmaydı. Astım semptomları daha çok İngilizce konuşulan gelişmiş ülkelerde (Büyük Britanya, Avustralya, Yeni Zelanda, İrlanda Cumhuriyeti ve ABD) görüldü. Daha düşük prevalans, diğer Avrupa ülkeleri, Kuzey Afrika ve Hindistan'da mevcuttu. Atopinin en yüksek prevalansı, bir veya daha çok pozitif allerjen-spesifik immünglobulin E (IgE) sonucu olarak tanımlanmış olup, astım semptomlarına benzer dağılım göstermekteydi.

Doğu-Batı kavramlarının atopik hastalıklar üzerindeki etkisine dair, çarpıcı bir çalışma 1989'daki tekrar birleşme sonrası Almanya'dan geldi. Von Mutius ve arkadaşları, genetik olarak benzer bireylerde atopik hastalık prevalansının (astım, bronşial hiperreaktivite, cilt prick test ile

değerlendirilebilen atopik duyarlılık) önceki Batı Almanya (Münih)'da yaşayan okul çocuklarında (n= 7445), Doğu Almanya (Leipzig ve Halle)'dakilere (n= 4534) göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışma aynı grubun 2 yıl önce yaptığı preliminere çalışma sonuçlarıyla örtüşmektedir.¹¹ Nicolai ve arkadaşları, ülkenin Batı'sından 5313, Doğu'sundan 2617 yetişkinle yaptıkları çalışmada benzer bir Doğu-Batı farklılığını atopi prevalansı (spesifik IgE düzeyleri ile tanımlanan) bakımından ortaya koymuşlar ve bu çalışmayı 40 yaş altı yetişkinlerde yapmışlardır.¹² Daha sonra benzer sonuçlar, çocuklar ve yetişkinler üzerinde yapılan birkaç çalışmada İsveç ve Polonya, İsveç ve Estonya, Finlandiya ve Rusya, Baltık ülkeleri ve İsveç, Baltık ülkeleri ve Özbekistan'ı mukayese eden raporlar ile ortaya konmuştur.¹³⁻¹⁷

Çevre ve yaşam biçiminin atopik hastalıkların gelişimi üzerine olan etkisi, göçmenler üzerinde yapılan bazı çalışmalarda ortaya konmuştur. 1970'lerin başlarında Morrison Smith, Birleşik Krallık'ta doğan Asyalı ve Batı Hindistanlı çocukların astım prevalansının İngiliz çocuklarıyla çok benzer olduğunu, fakat kendi ülkelerinde doğmuş göçmen çocuklarında astım prevalansının İngiliz çocuklarından daha düşük olduğunu bildirmiştir.¹⁸ Waite ve arkadaşları, kasırgadan dolayı Tokelau adasından Yeni Zelanda'ya göç etmiş çocuklarla, hala Tokelau adasında yaşayan çocukları karşılaştırmış.¹⁹ Atopik bozuklukların, astım, rinit ve ekzemanın prevalansı, Yeni Zelanda'da yaşayan göçmenlerde Tokelau adasındaki çocuklardan daha fazla bulundu. Sadece çocuklarda değil, yetişkin göçmenlerde de, yeni bir çevre ve yaşam biçiminin atopik hastalıkların ortaya çıkışını etkilediği bildirilmiştir. Kalyoncu ve arkadaşları, İsveç'e gelen 134 yetişkin göçmende allerji spektrumunun yeni çevre ile zamanla değiştiğini ve kademeli olarak o bölgenin yerli ahalisine benzediğini ortaya koymuştur.²⁰ Bunun yanında, göçmenlerin artmış toplam serum IgE düzeyleri, zamanla bir azalma göstermiş ve 10.5 yıl içinde yerli ahalinin düzeylerine ulaşmıştır, bu IgE düzeylerinin kalıtsal faktörlerden çok çevresel etmenlerden etkilendiğini göstermektedir. Bu veriler, aynı zamanda göçmenlerin

temel allerjenlere karşı yetişkinlik döneminde de duyarlılandıklarını göstermektedir. Yetişkinlik döneminde korunmanın kaldırılması, örneğin yeni çevrede enfeksiyonlara maruziyetin azaltılması, genetik olarak yatkın bireylerde atopik yanıtları serbestleştirebilir.²¹

Ek olarak, Tropik bölgelerde yapılan bazı çalışmalarında, atopik bozuklukların daha çok kentlerde yaşayan bireylerde, gelişmiş ve kalkınmış bölgelerde, kırsal kesime ve geleneksel yaşam biçiminin devam ettiği yörelere oranla daha sık görüldüğünü ortaya koymaktadır.²²⁻²⁶ Sahra altı Afrika yöresinde, durum daha karmaşıktır. ISAAC çalışmasında düşük ekonomik düzeyli Batı Afrika ülkelerinin bazılarında saman nezlesi ve astım prevalansının yüksekliğinin nedeni açıklanamamıştır. Ayrıca Afrika'da astım ve atopiye yönelik incelemeler endemik parazit infestasyonlarıyla komplike hale gelmekte ve atopik hastalık görülmesini karmaşık bir hale getirmektedir.²⁷

Atopik Hastalık Prevalansında Doğu-Batı Farklarını Hangi Faktörler Açıklayabilir?

Yaşam tarzı ve hayat standardı

Geleneksel risk faktörleri ve zaman eğilimlerinin gözlenen coğrafi farklılıkları, geniş ölçüde açıklamadığı ortaya çıkmıştır.⁶ Daha önceden de gözlemlendiği gibi, gelişmiş Batı ülkelerinde son 50 yılda norm olarak oluşturulan önlemler arasında evde kullanılan su ve gıdalara yönelik etkin halk sağlığı ve hijyen programları, aşı kampanyaları, erken dönemde yaygın antibiyotik kullanımı, aile planlaması vardır.²⁸ Bu önlemler, erken dönemde enfeksiyon maruziyetini anlamlı olarak azaltarak, bağışıklık sisteminin olgunlaşma sürecini bir bakıma sekteye uğratmakta, Th1 bağışıklık hafızası oluşumunu ve solunum yoluyla alınan allerjenlere tolerans gelişimini bozmaktadırlar. Bu durum özellikle genetik olarak atopik hastalıklara yatkın bireylerde görülmektedir.²⁸ Almanların yapmış oldukları çalışmalarda, preliner beklentilerin tersine, atopik durumların prevalansı araç trafiği ve NO₂, SO₂ gibi maddelere maruziyetle ilişkili bulunmamıştır.²⁹ Aynı zamanda eski tarz ve daha az kentsel yaşam biçimi koşullarının atopik hastalıklara karşı koruma sağladığını göstermişlerdir.^{30,31}

Atopik hastalık prevalansında Doğu-Batı Avrupa arası farklar, özellikle geç 1950'lerden sonra doğan nüfusta belirginleşmektedir ki, bu da kıtanın iki yakasında iki farklı yaşam biçiminin oluşmaya başladığı döneme tekabül etmektedir.^{12,14,17,32,33}

Aile büyüklüğü ve kreşe erken gitme

Kardeş sayısının atopik hastalık gelişimine katkıda bulunduğu dair kanıtlar mevcuttur. Yaşça büyük kardeş sayısı ve daha az olarak da, yaşça küçük kardeş sayısı, saman nezlesi, atopik ekzema, cilt test reaktivitesi ve özgül IgE antikorlarının çocuklar, adolesanlar ve yetişkinlerde bulunmasıyla ters orantılıdır (von Mutius tarafından derlenmiştir).³⁴ Ancak astım için bu ilişki daha karmaşık görünmektedir, yapılan birkaç çalışmada astım için bu ters orantı ortaya konamamıştır.³⁴ Yakın zamanda yapılan bir araştırmada, Karmaus ve arkadaşları, benzer bir yargıya vardılar: Atopik ekzema, saman nezlesi ve allerjik duyarlılık kardeş sayısı ile ters orantılıdır, çoğu çalışma kardeş atopi sayısı ile doz-yanıt ilişkisi göstermekteydi.³⁵ Astım için benzer şekilde ilişki bulunamadı. Bunun altında yatan nedenlere yönelik öne sürülen nedenler, astım tanımındaki belirsizliklerle örtüşmektedir. Özellikle infant ve erken çocukluk dönemindeki astım için mümkün olabilecek yanlış sınıflandırmalar, saman nezlesi ve atopik ekzema için geçerli değildir. Kardeşlerin atopi üzerindeki belirleyici etkisi, astım için geçerli değildir.³⁵ Hayatın "pencere" döneminde, bağışıklık sisteminin gelişmesi için çevresel uyaranlar gereklidir. Özellikle genetik olarak yatkın bireylerde, bu süreç astım için hayatın daha erken döneminde ve daha dar bir sürece sınırlı olabilmektedir. Atopi ve saman nezlesi için ise bu periyod daha geniştir. Benzer şekilde birden fazla "pencere" döneminin olması da mümkündür veya bunlar kronolojik yaşla da ilişkili olmayabilir, fakat spesifik allerjenlere maruz kalma zamanlaması ile ilgili olabilir.^{36,37} Kardeş etkisinin arkasındaki mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır. Çocukluk döneminde enfeksiyonlara artmış maruziyet mutlaka önemli bir faktördür, ancak büyük olasılıkla diğer faktörler, örneğin fetal hayatla ve gebelik sırasındaki maternal endokrin sistemle ilişkili etmenler rol oynamaktadır.^{38,39}

Rahim içi dönemde kurşuna maruz kalmanın, kord kanında toplam IgE düzeyini yükselttiği bilinmektedir, bu etkinin atopi gelişimindeki rolü açıktır.⁴⁰

Aile büyüklüğüne benzer şekilde, kreşe erken girme atopik durumlar için riski azaltan bir etmen-dir, çünkü enfeksiyonlarla daha çok karşılaşmaktadır.^{41,42} Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, 8 çalışmadan elde edilen sonuçlar analiz edilmiş ve derin farklılıklar olduğu ortaya çıkmıştır.⁴³ Kreşe gitme ve astım ile atopi arasında (ters) bir ilişki olup olmadığı belirsizdir. Bu tutarsız sonuçların nedeni daha çok metodolojiktir. Maruz kalma değişkeni olan “kreşe gitme”, çalışmada net olarak tanımlanmamıştır. Bazı çalışmalarda referans grup tipi belirsiz kaldı ve referans grubunun ev dışında bir tür kreşe gidip gitmediği belirtilmemiştir. Bunun da ötesinde, bu çalışmaların hiçbirinde ev içi hava kalitesinin durumundan söz edilmemiştir.⁴³

Maternal stres

Batı toplumlarında modern yaşamın karakteristik özelliklerinden birisi de, kadınları giderek daha çok etkileyen işe bağlı strestir. Gebelik sırasında devam eden stres gelişmekte olan bağışıklık sistemini etkileyebilir ve bu astım ve atopi prevalansında bölgesel farklar için ek bir faktör olabilir (geçici değişiklikler için de geçerlidir). Prenatal intrauterin çevrenin bireyin bundan sonraki yaşamında önemli bir rol oynadığı iyi bilinmektedir.⁴⁴ Uzamış maternal stres, süregen yüksek kortizol sekresyonuna yol açarak, bağışıklık sistemi gelişimini etkileyebilir, bu etki özellikle TH1/TH2 hücre farklılaşmasında kendini gösterir ve genetik olarak yatkın bireylerde atopik hastalıklara yatkınlığı arttırmaktadır. Ancak, her ne kadar bu durumu destekleyecek yeterli veri hayvan modellerinden elde edilmişse de, insanlardan edinilen veriler halen çok azdır (von Herten tarafından değerlendirilmiştir).³⁹

Hijyen hipotezi

Geçen 10 yılda hijyen hipotezi üzerine dikkatler yoğunlaşmıştır -erken dönemdeki enfeksiyonlar ile daha sonra astım ve atopi gelişimi arasındaki görünür ters orantı- bir zamanlar epidemiyolojik

bağıntılar üzerine kurulu iken, artık immunolojik temeller üzerinden güçlü destek bulmuştur ve en geniş anlamda en mantıklı biçimde astım ve atopi prevalansındaki geçici değişiklikler ve bölgesel farklılıkları açıklayan hipotez olarak görünmektedir.⁴⁵⁻⁴⁸ En geniş anlamda hijyen hipotezi, sadece viral ve bakteriyel enfeksiyonları değil, paraziter enfeksiyonları ve lipopolisakkaritler gibi bakteriyel bileşenlere maruziyeti, gastrointestinal sistemdeki kommensal bakterilere maruziyeti ve kırsal çevre etkenlerine açık olmayı (örneğin farklı kaynaklardan geniş bir mikroorganizma spektrumuna açık olma) da içermektedir. Bu immunomodülasyonda rol oynayan mekanizmalar ve immunolojik temeli, detaylı olarak yakın zamandaki birkaç yayında tartışılmıştır ve bundan tekrar söz edilmeyecektir.⁴⁹⁻⁵⁴ Buna ek olarak, bazı hayvan çalışmaları, hijyen hipotezi için destek sağlamıştır, fakat bu veriler bu değerlendirmenin çerçevesi ötesindedir.⁵⁵⁻⁵⁸

Bundan sonraki kısımda, ağırlıklı olarak günümüze kadar hijyen hipotezi üzerine elde edebildiğimiz epidemiyolojik literatür 5 kategoride ele alınacaktır: 1) mikrobik patojenlere maruziyet (tek ajan, çoklu ajanlar, belirtilmemiş), 2) lipopolisakkarit (LPS) maruziyeti, 3) gastrointestinal kommensallere maruziyet, 4) kırsal yaşam çevresi ve evcil hayvanlara maruziyet ve 5) parazitlere maruziyet. Bu çalışmalar Tablo 1’de özetlenmiştir.

Bakteriyel, viral ve protozoal patojenlere maruziyet

Mikroorganizmalar için ilginç tekrar uyanması, fakat astımı başlatan ve uyaran ajanlar olarak değil, atopik hastalıklara karşı koruyucu etkilerinden dolayı olmuştur. Bu en sonunda üç öncül çalışmanın çocukluk enfeksiyonları ve takiben astım ve atopi gelişimi arasındaki ters orantıyı işlemeleri ile olmuştur.⁵⁹⁻⁶¹

Tek ajan. 1996’da, kızamık enfeksiyonu ile atopi arasındaki ters orantı, SPT’ler ile belirlenip, Gine-Bissau’lu genç yetişkinler üzerinde bir kohort çalışmada gösterilmiştir ve ertesi yıl benzer ters orantı, İtalyan acemi erlerinde çocukluk çağında hepatit A geçirilmesi ve SPT ile serum IgE antikorları ile saptanan atopi arasında ortaya kondu.^{59,60}

Tablo 1. Potansiyel bağışıklık sistemi düzenleyici ilaçlara maruziyet ve atopik hastalık görülmesi arasındaki ters bağıntı üzerine yapılan çalışmalar.

Birinci otör, yıl	Çalışma tipi	Bağışıklık düzenleyici (ilaç)lar	Ref. no
Bakteriyel, viral ve protozoal patojenlere maruziyet			
Shaheen, 1996	Düzlemsel (retrospektif)	Kızamık	57
Matricardi, 1997	Kesitsel	Hepatitis A	58
Shirakawa, 1997	Kesitsel	M. tuberculosis	59
von Herten, 1999	Düzlemsel (retrospektif)	M. tuberculosis	63
von Mutius, 2000	Ekolojik	M. tuberculosis	62
Kosunen, 2002	Düzlemsel (retrospektif)	H. pylori	64
Matricardi, 2000	Kesitsel	Hepatitis A, H. pylori, T. gondii	68
Matricardi, 2002	Kesitsel	Hepatitis A, herpes simplex, T. gondii	69
Linneberg, 2003	Kesitsel	Hepatitis A, H. pylori, T. gondii*	70
Gerrard, 1976	Kesitsel	Belirtilmemiş	71
Anderson, 1978	Kesitsel	Belirtilmemiş	72
Samuels, 1961	Anektodal veri	Belirtilmemiş	74
Tyrell, 1967	Kesitsel	Belirtilmemiş	75
Brown, 1966	Kesitsel	İnfluenza virus A, B	76
Flynn, 1994	Kesitsel	Belirtilmemiş	78
Illi, 2001	Düzlemsel (prospektif)	Belirtilmemiş	80
Kilpi, 2002	Düzlemsel (prospektif)	Varia	81
LPS'ye maruziyet (endotoksin)			
Gereda, 2000	Kesitsel	Ev tozunda LPS	93
Gehring, 2001	Kesitsel	Ev tozunda LPS	94
von Mutius, 2001	Kesitsel	Ev tozunda LPS	95
Braun-Fahrländer, 2002	Kesitsel	Ev tozunda LPS	96
GIS kommensallerine maruziyet			
Björkstén, 1999	Kesitsel	Bağırsak kommensalleri	102
Björkstén, 2001	Düzlemsel (prospektif)	Bağırsak kommensalleri	103
Kırsal kesim çevresel etmenleri ve evcil hayvanlara maruziyet			
Braun-Fahrländer, 1999	Kesitsel	Belirtilmemiş	114
von Ehrenstein, 2000	Kesitsel	Belirtilmemiş	115
Riedler, 2000	Kesitsel	Belirtilmemiş	116
Ernst, 2000	Kesitsel	Belirtilmemiş	120
Kilpeläinen, 2000	Kesitsel	Belirtilmemiş	118
Portengen, 2002	Kesitsel	Belirtilmemiş	119
Kauffmann, 2002	Kesitsel	Belirtilmemiş	121
Horak, 2002	Düzlemsel (prospektif)	Belirtilmemiş	117
Hasselmar, 1999	Düzlemsel (prospektif)	Belirtilmemiş	123
Ownby, 2002	Düzlemsel (prospektif)	Belirtilmemiş	124
Celedon, 2002	Düzlemsel (prospektif)	Belirtilmemiş	125
Perzanowski, 2002	Düzlemsel (prospektif)	Belirtilmemiş	126
Parazit maruziyeti			
Larrick, 1983	Kesitsel	Belirtilmemiş	130
Behrendt, 1993	Kesitsel	Belirtilmemiş	131
Hagel, 1993	Kesitsel	Varia	132
Lynch, 1993	Kesitsel	Varia	133
van den Biggelaar, 2000	Kesitsel	Schistosoma heamatobium	134
Scrivener, 2001	Kesitsel	Varia	135
Huang, 2002	Kesitsel	Enterobius vermicularis	136

* Enteropatogenlere (*Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*) maruziyet, artmış atopi riskini beraberinde getirir. M. tuberculosis: *Mycobacterium tuberculosis*; H. pylori: *Helicobacter pylori*; T. gondii: *Toxoplasma gondii*.

Bunun ötesinde, tüberkülin'e pozitif yanıt veren Japon okul çocuklarında negatif tüberkülin testli çocuklara göre serum toplam IgE ve TH2 sitokinleri (Interleukin (IL)-4, IL-10, IL-13) düzeylerinin daha düşük, IFN- γ düzeylerinin daha yüksek ve atopi ile astım prevalansının daha düşük olduğu bildirilmiştir.⁶¹ *Mycobacterium tuberculosis* üzerine iki ileri çalışmada, bu bakterinin atopik hastalıkların

gelişiminde bağışıklık sistemini düzenleyici bir etkiye sahip olabileceği öne sürülmüştür. Diğer çalışmada tüberküloz görülme hızı, bölgesel düzeyde astım semptomlarının ortaya çıkışıyla ters orantılıdır: Görülme hızında 25/100.000'lik bir artış, yaşam boyu hışıltılı solunum prevalansında %4.7'lik bir azalmaya tekabül etmektedir.⁶² Diğer çalışma, çocukluk veya adolesansta tüberküloz

olan bireylerin (n= 1162), 30 yıl sonrasında yaş, cinsiyet ve coğrafi yönden eşleştirilmiş bireylerde astım ve atopi yönünden daha düşük prevalansa sahip olduklarını ortaya koymuştur. Ancak, M. tuberculosis'in supresif etkisi sadece kadınlarda görüldü, bu durum kısmen atopik hastalıkların doğal seyri için cinsiyetler arasındaki farkları ve tüberkülozun o çalışmada geç çocukluk veya adolesansta görülmesi ile açıklanmaktadır.⁶³ Bilgi birikimimiz, gastrik mukozada yaşayan bir bakteri olan *Helicobacter pylori*'nin bağışıklık sistemini düzenleyebilen sistemik etkili bir ajan olarak atopik hastalıkların gelişiminde rol oynayabildiğini göstermektedir. 326 yetişkinin yer aldığı, 21 yıllık kohort bir çalışmada, *H. pylori*'ye karşı antikor gelişmesi, allerjen spesifik IgE antikorlarının görülmesiyle ters orantılıdır.⁶⁴ Bu bakterinin gastrik patolojideki iyi bilinen rolünün aksine, enfekte kişilerin büyük çoğunluğu (%80-90) hayatları boyunca asemptomatik kalmaktadırlar.⁶⁵ *H. pylori*'nin insanlarda milyonlarca yıldır mikrofloranın bir parçası olduğu, fakat kademeli olarak modern yaşamdaki değişikliklerin sonucunda elimine edilmekte olduğu ifade edilmektedir.⁶⁶ Modern hayatta, muhtemelen insanlık tarihinde bir ilk olarak çok sayıda kolonize olmamış kişiler vardır ve yakın zamanda akıllara gelen soru şudur ki: *H. pylori* gerçekte insan mide fizyolojisinde yararlı bir işlev mi görmektedir?⁶⁷ Yukarıda refere edilen ajanlar, tek tek önemli etkilere sahip olduklarından ziyade daha büyük bir genel enfeksiyon yükünün işaretçileri olabilirler.

Çoklu ajanlar. Günümüze dek, birkaç çalışma atopik durumların gelişiminde patojenlerin etkisini (serolojik olarak veya diğer yöntemlerle spesifiye edilerek) keşfetmiştir. Matricardi ve arkadaşları kesitsel bir çalışmada genç yetişkinlerde solunum allerjisinin, *Toxoplasma gondii*, *H. pylori* ve hepatit A virüsü gibi orofekal ve yiyeceklerden bulaşan mikroplara çok maruz kalanlarda daha seyrek olduğunu ortaya koymuştur.⁶⁸ Otörler, hijyen ve Batı tarzı diyetin atopiyi kommensallerin genel yapısını ve bağırsakla ilintili lenfoid doku (GALT)'yu uyaran patojenlerin dağılımını etkileyerek atopik hastalıkların ortaya çıkışını kolaylaştırdığını söylemektedirler. Sonuçlar, ABD'de ve Danimarka'da

yürütülen geniş çalışmalarda çoğaltılmıştır.^{69,70} Yakın zamanda, laboratuvarımızdan edindiğimiz veriler de bu bulguları desteklemektedir. Finlandiya ve Rusya'dan yetişkinleri mukayese eden bir çalışmada, SPT ile saptanan atopinin Ruslara göre Finlilerde daha sık olduğu, patojenlere maruz kalma sıklığının ise tahmin edildiği gibi Ruslarda daha fazla olduğu ortaya çıkmıştır. İlginç olarak, 22 patojenin her birinin ayrı ayrı analizi, tek başına *H. pylori*'ye maruz kalmanın ülkeler arası atopik farkının kabaca yarısını açıkladığını ortaya çıkarmıştır. 22 patojenin tümü analizde göz önüne alındığında ülkeler arası atopi prevalans farkının neredeyse tamamen açıklanabildiği görülmektedir (E. Vartiainen, yayımlanmamış sonuçlar).

Tanımlanmamış ajanlar. Anekdotik ve epidemiyolojik bir yığın veri, özellikle solunum yoluna ait olmak üzere enfeksiyonlarla atopinin ters orantılı olduğu yönünde mevcuttur. Böyle ters bir orantı olduğu fikri yeni değildir. 1976'lara gidildiğinde, Gerrard ve arkadaşları, Kanada'nın Sasatchewan yöresinde atopik hastalıkların sıklığını normal beyaz popülasyon (n= 819) ve Metis Kızılderilileri (n= 275) üzerinde araştırdı.⁷¹ Sonuç olarak, astım ve ekzemanın beyaz popülasyonda Metislere göre daha sık olduğu ve Metislerde daha sık görülen parazit infestasyonu, tedavi edilmemiş viral ve bakteriyel enfeksiyonların bunlarla ters orantılı olduğu görüldü. Gerrard ve arkadaşları, atopik hastalıkların, kısmen, beyaz toplumun bazı bireylerinin enfeksiyöz ve parazitik hastalıklardan kurtulmaya ödedikleri bir bedel olduğuna inanmaktadırlar. Çalışmalarını Yeni Gine'de sürdüren Anderson, solunum yolu enfeksiyonunun yayla kısımlarda yaşayanlarda daha sık olduğunu, bu bölgelerde astım sıklığının sahil kesiminde yaşayanlara göre çok az olduğu yönündedir.⁷²

Uzaklardaki Tristan de Cunha adasındaki klasik çalışmalar, hijyen hipotezi lehine erken kanıtlar sunmuştur. Bu adanın eğitimli ve müreffeh popülasyonunun, astım ve atopi prevalansı oldukça yüksekti.⁷³ Serolojik testler ve bir doktordan edinilen bilgi doğrultusunda, Tristan de Cunha halkının ağır solunum enfeksiyonlarına çok nadiren maruz kaldığı tespit edildi. Buna karşılık, anavatanlarında bir yanardağ patlaması sonrası Birleşik Krallık'ta 2

yıl göçmen olarak kalanlarda, yüksek sıklıkta solunum enfeksiyonuna rastlandı.^{74,75} Brown ve arkadaşları, Pasifik adaları popülasyonlarında benzer bulgular saptadılar ve daha yakın zamanda Flynn ve arkadaşları buna benzer bir çalışmada aynı doğrultuda veriler elde ettiler.⁷⁶⁻⁷⁸ Doğumdan itibaren 7 yıl takip edilen Alman çocukların içinde yer aldığı düzlemsel (longitudinal) kohort çalışmada tekrarlayan viral enfeksiyonların, özellikle burun akıntısı ve uçuk tipinde enfeksiyonların, hayatın erken döneminde okul yaşına kadar doza-bağımlı bir tipte astım gelişimi riskini azalttığı tespit edilmiştir. Astımın azalma hızı, yaşamın ilk yılı için 2 veya daha fazla soğuk algınlığı atağı geçirildiğinde çocuklarda yaklaşık %50'yi bulmaktadır.⁸⁰ Erken dönemde sık solunum yolu enfeksiyonları, atopik ekzema gelişim riskini yaklaşık yarıya düşürmektedir.⁸¹

Tutarsız sonuçlar. Yapılan tüm çalışmalarda enfeksiyon ve atopi arasında ters bir orantı olduğunu ortaya koymaz, bazılarında pozitif bir ilişki veya herhangi bir ilişki olmadığı yönünde de sonuçlar çıkmıştır (Tablo 2).⁸²⁻⁸⁶ Bu çalışmalarda, bir istisna dışında, enfeksiyonlarla ilgili bilgi, anketler veya tıbbi kayıtlardan toplanmıştır. İstisnai olguda ise serolojik test kullanılarak kızamık, mikobakterium veya birkaç viral veya bakteriyel patojenin rolü araştırılmıştır.⁸³⁻⁸⁶ Kızamık çalışması seksiyondaki bir ön yargı nedeniyle eleştirilmiştir: Maruziyetin ayrımsal yanlış sınıflandırılması, o çalışmada ileri sürülen olası ilişkiyi açıklamak için kullanılmıştır. Fakat muhtemelen sağlıklı, atopik olmayan çocuklarda kızamığın tanısında atlamalar olmuş olabilir.⁸⁷ Çoğu çalışma eş zamanlı enfeksi-

yonlar hakkında herhangi bir bilgi vermemektedir. Viral/Bakteriyel enfeksiyonların atopi/astım ile ilişkili immun düzenlemelerde iki yönlü etkileri olabileceği akılda tutulmalıdır.⁵⁰ Hayvan modellerinden edinilen bilgiler, her ne kadar bazı mikrobik antijenlerin immun düzenleyici etkileriyle TH2 inflamatuvar yanıt gelişimini engelleyebileceğini gösterse de, aynı antijenler allerjik yanıtlara yol açabilirler. Sonuç, kritik olarak, mikrobik antijene maruz kalma zamanı ile allerjik duyarlanma arasında geçen zamana bağlıdır. Halihazırda oluşmuş bir TH2 çevrede, bakteriyel antijenlerle uyarım allerjik durumu kötüleştirirken, oluşmamış/bakir bir çevrede, TH2 yanıtlar önlenabilir (Renz ve Herz'in değerlendirmesi).⁵⁰

Lipopolisakkarit

Artık, mikroorganizmaların atopiye karşı koruma sağlamaları için canlı olmalarına bile gerek olmadığı bilinmektedir.^{57,88,89} LPS (endotoksin), gram negatif bakteri hücre duvarının ana bileşeni olup sırasıyla IL-12 ve IFN- γ üretiminin makrofaj ve T-hücrelerinden meydana gelmesinin güçlü bir uyarıcısıdır.⁹⁰⁻⁹² Gereda ve arkadaşları, astıma yatkın küçük çocuklarda (hışıltılı solunumu olan küçük çocuklar), çevresel olarak ev dozu LPS'sine maruz kalmanın allerjene duyarlılık gelişimini azaltıp azaltmadığını incelediler.⁹³ Sonuçta, allerjene duyarlı çocukların evlerinin duyarlı olmayanlarınkine göre anlamlı olarak daha az ev tozu konsantrasyonu içerdiğini ortaya koydular. Önemli bir nokta olarak, ev tozu LPS konsantrasyonunun artması IFN- γ üreten CD4+ T hücrelerinin artmasına yol açmış, fakat TH2 sitokinler üre-

Tablo 2. Veriler hijyen hipotezine destek sağlamamaktadır.

İlk yazar, yıl	Çalışma tipi	Bağıışıklık sistemi düzenleyici ajanlar	Ref. no
Uter, 2003	Kesitsel	Hepatitis A, H. pylori, herpes simplex	82
Paunio, 2000	Kesitsel	Kızamık	83
Bodner, 1998	Kesitsel	Çocukluk çağının sık enfeksiyonları	84
Farooqi, 1998	Kesitsel	Çocukluk çağının sık enfeksiyonları	85
StrannegDrd, 1998	Kesitsel	Mycobacteria	86
Bolte, 2003	Düzlemsel (prospektif)	Ev tozundaki LPS	97
Wickens, 2002	Kesitsel	Belirtilmemiş	122
Palmer, 2002	Kesitsel	Ascaris lumbricoides	137
Dold, 1998	Kesitsel	Ascaris sp.	138

H. pylori: Helicobacter pylori; LPS: Lipopolisakkarit.

ten hücrelerde orantısal olarak aynı artış görülmemiştir. Bu çalışma, yaşamın erken döneminde ev içi LPS'ye maruz kalmanın tip 1 bağışıklığı kolaylaştırarak atopiye karşı koruma sağladığını doğrudan gösteren ilk örnek olmuştur. Gereda'nın bu bulguları daha sonraları Almanların infantlar ve çiftçi çocukları üzerinde yaptıkları iki çalışma ve okul çocukları üzerinde yapılan çok uluslu bir çalışma ile de desteklenmiştir.⁹⁴⁻⁹⁶

Ancak yakın zamanda, LPS maruziyeti ile atopi görülmesi arası ters orantı doğrulanamamıştır. Almanların prospektif olarak 2000 infant üzerinde doğumdan 2 yaşa kadar takip ederek yaptıkları çalışmada LPS'ye maruz kalma, annenin yatağındaki toz miktarındaki LPS düzey ölçümüyle ölçülmüştü. İki yaşa kadar LPS maruziyetinin atopiye karşı koruyucu etkisi görülmedi. Özellikle ebeveynde atopi öyküsü olan infantlarda LPS; atopik duyarlılık riskini arttırmaktaydı.⁹⁷ LPS maruziyetinin etkisi, çocuğun genetik kofaktörlerinin yanı sıra, konkomitan allerjen maruziyetinin tip, doz ve yolu ile ilişkilidir.⁹⁷

Gastrointestinal sistemdeki kommensallere maruziyet

Sadece patojenler değil, bağırsak mikroflorasının kommensal bakterileri de atopik hastalıkların gelişiminde anlamlı rol oynarlar. Bağışıklık sisteminin bu değişiminde hem solunum hem de sindirim sisteminin işlev görmesi, bronkusa bağlı lenfoid doku (BALT) ve GALT'ın aynı bağışıklık sisteminin (CMIS) bir parçası olduğu hatırlandığında sürpriz değildir.⁹⁸ Hijyen hipotezinin kavramsal olarak temelinde, toplam uyarım ve döngü-yenilenme hızının, mukusa bağlı lenfoid dokularda patojen ve kommensal mikroorganizmalar için yaşamın kritik dönemlerindeki durumunun yattığı sanılmaktadır.⁹⁹

İnfanlarda, gastrointestinal mikrofloranın bileşiminde geniş coğrafi varyasyonlar gözlenmiştir.^{100,101} İsveç ve Estonya arasındaki karşılaştırma, Estonyalı infantlarda laktobasillerin daha sıklıkla kolonize olduğunu, İsveçli çocuklarda ise clostridia türleri ve özellikle *Clostridium difficile*'in daha sık bulunduğunu ortaya koymuştur.¹⁰¹ Björkstén ve arkadaşları, 2 yaş itibarıyla Estonya'da düşük,

İsveç'te yüksek atopi insidansı olmasının intestinal mikroflora ile ilişkisini sorgulamışlardır.¹⁰² Sonuçta, her iki ülkede de atopik çocukların laktobasillerle daha az kolonize olduğu, gelişmekte olan bağırsak florasının farklılıklarının erken dönemde bağışıklık sisteminin gelişimini etkilediğini ortaya koymuşlardır. Prospektif bir çalışmada, İsveç ve Estonyalı çocuklar arasında intestinal mikroflora ve allerji gelişimi ilişkisi, ilk 2 yıl boyunca incelenmiştir. Bağırsak florası bileşiminde allerji gelişen ve gelişmeyen çocuklardaki farklar olduğu görülmüş ve bu farkların atopinin klinik manifestasyonlarının ortaya çıkmasından önce ayırt edilebildiği bildirilmiştir.¹⁰³ Bağırsak florasında erken dönemdeki farklar, Batı toplumlarında doğum sırasında sıkı hijyenik kontrol, endüstriyel olarak işlenmiş ve sterilize edilmiş gıdaların erken dönemdeki tüketimi gibi faktörlerle ilgilidir.^{104,105}

Laktobasiller son yıllarda bağışıklık sistemini düzenleyici ajanlar olarak dikkat çekmektedirler. Bu kommensaller, insanda periferik kanda mononükleer hücreler (PBMC)'den IL-12, IFN- γ , IL-18 ve kısmen IL-10 üretimini uyarılmaktadır.¹⁰⁶ Gelişmekte olan bağışıklık sistemi için sürekli ve düşük dereceli uyarımının bağışıklık sisteminin normal gelişimi için gerekli olduğu sanılmaktadır ve sindirim sisteminin mikrobik kolonizasyonunda, Batı ve Doğu ülkelerinde doğan çocuklar arasındaki kalitatif ve kantitatif farklar atopi prevalansındaki bölgesel farkları kısmen açıklayabilir.²⁸ Antibiyotiklerin erken kullanımı, insan bağışıklık fonksiyonları üzerinde doğrudan etkilere sahiptir ve özellikle genetik olarak atopiye yatkın bireylerde bağışıklık sisteminin olgunlaşması üzerinde olumsuz etki gösterebilir.¹⁰⁷ Gerçekten de, hayatın ilk 1 veya 2 yılı süresince antibiyotiklerin kullanımı ile daha sonra atopik hastalıkların gelişimi arasında pozitif bir ilişki gözlenmiştir ve her ne kadar tüm çalışmalarda olmasa da, bazı çalışmalarda bu durum öne sürülmüştür.^{80,85,108-113} Her ne kadar bu ilişki kısır bir döngüye bağlı düşünülebilse de (atopik hastalıklara genetik olarak yatkın olan çocuklarda, solunum yolu enfeksiyonlarının daha sık görülmesine bağlı olarak antibiyotik kullanımının genetik yatkınlığı olmayanlara

göre daha yaygın oluşu), daha sonraki analizlerde antibiyotik kullanımı ve astım/allerji arası bağıntıların solunum yolu enfeksiyonlarından bağımsız bulunmuştur.¹¹⁰

Kırsal çevre ve evcil hayvan maruziyeti

Kırsal kesimde yaşamanın atopik hastalıklarının gelişim riskini azalttığı yönünde kanıtlar biriktirmektedir. İsviçre’de okul çocukları arasında yapılan bir çalışmada, radyoallergosorbent test ile ölçülen atopinin ve saman nezlesi semptomlarının kırsal kesimde yaşayanlarda daha seyrek olduğu görülmüştür.¹¹⁴ Kırsal kesimde yaşama ile daha sonra atopik bozukluk gelişim arasındaki ters oranı, daha sonra Almanya, Avusturya, Finlandiya, Danimarka, Kanada ve Fransa’da yapılan çalışmalarla da ortaya konmuştur.¹¹⁵⁻¹²¹ Aynı zamanda, kırsal kesimde, çocukluğun geç döneminde ya da yetişkinlikte “bir dönem bile olsa” yaşamının astım ve atopiye karşı koruma sağlayabildiği yönünde bulgular vardır ve bu durum, immunmodülasyonun sadece yaşamın ilk yıllarındaki maruziyete bağlı olmadığını düşündürmektedir.¹²¹ Önemli bir nokta olarak, Yeni Zelanda’dan yapılan bir çalışmada, Avrupa ve Kanada kökenli çalışmalarda elde edilen sonuçların diğer ülke ve kıtalar için her zaman geçerli olmadığı görülmüştür. O çalışmada, halen kırsal kesimde, çiftliklerde yaşayan çocukların, diğerlerine göre daha fazla saman nezlesi, allerjik rinit, ekzema, astım ve hışıltılı solunum ile rahatsız oldukları, atopi yönünden ise bir fark olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmadaki sonuçların uyumsuzluğu, kısmen, Yeni Zelanda’daki çiftliklerde yaşayanlar ve yaşamayanlar arasındaki hayvan teması, sosyoekonomik durum ve kömür/odun yakıtlarının kullanımı gibi farklılardan kaynaklandığı sanılmaktadır.¹²²

Tarımla iştilal eden ailelerde, atopiye karşı koruyucu faktörler arasında daha önce söylendiği gibi, geniş aile yapısı, odun ateşi ile ısınma, etrafta çok sayıda evcil hayvan olması, annelerin daha az sigara içmesi, daha nemli ortam ve farklı beslenme alışkanlıkları sayılabilir.³⁶ Ancak, bu faktörlerin hiçbiri geniş çapta açıklayıcı olamamıştır. Kırsal çevre ve atopi arasındaki ters bağıntıyı açıklamak için koyun/sığır ve kümes hayvanlarına temasın önemli olduğu bulunmuştur.^{36,115,116} Bu veriler,

geniş bir mikroorganizma spektrumuna ve bakteriyel ürünlere (LPS gibi) maruz kalmanın kırsal kesimde büyüyenlerde atopik hastalıkların daha düşük prevalansta oluşunu açıklayabilir. Bu, evcil hayvanlara maruziyetin, değişik mikroorganizmaların taşınması için ikincil bir kaynak olabileceği realitesi için de doğrudur.¹²³⁻¹²⁶

Paraziter enfeksiyonlara maruziyet

Parazitik enfeksiyonlar halen dünya çapında çocukluk dönemi enfeksiyonlarının en sık ve ısrarcı olanlarıdır ve kronik parazit enfeksiyonunun allerjik hastalık gelişimini baskılayabilmesi genellikle akla gelmektedir.^{127,128} Yakın zamanda parazit enfeksiyonların astım ve atopi ile ilişkisine yönelik yapılan çalışmalar, atopik (TH2) ve otoimmün (TH1) hastalıkların olası mekanizmaları için aydınlatıcı olmuştur. Son yıllarda, astım ve atopiye paralel olarak tip 1 diyabetin prevalansının artması, tek başına TH1/TH2 mutual antagonizminin bu eğilimleri yeterince açıklamaktan uzak olduğunu ortaya koymaktadır.

Batı toplumlarında yaşayan bireylerin bağışıklık sistemi, erken dönemlerdekinin aksine, viral, bakteriyel, fungal veya parazitik enfeksiyonlarla çok mücadele etmek zorunda kalmamaktadır. Parazitik enfeksiyonlara yönelik ana savunma mekanizması IgE antikorları olup bunlar da artık maşum çevresel partiküllere karşı yönelebilirler.¹²⁹ 1983’te Larrick ve arkadaşları, ilk olarak parazitik hastalıklar ve atopik hastalık görülmesi arasında ters bir bağıntı olabileceğini öne sürmüşlerdir.¹³⁰ Latin Amerika kızıldirililerinde artmış serum IgE düzeyleri ve (SPT ile değerlendirerek) atopi sıklığının düşük olduğunu, bunlarda bağırsak parazitlerinin ise yaygın olduğunu vurgulamışlardır. Behrendt ve arkadaşları, karşılaştırmalı bir çalışmada Eski Doğu ve Batı Almanya’da 2054 okul öncesi çocuğu incelemişlerdir.¹³¹ Toplam serum IgE düzeylerinin Doğu Almanya’da, Batı’ya göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve bu farkın allerjiye bağımlı değişkenleri pozitif olan çocuklar analizden çıkarıldığında bile devam ettiği görülmüştür. Parazitik enfeksiyonların bu farkı açıklayan temel faktör olduğu görülmüştür. Bağırsak parazitik enfeksiyonlarının allerjik hastalık geliş-

mine karşı koruyucu etkisi birkaç çalışmada bildirilmiştir, fakat bazı yazarlar bunun tam tersini iddia etmişlerdir.^{132,136-138} Parazitler ve atopik hastalık arası ters bağıntının kanıtları daha çok astıma uyarken, örneğin atopik ekzema için halen doğrudan kanıtlar zayıftır.¹³⁹

Van den Beggelaar ve arkadaşları, ters bağıntıda altta yatan mekanizma konusunda ilginç kanıtlara ulaşmışlardır.¹³⁴ Afrika, Gabon'dan 520 okul çocuğunu incelemişler, parazitizmin endemik olduğu bu bölgede, toplam serum IgE düzeyi ve özgül IgE (örneğin ev tozu akarına karşı) düzeyinin çok yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ancak bu IgE pozitif çocukların üçte birinden azında akar allerjene karşı SPT reaktivitesi saptanabilmiştir. Bunun parazitik antijen tarafından uyarım sonrası PBMC'lerin (periferik kandaki tek çekirdekli hücreler) yüksek dozda salgıladığı IL-10 ile ilişkili olduğu, bunun in-vivo olarak allerjene bağlı yanıtları azalttığı sanılmaktadır. Otörler, parazitlerin uyardığı IL-10 salınımının, allerjene cilt yanıtı gelişme riskini azaltmaktadır. Düzenleyici T-hücreleri, anti-inflamatuvar sitokinler salgılayarak bağışıklık sistemini düzenleme ve atopik hastalıkların önlenmesini sağlarlar. Böyle bir antiinflamatuvar sistem, kronik parazit enfekte

popülasyonlarda allerjik hastalıkların prevalansındaki azlıktan sorumlu tutulmaktadır.⁵⁴ Sadece parazitler değil, cansız formda bile olsa Mycobacterium vaccae, Hepatit C virüsü ve daha birçok mikroorganizmanın, bu arada sindirim sistemi kommensallerinin normal olarak düzenleyici T hücrelerden IL-10 ve TGF- β salınımını arttırdığı, havayolunun enflamasyonunu azalttığı ve solunum yolu allerjenlerine toleransı kolaylaştırdığı sanılmaktadır.¹⁴⁰ Böyle enfeksiyonların yokluğunda, TH2 hücrelerin arttığı (ontojenik olarak düzenleyici T hücreleriyle ilişkili olan) veya bunun yerine TH1 hücrelerin arttığı sanılmaktadır.¹⁴² Anti-inflamatuvar sitokinlerin salgılanması, özellikle IL-10, düzenleyici T hücrelerinden meydana gelmekte ve düzenleyici T hücrelerinin hem atopik hem otoimmün hastalıklarda anahtar rolü oynadığı belirlenmektedir.¹⁴³

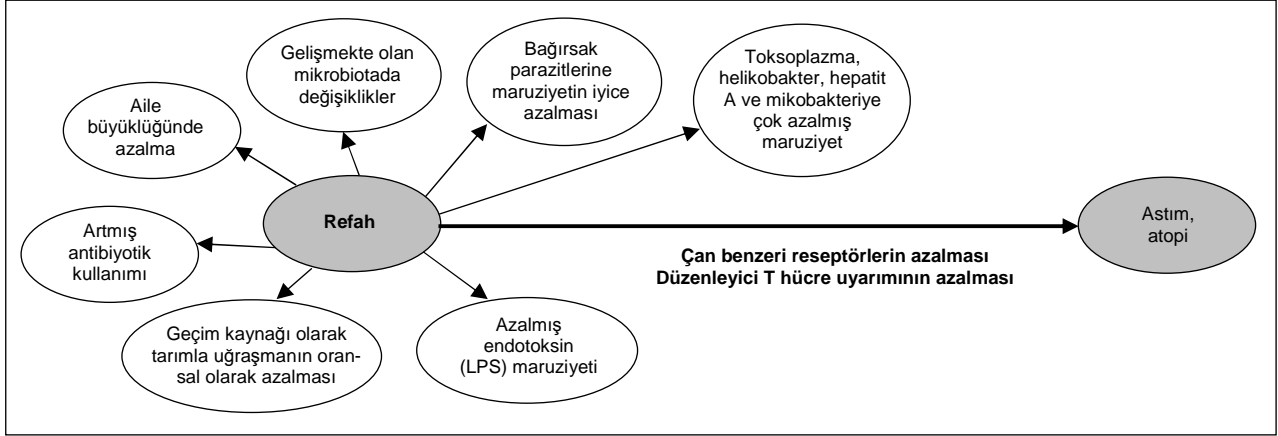
Hijyen hipotezinin evriminde 1989'dan günümüze kadar dönüm noktaları, Şekil 1'de belirlenmiştir. Şekil 2 ise güncel hijyen hipotezinde yer alan faktörleri göstermektedir.

Gen-Çevre Etkileşimleri

Her ne kadar, hijyen hipotezi atopik hastalıkların gelişiminde çevrenin etkisini ön plana çıkarsa

Yıl	Bulgu (referans)
1989	Aile büyüklüğü ve atopi ters bağıntılı ⁴⁵
1994	Mikobakterium maruziyeti atopiye karşı koruma sağlayabilir ¹⁴⁴
1995	Özellikle bağırsak florası başta olmak üzere mikrobik uyarımın bağışıklık sisteminin normal olgunlaşması için gerekli olması ⁴⁷
1996	Kızamık, ⁵⁹ hepatit A ⁶⁰ ve M. tuberculosis ⁶¹ atopik hastalığa karşı koruma sağlar.
1997	
1999	Atopi gelişiminde kommensal bakterilerin rolü olabilir. ¹⁰² Bir çiftlikte büyüme atopiye karşı koruma sağlayabilir. ¹¹⁴ Evcil hayvanlara (kedi ve köpek) erken dönemde maruziyet atopiye karşı koruyucu olabilir. ¹²³
2000	Ev tozundaki LPS'ye maruziyet atopiye karşı koruma sağlayabilir. ⁹³ Parazitlere maruziyet atopik hastalığın ortaya çıkışına karşı koruma sağlayabilir. ¹³⁴
2001	Parazitler ve düzenleyici T hücreleri atopik hastalığa karşı korumada rol oynayabilirler. ^{54,128}
2002	Düzenleyici T hücreler havayolu enflamasyonunu önleyebilir. ^{140,145} Çan (Toll) benzeri reseptörler atopik hastalığa karşı korunmada rol alabilirler. ¹⁴⁶

Şekil 1. Hijyen hipotezinin 1989'dan 2003'e gelişiminde kilometre taşları.



Şekil 2. Güncel hijyen hipotezini oluşturan temel faktörler.

da, kalıtsal faktörlerin önemi göz ardı edilemez. Astım gelişiminde genler ve çevrenin karmaşık etkileşimi bilinmektedir, atopik hastalıkların önemli belirleyicileri olarak kalıtsal faktörlerin yeri ikizler ve eğitilmiş toplumların bireyleri üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁴⁷ Batı toplumlarında benzer çevrelerde birbirleriyle çok yakında yaşayan farklı etnik gruplar arasında atopik hastalık sıklığında anlamlı fark görülmesinde genetik faktörlerin rolü olmalıdır. Özellikle astımda, kalıtsal iletim, bazı popülasyonlarda %75'e varan oranlarda bulunmuştur.¹⁴⁸ Almanya'da iki ülkenin birleşmesinden sonra yapılan düzlemsel (longitudinal) çalışmalarda, çevresel ve yaşam tarzına ilişkin etmenlerin atopi ve saman nezlesi gelişiminde astıma göre daha önemli olduğu yönünde kanıtlara rastlanmıştır.¹⁴⁹ Benzer şekilde, birçok Afrika ülkesinde, atopi prevalansı belirgin biçimde artmaktadır, buna karşın astım ve bronşial hiperreaktivite prevalansı hemen hemen değişmemiştir.¹⁴⁷

İlginç olarak bir hipotez öne sürülmüştür. Vahşi tropik çevrelerde yaşayan popülasyonlarda Th2 inflamatuvar profilin taşınan ve yeni çevreye yerleşenlerden daha belirgin olduğu sanılmaktadır.¹⁵⁰ Bu hipotez, tropik hastalıklara ilişkin epidemiyolojik çalışmalardan, inflamatuvar alellerin farklı popülasyonlardaki göreceli prevalansından elde edilen verilerden ve göçmen popülasyonlarındaki farklı hastalık şekillerine ilişkin verilerden geliştirilmiştir. Örneğin moleküler ve epidemiyolojik birkaç çalışmada, atopik bozuklukların zenci

Amerikalılarda beyazlara göre daha yaygın olduğu görülmüştür.^{150,151} Bu verilerden varılacak sonuç, yerli Avrupalıların Tropik ülkelerden gelen göçmenlere göre atopik hastalıklar için daha düşük genetik risk altında olduğudur. Batı toplumlarında, mikroorganizmalara ve parazitlere azalmış maruziyet gibi güçlü çevresel risk faktörleri, atopik hastalıklara yatkınlık oluşturabilirler.¹⁵⁰ Astım semptomlarının daha çok İngilizce konuşulan gelişmiş ülkelerde sık oluşu, kısmen bu popülasyonların genetik heterojenitesi ile açıklanabilir.^{7,9} İngilizce konuşulan ülkelerin etnik anlamda genetik yapısı, atopik bozuklukların daha az görüldüğü toplumlara göre daha fazla farklılık arz etmektedir.¹⁵²

Sonuç

Gelişmiş toplumlarda atopik (ve otoimmün) hastalıklara karşı korunmayı sağlayacak bazı şeyler eksiktir.¹²⁹ İnsanlar, gelişim sürecinden parazitlerle birlikte geçmişler ve bakteriyel-viral enfeksiyonların baskısı bu sürece eşlik etmiştir.¹⁵³ Batı ülkelerinde bu baskının olmaması, duyarlı bireylerde bağışıklık sisteminin yeterince olgunlaşmamasına yol açmıştır. Hijyenik olmayan bir çevre, Th1 yanıtın yanı sıra ek bağışıklık düzenleyici sistemi uyararak atopik bozukluklara karşı koruma sağlayabilir.¹⁴² Israrıcı ve kalıcı enfeksiyon yapabilen bağırsak parazitlerinin yanı sıra, diğer bazı patojenler ve pek çok kommensal mikroorganizma, anti-inflamatuvar sistemi uyararak düzenleyici T

hücrelerinden IL-10 ve TGF- β gibi anti-inflamatuvar sitokinleri salgılatır ve zararlı immunolojik yanıtları inhibe ederler.¹⁵⁴ Bu düzenleyici sistemde, Toll (Çan) benzeri reseptör (TLR)'ler dendrit ve makrofajlar üzerinde yer almakta ve muhtemelen önemli rol oynamaktadırlar.¹⁵⁵ Örneğin TLR'ler bakımından çiftçilerin ve diğerlerinin çocukları arasında fark bulunmuştur.¹⁴⁶

Almanya ve Afrika'daki düzlemsel çalışmalar ve aile büyüklüğü ve kreş bakımı ile ilgili araştırmalar, çevresel faktörlerin atopi ve allerjik rinit gelişiminde astıma göre daha önemli olduğunu düşündürmektedir. Farklı "atopik" bozukluklar için "pencere dönemi" farklılık gösterebilir ve özellikle atopi için, hayatın erken dönemine sınırlanamaz. Böyle "pencere dönem"lerinde, toplam enfeksiyon döngüsünün yüksek oluşu ve bağırsak kommensallerinin kolonizasyonu, düzenleyici mekanizmanın gelişiminde belirleyici olmaktadır.^{54,99}

Bağışıklık düzenleyici bakteri veya bakteri bileşenlerinin terapötik kullanımına dair, birkaç araştırma yapılmıştır. Daha çok probiyotik bakterilerden bilgi edinilmiştir. Laktobasillerin doğum öncesi ve doğum sonrası verilmesinin atopik ekzemanın genetik yatkınlığı olan bireylerde görülme sıklığını 2 yaşa kadarki dönemde azalttığını ortaya koymaktadır.¹⁵⁶ Fakat, laktobasillerin 6 aylık kullanımına rağmen adolesanlar ve geç yetişkinlerde polen ve gıda allerjisi olanlarda allerjik semptomların etkisi bulunmamıştır.¹⁵⁷ Bunun yanında, ölü *M. vaccae* süspansiyonunun haftada iki kez intradermal verilmesi, çocuklarda orta-ciddi atopik ekzemada düzelmeye yol açmaktadır.¹⁵⁸ Atopik hastalıkların önlenme ve korunmasında mikrobik ajanların verilmesi yakın zamanda detaylı olarak incelenmiştir ve bu incelemenin kapsamının ötesindedir.¹⁵⁹

Girişimsel çalışmalardan gelecek daha fazla veriye ihtiyaç vardır. Pek çok literatürde mikroorganizma/parazitlere maruz kalma ile atopik hastalık gelişimi arasındaki ters bağıntıdan söz edilmesine rağmen, henüz bu konuda net bir sonuç elde edilememiştir. Ancak, Gerrard'ın 30 yıl önce belirttiği hususlar doğru çıkmıştır; atopik hastalıklar gelişmiş toplumlarda enfeksiyonlardan ve parazit-

lerden göreceli olarak kurtulmanın kısmen de olsa bir bedeli olarak ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Gregg I. Epidemiologic aspects. In: Clark TJH, Godfrey S, editors. Asthma. London: Chapman and Hall 1983:242-84.
2. Hopkin JM. The rise of atopy and links to infection. Allergy 2002;57(Suppl 72):5-9.
3. Asher MI, Pattermore PK, Harrison AC, Mitchell EA, Rea HH, Stewart AW, et al. International comparison of the prevalence of asthma symptoms and bronchial hyperresponsiveness. Am Rev Respir Dis 1988;138:524-9.
4. Cookson JB. Prevalence rates of asthma in developing countries and their comparison with those in Europe and North America. Chest 1987;91(Suppl):97-103.
5. Burr ML, Limb ES, Andrae S, Barry DM, Nagel F. Childhood asthma in four countries: a comparative survey. Int J Epidemiol 1994;23:341-7.
6. Strachan DP. The epidemiology of childhood asthma. Allergy 1999;54:7-11.
7. Beasley R, Keil U, von Mutius E, Pearce N. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinocconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. Lancet 1998;351:1225-32.
8. Asher MI, Anderson HR, Stewart AW, Crane J. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Eur Respir J 1998;12:315-35.
9. Burney P, Chinn S, Jarvis D, Luczynska C, Lai E. Variation in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Eur Respir J 1996;9:687-95.
10. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:358-64.
11. von Mutius E, Fritzsche C, Weiland SK, Roell G, Magnussen H. Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany: a descriptive comparison. BMJ 1992;305:1395-9.
12. Nicolai T, Bellach B, von Mutius E, Thefeld W, Hoffmeister H. Increased prevalence of sensitization against aeroallergens in adults in West compared with East Germany. Clin Exp Allergy 1997;27:886-92.
13. Bråbäck L, Breborowicz A, Dreborg S, Knutsson A, Pieklik H, Björkstén B. Atopic sensitization and respiratory symptoms among Polish and Swedish schoolchildren. Clin Exp Allergy 1994;24:826-35.
14. Jögi R, Janson C, Björnsson E, Boman G, Björkstén B. The prevalence of asthmatic respiratory symptoms among adults in Estonia and Swedish university cities. Allergy 1996;51:331-6.
15. Vartiainen E, Petäys T, Haahtela T, Jousilahti P, Pekkanen J. Allergic diseases, skin prick test and immunoglobulin E levels in North Karelia, Finland and in Karelia Republic, Russia. J Allergy Clin Immunol 2002;109:643-8.
16. Bråbäck L, Breborowicz A, Julge K, Knutsson A, Riiikjær MA, Vasar M, et al. Risk factors for respiratory symptoms and atopic sensitisation in the Baltic area. Arch Dis Child 1995;72:487-93.

17. Björkstén B, Dumitrescu D, Foucard T, Khetsuriani N, Khaitov R, Leja M, et al. Prevalence of childhood asthma, rhinitis and eczema in Scandinavia and Eastern Europe. *Eur Respir J* 1998;12:432-7.
18. Morrison Smith J, Harding LK, Cumming G. The changing prevalence of asthma in school children. *Clin Allergy* 1971;1:57-61.
19. Waite DA, Egles EF, Tonkin SL, O'Donnell TU. Asthma prevalence in Tokelauan children in two environments. *Clin Allergy* 1980;10:71-5.
20. Kalyoncu AF, Stålenheim G. Serum IgE levels and allergic spectra in immigrants to Sweden. *Allergy* 1992;47:277-80.
21. Matricardi PM. Infections preventing atopy: facts and new questions. *Allergy* 1997;52:879-82.
22. van Niekerk CH, Weinberg EG, Shore SC, Heese HDV, van Schalkwyk DJ. Prevalence of asthma: a comparative study of urban and rural Xhosa children. *Clin Allergy* 1979;9:319-24.
23. Yemaneberhan H, Bekele Z, Venn A, Lewis S, Parry E, Britton J. Prevalence of wheeze and asthma and relation to atopy in urban and rural Ethiopia. *Lancet* 1997;350:85-90.
24. Addo Yobo EOD, Custovic A, Taggart S, Asafo-Agyei AP, Woodcock A. Exercise induced bronchospasm in Ghana: differences in prevalence between urban and rural school-children. *Thorax* 1997;52:161-5.
25. Bråbäck L, Kälvesten L. Urban living as a risk factor for atopic sensitization in Swedish schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol* 1991;2:14-9.
26. Leung R, Ho P. Asthma, allergy, and atopy in three south-east Asia populations. *Thorax* 1994;49:1205-10.
27. Bousquet J, Ndiaye M, Ait-Khaled N, Annesi-Maesano I, Vignola A-M. Management of chronic respiratory and allergic diseases in developing countries. Focus on sub-Saharan Africa. *Allergy* 2003;58:265-83.
28. Holt PG, Sly PD, Björkstén B. Atopic versus infectious diseases in childhood: a question of balance? *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:53-8.
29. Wjst M, Reitmeir P, Dold S, Wulff A, Nicolai T, von Loeffelholz-Colberg E, et al. Road traffic and adverse effects on respiratory health in children. *BMJ* 1993;307:596-600.
30. von Mutius E, Illi S, Nicolai T, Martinez F. Relation of indoor heating with asthma, allergic sensitization, and bronchial responsiveness. *BMJ* 1996;312:1448-50.
31. Nicolai T. Asthma prevalence: lessons from the reunification of Germany. *Clin Asthma Rev* 1997;1:1-6.
32. Haahtela T, Lindholm H, Björkstén F, Koskenvuo K, Laitinen LA. Prevalence of asthma in Finnish young men. *BMJ* 1990;301:266-8.
33. Wichmann HE. Possible explanation for the different trends of asthma and allergy in east and west Germany. *Clin Exp Allergy* 1996;26:621-3.
34. von Mutius E. The environmental predictors of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:9-19.
35. Karmaus W, Botezan C. Does a higher number of siblings protect against the development of allergy and asthma? A review. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:209-17.
36. von Mutius E. Infection: friend or foe in the development of atopy and asthma? *Eur Respir J* 2001;18:872-81.
37. Strachan DP. Lifestyle and atopy. *Lancet* 1999;353:1457-8.
38. Karmaus W, Arshad H, Mattes J. The sibling effect may have its origin in utero. An investigation into birth order, cord-blood IgE concentration, and allergic sensitization at age four. *Am J Epidemiol* 2001;154:909-15.
39. von Herten LC. Maternal stress and T-cell differentiation of the developing immune system: possible implications for the development of asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:923-8.
40. Annesi-Maesano I, Pollitt R, King G, Bousquet J, Hellier G, Sahuquillo J, et al. In utero exposure to lead and cord blood total IgE. Is there a connection? *Allergy* 2003;58:589-94.
41. Krämer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet* 1998;353:450-4.
42. 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.
43. Nystad W. Daycare attendance, asthma and atopy. *Ann Med* 2000;32:390-6.
44. Barker DJP. Fetal and infant origins of adult disease. London: BMJ Publishing, 1992.
45. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
46. Martinez FD. Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective? *Thorax* 1994;49:1189-91.
47. Holt PG. Environmental factors and primary T-cell sensitization to inhalant allergens: reappraisal of the role of infections and air pollution. *Pediatr Allergy Immunol* 1995;6:1-10.
48. Lewis S. ISAAC—a hypothesis generator for asthma? *Lancet* 1998;351:1220-1.
49. Holt PG, Sly PD. Interactions between respiratory tract infections and atopy in the aetiology of asthma. *Eur Respir J* 2002;19:538-45.
50. Renz H, Herz U. The bidirectional capacity of bacterial antigens to modulate allergy and asthma. *Eur Respir J* 2002;19:158-71.
51. von Herten LC, Haahtela T. Could the risk of asthma and atopy be reduced by a vaccine that induces a strong T-helper type 1 response? *Am J Respir Cell Molec Biol* 2000;22:139-42.
52. Martinez FD, Holt PG. Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet* 1999;354(Suppl II):SII12-15.
53. Martinez FD. Maturation of immune responses at the beginning of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:355-61.
54. Yazdanbakhsh M, Kreamsner PG, van Ree R. Allergy, parasites and the hygiene hypothesis. *Science* 2002;296:490-4.
55. Herz U, Gerhold K, Gruber C, Braun A, Wahn U, Renz H, et al. BCG infection suppresses allergic sensitization and development of increased airway reactivity in an animal model. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:867-74.
56. Erb KJ, Holloway JW, Soback A, Moll H, LeGros G. Infection of mice with *Mycobacterium bovis*-*Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) suppresses allergen-induced airway eosinophilia. *J Exp Med* 1998;187:561-9.
57. Wang CC, Rook GA. Inhibition of an established allergic response to ovalbumin in BALB/c mice by killed *Mycobacterium vaccae*. *Immunology* 1998;93:307-13.
58. Hopfenspirger MT, Parr SK, Hopp RJ, Townley RG, Agrawal DK. Mycobacterial antigens attenuate late phase response, airway hyperresponsiveness, and bronchoalveolar lavage eosinophilia in a mouse model of bronchial asthma. *Int Immunopharmacol* 2001;1:1743-51.

59. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996;347:1792-6.
60. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, Nisini R, Rapicetta M, Chionne P, 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.
61. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997;275:77-9.
62. von Mutius E, Pearce N, Beasley R, Cheng S, von Ehrenstein O, Björkstén B, et al. International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema. *Thorax* 2000;55:449-53.
63. von Hertzen L, Klaukka T, Mattila H, Haahtela T. Mycobacterium tuberculosis infection and the subsequent development asthma and allergic conditions. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1211-4.
64. Kosunen TU, Höök-Nikanne J, Salomaa A, Sarnas S, Aromaa A, Haahtela T. Increase of allergen-specific immunoglobulin E antibodies from 1973 to 1994 in a Finnish population and a possible relationship to Helicobacter pylori infections. *Clin Exp Allergy* 2002;32:373-8.
65. Zevering Y. Vaccine against Helicobacter pylori? *Ann Med* 2001;33: 156-66.
66. Blaser MJ. Helicobacters are indigenous to the human stomach: duodenal ulceration is due to changes in gastric microecology in the modern era. *Gut* 1998;43:721-7.
67. Blaser MJ. Hypothesis: the changing relationship of Helicobacter pylori and humans: implications for health and disease. *J Infect Dis* 1999;179:1523-30.
68. Matricardi PM, Rosmini P, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M, et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000;320:412-7.
69. 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.
70. Linneberg A, Ostergaard C, Tvede M, Andersen LP, Nielsen NH, Madsen F, et al. IgG antibodies against microorganisms and atopic disease in Danish adults: The Copenhagen Allergy Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:847-53.
71. Gerrard JW, Geddes CA, Gerrard CD, Horne S. Serum IgE levels in white and metis communities in Saskatchewan. *Ann Allergy* 1976;37:91-100.
72. Anderson HR. Respiratory abnormalities in Papua New Guinea children: the effects of locality and domestic wood smoke pollution. *Int J Epidemiol* 1978;7:63-72.
73. Mantle J, Pepys J. Asthma among Tristan da Cunha islanders. *Clin Allergy* 1974;4:161-70.
74. Samuels N. Experiences of a medical officer on Tristan da Cunha, June–October 1961. *BMJ* 1963;ii:1013-7.
75. Tyrrell DAJ, Peto M, King N. Serological studies on infections by respiratory viruses of the inhabitants of Tristan da Cunha. *J Hyg* 1967;65: 327-41.
76. Brown P, Gajdusek DC, Morris JA. Epidemic A2 influenza in isolated Pacific Island populations without preepidemic antibody to influenza virus type A and B, and the discovery of other still unexposed populations. *Am J Epidemiol* 1966;83:176-88.
77. Brown P, Gajdusek DC. Acute and chronic pulmonary airway disease in Pacific Island Micronesians. *Am J Epidemiol* 1978;108:266-73.
78. Flynn MGL. Respiratory symptoms, bronchial responsiveness, and atopy in Fijian and Indian children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:415-20.
79. Flynn MGL. Respiratory symptoms of rural Fijian and Indian children in Fiji. *Thorax* 1994;49:1201-4.
80. Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001;322:390-5.
81. Kilpi T, Kero J, Jokinen J, Syrjänen R, Takala AK, Hovi T, et al. Common respiratory infections early in life may reduce the risk of atopic dermatitis. *Clin Infect Dis* 2002;34:620-6.
82. Uter W, Stock C, Pfahlberg A, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I, Brun-Sandiumenge C, et al. 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;58:580-4.
83. Paunio M, Heinonen OP, Virtanen M, Leinikki P, Patja A, Peltola H. Measles history and atopic diseases. *JAMA* 2000;283:343-6.
84. Bodner C, Godden D, Seaton A. Family size, childhood infections and atopic diseases. The Aberdeen WHEASE Group. *Thorax* 1998;53:28-32.
85. Farooqi IS, Hopkin JM. Early childhood infection and atopic disorder. *Thorax* 1998;53:927-32.
86. Strannegård IL, Larsson LO, Wennergren G, Strannegård Ö. Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. *Allergy* 1998;53:249-54.
87. Remes S, Mäkelä M, Marshall J. Measles and atopy in Finland. *Allergy* 2000;55:973-4.
88. Yeung VP, Gieni RS, Umetsu DT, DeKruyff RH. Heat-killed Listeria monocytogenes as an adjuvant converts established murine Th2-dominated immune responses into Th1-dominated responses. *J Immunol* 1998;161: 4146-52.
89. Murosaki S, Yamamoto Y, Ito K, Inokuchi T, Kusaka H, Ikeda H, et al. Heat-killed Lactobacillus plantarum L-137 suppresses naturally fed antigen-specific IgE production by stimulation of IL-12 production in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:57-64.
90. D'Andrea A, Rengaraju M, Valiante NM, Chehimi J, Kubin M, Aste M, et al. Production of natural killer cell stimulatory factor (interleukin 12) by peripheral blood mononuclear cells. *J Exp Med* 1992;176:1387-98.
91. Le J, Lin JX, Henriksen-Destefano D, Vilcek J. Bacterial lipopolysaccharide-induced interferon-gamma production: roles of interleukin 1 and interleukin 2. *J Immunol* 1986;136:4525-30.
92. Liu AH. Endotoxin-exposure in allergy and asthma: reconciling a paradox. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109: 379-92.
93. Gereda JE, Leung DY, Thatayatikom A, Streib JE, Price MR, Klinnert MD, et al. Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma. *Lancet* 2000;355:1680-3.

94. Gehring U, Bolte G, Borte M, Bischof W, Fahlbusch B, Wichmann HE, et al. Exposure to endotoxin decreases the risk of atopic eczema in infancy: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:847-54.
95. von Mutius E, Braun-Fahrländer C, Schierl R, Riedler J, Ehlermann S, Maisch S, et al. Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1230-4.
96. Braun-Fahrländer C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002;347:869-77.
97. Bolte G, Bischof W, Borte M, Lehmann I, Wichmann HE, Heinrich J. Early endotoxin exposure and atopy development in infants: results of a birth cohort study. *Clin Exp Allergy* 2003;33:770-6.
98. Mestecky J. The common mucosal immune system and current strategies for induction of immune responses in external secretions. *J Clin Immunol* 1987;7:265-76.
99. Matricardi PM, Bonini S. High microbial turnover rate preventing atopy: a solution to inconsistencies impinging on the hygiene hypothesis? *Clin Exp Allergy* 2000;30:1506-10.
100. Adlerberth I, Carlsson B, de Man P, Wold A. Intestinal colonization with Enterobacteriaceae in Pakistani and Swedish hospital-delivered infants. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:602-10.
101. Sepp E, Julge V, Vasar M, Naaber P, Björkstén B, Mikelsaar M. Intestinal microflora of Estonian and Swedish infants. *Acta Paediatr* 1997;86:956-61.
102. Björkstén 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.
103. Björkstén 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.
104. Lundequist B, Nord C, Winberg J. The composition of fecal microflora in breast-fed and bottle-fed infants from birth to eight weeks. *Acta Paediatr Scand* 1985;71:45-51.
105. Salminen S, Isolauri E, Onnela T. Gut flora in normal and disordered states. *Chemotherapy* 1995;41(Suppl 1):5-15.
106. Miettinen M, Matikainen S, Vuopio-Varkila J, Pirhonen J, Varkila K, Kurimoto M, et al. Lactobacilli and streptococci induce interleukin-12 (IL-12), IL-18, and gamma-interferon production in human peripheral blood mononuclear cells. *Infect Immun* 1998;66:6058-62.
107. van Vlem B, Vanholder R, De Paep P, Vogelaers D, Ringoir S. Immunomodulatory effects of antibiotics. *Infection* 1996;24:275-91.
108. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Collins J, Heatlie H, Frischer M, et al. Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic diseases. A birth cohort study with the West Midlands General Practice Research Database. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:43-50.
109. Wickens K, Pearce N, Crane J, Beasley R. Antibiotic use in early childhood and the development of asthma. *Clin Exp Allergy* 1999;29:766-71.
110. Droste JHJ, Wieringa MH, Weyler JJ, Nelen VJ, Vermeire PA, van Bever HP. Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease? *Clin Exp Allergy* 2000;30:1547-53.
111. Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with an anthroposophic life-style. *Lancet* 1999;353:1485-8.
112. von Mutius E, Illi S, Hirsch T, Leupold W, Keil U, Weiland SK. Frequency of infections and risk of asthma, atopy and airway hyperresponsiveness in children. *Eur Respir J* 1999;14:4-11.
113. Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, Weiss ST, Gold DR. Lack of association between antibiotic use in the first years of life and asthma, allergic rhinitis or eczema at age 5 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:72-5.
114. Braun-Fahrländer C, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS, et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. *Clin Exp Allergy* 1999;29:28-34.
115. von Ehrenstein O, von Mutius E, Illi S, Bauman L, Böhm O, von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 2000;30:187-93.
116. Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy* 2000;30:194-200.
117. Horak F Jr, Studnicka M, Gartner C, Veiter A, Tauber E, Urbanek R, et al. Parental farming protects children against atopy: longitudinal evidence involving skin prick tests. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1155-9.
118. Kilpeläinen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Farm environment in childhood prevents the development of allergies. *Clin Exp Allergy* 2000;30:201-8.
119. Portengen L, Sigsgaard T, Omland O, Hjort C, Heederik D, Doekes G. Low prevalence of atopy in young Danish farmers and farming students born and raised on a farm. *Clin Exp Allergy* 2002;32:247-53.
120. Ernst P, Cormier Y. Relative scarcity of asthma and atopy among rural adolescents raised on a farm. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1563-6.
121. Kauffmann F, Oryszczyn P, Maccario J. The protective role of country living on skin prick tests, immunoglobulin E and asthma in adults from the epidemiological study on the genetics and environment of asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy. *Clin Exp Allergy* 2002;32:379-86.
122. Wickens K, Lane JM, Fitzharris P, Siebers R, Riley G, Douwes J, et al. Farm residence and exposures and the risk of allergic diseases in New Zealand children. *Allergy* 2003;57:1171-9.
123. Hasselmar B, Åberg N, Åberg B, Eriksson B, Björkstén B. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy* 1999;29:611-7.
124. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA* 2002;288:963-2.
125. Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, Platts-Mills T, Weiss ST, Gold DR. Exposure to cat allergen, maternal history of asthma, and wheezing in first 5 years of life. *Lancet* 2002;360:781-2.
126. Perzanowski MS, Rönmark E, Platts-Mills TAE, Lundbäck B. Effect of cat and dog ownership on sensitization and development of asthma among preteenage children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:696-702.
127. Cooper PJ. Can intestinal helminth infections (geohelminths) affect the development and expression of asthma and allergic diseases? *Clin Exp Immunol* 2002;128:398-404.
128. Yazdanbakhsh M, van den Biggelaar AHJ, Maizels RM. Th2 responses without atopy: immunoregulation in chronic helminth infections and reduced allergic disease. *Trends Immunol* 2001;22:372-7.

129. Ring J, Krämer U, Schäfer T, Behrendt H. Why are allergies increasing? *Curr Opin Immunol* 2001;13:701-8.
130. Larrick JW, Buckley E, Machamer C, Schlagel GD, Yost JA, Blessing-Moore J, et al. Does hyperimmunoglobulinemia-E protect tropical populations from allergic disease? *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:184-8.
131. Behrendt H, Krämer U, Dolgner R, Hinrichs J, Willer H, Hagenbeck H, et al. Elevated levels of total serum IgE in East German children: atopy, parasites, or pollutants? *Allergo J* 1993;2:31-40.
132. Hagel I, Lynch NR, Perez M, Di Prisco MC, Lopez R, Rojas E. Modulation of the allergic reactivity of slum children by helminthic infection. *Parasite Immunol* 1993;15:311-5.
133. Lynch NR, Hagel I, Perez M, Di Prisco MC, Lopez R, Alvarez N. Effect of antihelminthic treatment on the allergic reactivity of children in a tropical slum. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:404-11.
134. van den Biggelaar AH, van Ree R, Rodrigues LC, Lell B, Deelder AM, Kremsner PG, et al. Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10. *Lancet* 2000; 356:1723-7.
135. Scrivener S, Yemaneberhan H, Zebenigus M, Tilahun D, Girma S, Ali S, et al. Independent effects of intestinal parasite infection and domestic allergen exposure on risk of wheeze in Ethiopia: a nested case-control study. *Lancet* 2001;358:1493-9.
136. Huang SL, Tsai PF, Yeh YF. Negative association of *Enterobius* infestation with asthma and rhinitis in primary school children in Taipei. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1029-32.
137. Palmer LJ, Celedon JC, Weiss ST, Wang B, Fang Z, Xu X. *Ascaris lumbricoides* infection is associated with increased risk of childhood asthma and atopy in rural China. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1489-93.
138. 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;102:414-20.
139. Flohr C. Dirt, worms and atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2003;148: 871-8.
140. Zuany-Amorim C, Sawicka E, Manlius C, LeMoine A, Brunet LR, Kemeny DM, et al. Suppression of airway eosinophilia by killed *Mycobacterium vaccae*-induced allergen-specific regulatory T-cells. *Nat Med* 2002;8:625-9.
141. Edwards-Smith CJ, Jonsson JR, Purdie DM, Bansal A, Shorthouse C, Powell EE. Interleukin-10 promoter polymorphism predicts initial response of chronic hepatitis C to interferon alfa. *Hepatology* 1999;30:526-30.
142. Umtesu DT, McIntire JJ, Akbari O, Macaubas C, DeKruyff R. Asthma: an epidemic of dysregulated immunity. *Nat Immunol* 2002;3:715-20.
143. Gale EAM. A missing link in the hygiene hypothesis? *Diabetologia* 2002;45:588-94.
144. Romagnani S. Regulation of the development of type 2 helper cells in allergy. *Curr Opin Immunol* 1994;6:838-46.
145. Akbari O, Freeman GJ, Meyer EH, Greenfield EA, Chang TT, Sharpe AH, et al. Antigen-specific regulatory T cells develop via the ICOS-ICOSligand pathway and inhibit allergen-induced airway hyperreactivity. *Nat Med* 2002;8:1024-32.
146. Lauener RP, Birchler T, Adamski J, Braun-Fahrlander C, Bufe A, Herz U, et al. Expression of CD14 and Toll-like receptor 2 in farmers' and nonfarmers' children. *Lancet* 2002;360:465-6.
147. Holgate ST. The epidemic of asthma and allergy. *Nature* 1999;402(Suppl):B2-4.
148. Koppelman GH, Los H, Postma DS. Genetic and environment in asthma: the answer of twin studies. *Eur Respir J* 1999;13:2-4.
149. von Mutius E, Weiland SK, Fritzsche C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998;351:862-6.
150. Le Souëf PN, Goldblatt J, Lynch NR. Evolutionary adaptation of inflammatory immune responses in human beings. *Lancet* 2000;356:242-4.
151. Lester LA, Rich SS, Blumenthal MN, Togias A, Murphy S, Malveaux F, et al. Ethnic differences in asthma and associated phenotypes: collaborative study on the genetics of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:357-62.
152. Warner JO. Worldwide variations in the prevalence of atopic symptoms: what does it all mean? *Thorax* 1999;54(Suppl 2):S46-51.
153. Cookson W. The alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature* 1999;402(Suppl):B5-11.
154. Maloy KJ, Powrie F. Regulatory T cells in the control of immune pathology. *Nat Immunol* 2001;2:816-22.
155. Powrie F, Maloy KJ. Regulating the regulators. *Science* 2003;299:1030-1.
156. Kalliomäki 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.
157. Helin T, Haahtela S, Haahtela T. No effect of oral treatment with an intestinal bacterial strain, *Lactobacillus rhamnosus* (ATCC 53103), on birch pollen allergy: a placebo-controlled double-blind study. *Allergy* 2002;57:243-6.
158. Arkwright PD, David TJ. Intradermal administration of a killed *Mycobacterium vaccae* suspension (SRL 172) is associated with improvement in atopic dermatitis in children with moderate-to-severe disease. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:531-4.
159. Matricardi PN, Björkstén B, Bonini S, Bousquet J, Djukanovic R, Dreborg S, et al. Microbial products in allergy prevention and therapy. *Allergy* 2003;58:461-71.

Orijinal İngilizce şekilded Türkiye Klinikleri tarafından tercüme edilmiştir. Türkçeye tercümesinin doğruluğundan Türkiye Klinikleri sorumludur, Blackwell Publishing Ltd. sorumluluk kabul etmemektedir. Translated by Türkiye Klinikleri Publishing House from the original English language version. Responsibility for the accuracy of the translation in the Turkish language rests solely with Türkiye Klinikleri Publishing House and is not the responsibility of Blackwell Publishing Ltd. To cite any of the material contained in this translation, in English or in translation, please use the full English reference at the beginning of each article. To reuse any of the material, please contact the original copyright holder, Blackwell Publishing.