

Atopik Dermatit ve Hijyen Hipotezi

Atopic Dermatitis and the Hygiene Hypothesis

Dr. Pelin ÜSTÜNER,^a
Dr. Simin ADA,^a
Dr. Deniz SEÇKİN^a

^aDermatoloji AD,
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
ANKARA

Geliş Tarihi/Received: 08.02.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 03.04.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Simin ADA
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD, ANKARA
siminada@baskent-ank.edu.tr

ÖZET Atopik hastalıklar olarak bilinen; allerjik astım, allerjik rinokonjunktivit, gıda allerjisi ve atopik dermatitin görülme sıklığında, son 30 yıldan beri dikkat çekici bir artış gözlenmektedir. Bu artış, sadece genetik yatkınlık veya tanı olanaklarının gelişmesi ile açıklanamamaktadır. Atopik hastalıklar, sosyo-ekonomik düzeyin yüksek olduğu, endüstrileşmiş ülkelerde, az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelere oranla daha sık izlenir. Kırsal kesimden kente göç edenlerde, atopik hastalıkların sıklığı da artmaktadır. Bu gözlemler doğrultusunda, son yıllardaki araştırmalar, çevresel faktörler ve yaşam tarzı değişikliklerinin atopik hastalıkların artışıdaki rolü üzerine yoğunlaşmıştır. Çevresel faktörler ile artan atopik hastalıkların ilişkisini açıklamak için öne sürülen görüşlerden birisi de "Hijyen hipotezi"dir. Hijyen hipotezinde, endüstrileşmiş ülkelerde değişen çevre ve yaşam tarzının etkisiyle, bebeklik ve erken çocukluk döneminde immün sisteminin olgunlaşması için gerekli olan mikroorganizmalara maruziyetin azalması sonucunda, atopik hastalıkların gelişme riskinin arttığı ileri sürülmektedir. Hijyen hipotezinin geçerliliğinin test edildiği epidemiyolojik çalışmalar, daha çok allerjik astım üzerine odaklanmıştır. Hijyen hipotezi ile ilişkili çevresel faktörler ve yaşam tarzının atopik dermatit etyolojisindeki rolü ise, henüz daha az bilinmektedir. Bu derlemede hijyen hipotezinin immünolojik temeli, hipotez ile ilişkili çevresel faktörler ve yaşam tarzının atopik dermatit gelişimine etkileri üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmalar ve hijyen hipotezi doğrultusunda geliştirilen yeni tedavi yaklaşımları gözden geçirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Atopik dermatit; hijyen

ABSTRACT There has been a marked increase in the prevalences of allergic asthma, allergic rhinoconjunctivitis, food allergy and atopic dermatitis, so-called atopic diseases, during the past 30 years. This rising in frequency cannot be explained by genetics or improvements in diagnostic techniques only. Atopic diseases are more prevalent in industrialized countries with a high socio-economical status compared with non-developed or developing countries. The prevalence of atopic diseases increases in the immigrants moving from rural areas into urban cities. Thus, recent studies have focused on the environmental factors and lifestyle changes associated with the increment of atopic diseases. One environmental and lifestyle factor that may be contributing to this increase is called the "Hygiene hypothesis". The hygiene hypothesis suggests that environmental and lifestyle changes in industrialized countries have led to reduced microbial contact at an early age resulting in an increase in atopic diseases. Most epidemiological studies testing the validity of the hygiene hypothesis have focused on allergic asthma. Little is known about the role of environmental factors and lifestyle in the etiology of atopic dermatitis. In this article, we have reviewed the immunological basis of hygiene hypothesis, the epidemiological evidences of the environmental factors and lifestyle associated with the development of atopic dermatitis and the new therapeutic approaches that have evolved on the basis of hygiene hypothesis.

Key Words: Dermatitis, atopic; hygiene

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2008;18:153-159

Allerjik astım, allerjik rinokonjunktivit ve gıda allerjisi ile birlikte atopik hastalıklar arasında sınıflanan atopik dermatit (AD), çoğunlukla bebeklik ve erken çocukluk döneminde başlayan kronik, ka-

şıntılı inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Atopik dermatit, gelişmiş ülkelerdeki çocukların %10-15'inde görülür.¹ Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen bu hastalığın genetik yatkınlık ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık ilişki sonucunda geliştiği düşünülmektedir.

Atopik hastalıkların görülme sıklığı son 30 yıldan beri dikkat çekici bir artış göstermiştir. Bu artış sadece genetik yatkınlık ya da tanı olanaklarının gelişmesi ile açıklanamamaktadır. Atopik hastalıklar, sosyoekonomik düzeyin yüksek olduğu endüstrileşmiş ülkelerde, az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelere oranla daha sık izlenmektedir. Kırsal kesimden kente göç edenlerde atopik hastalıkların sıklığı da artmaktadır. Bu gözlemler doğrultusunda, son yıllardaki araştırmalar, çevresel faktörlerin atopik hastalıkların artışıdaki rolü üzerine yoğunlaşmıştır. "Hijyen hipotezi", çevresel faktörler ile artan atopik hastalıkların ilişkisini açıklamak için öne sürülen görüşlerden birisidir.²

Hijyen hipotezine göre; atopik hastalıkların görülme sıklığındaki artış, endüstrileşmiş ülkelerde değişen çevre ve yaşam tarzının etkisiyle, bebeklik ve erken çocukluk döneminde, immün sisteminin olgunlaşması için gerekli olan mikroorganizmalara maruziyetin azalmasının bir sonucudur. Hijyen hipotezinin geçerliliğinin test edildiği epidemiyolojik çalışmalar, daha çok allerjik astım üzerine odaklanmıştır. Hijyen hipotezi ile ilişkili çevresel faktörler ve yaşam tarzının AD etyolojisindeki rolü ise henüz daha az bilinmektedir.

Bu derlemede hijyen hipotezinin immünolojik temeli, hipotez ile ilişkili çevresel faktörler ve yaşam tarzının AD gelişimine etkileri üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmalar ve hijyen hipotezi doğrultusunda geliştirilen yeni tedavi yaklaşımları gözden geçirilmektedir.

HİJYEN HİPOTEZİNİN İMMÜNOLOJİK TEMELİ

Hijyen hipotezinin immünolojik temelini, yardımcı T hücrelerinin (Th) alt tipleri olan Th-1 ve Th-2 lenfositlerin arasındaki denge oluşturur. Atopik hastalıkların patogeneğinde esas olarak Th-2 lenfositler rol oynar. Th-2 lenfositler salgıladıkları interlökin (IL)-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 gibi lenfokinler ile

B hücrelerini uyararak IgE üretimine neden olur. IL-5 allerjik inflamasyonunun karakteristik hücresi olan eozinofillerin aktivasyonu ve olgunlaşmasında görev alır. Th-1 lenfositler ise, hücrel immünite, geç tip hipersensitivite ve doku rejeksiyonundan sorumludur. Otoimmün hastalıkların patogeneğinde Th-1 lenfositler rol alır. Th-1 lenfositler, intrasellüler bakteri veya virüslerle uyarıldıklarında, makrofajlar ve sitotoksik T lenfositleri aktive eden IL-1, interferon (IFN)- γ , tümör nekrozis faktör (TNF)- β , IL-12 gibi lenfokinler üretir. IFN- γ ve IL-12 ise Th-1 tipindeki immün yanıtı daha da güçlendirir. Ayrıca IFN- γ , Th-2 lenfositlerden salgılanan lenfokinlerin allerjik inflamasyon üzerine etkilerini güçlü bir şekilde baskılar. Böylelikle, Th-1 tipindeki immün yanıtın baskın olması, Th-2 yanıtın dengede tutulmasını sağlar. Son yıllarda bu iki Th lenfosit alt tipi dışında, düzenleyici T lenfositler (T-reg) veya Th-3 lenfositler olarak adlandırılan hücrelerin immünolojik önemi üzerinde durulmaktadır. T-reg lenfositler, non-patojen mikroorganizmalar, inhalasyonla alınan allerjenler ve gıdalara karşı mukozal ve sistemik "immün tolerans" gelişiminden sorumludur. Mukozadan köken alan bu lenfositler, IL-10 ve transforme edici büyüme faktörü (TGF)- β aracılığıyla hem Th-1 hem de Th-2 lenfositleri baskılamaktadır.

Doğumda ve yaşamın ilk aylarında Th-2 tipindeki immün yanıt baskındır. İlerleyen dönemde çevresel faktörler ve özellikle erken çocukluk döneminde doğal olarak maruz kalınan mikroorganizmaların etkisiyle immün yanıt Th-1 yönünde değişim gösterir. Hijyen hipotezine göre, aşırı hijyenik ortamda büyüyen çocuklarda çevresel antijenlere ve mikroorganizmalara maruziyet azalmaktadır. Böylelikle, Th-1 tipindeki immün yanıt yeterince uyarılamamakta ve Th-2 tipindeki immün yanıt baskın kalarak, genetik yatkınlığı olan çocuklarda atopik hastalıkların gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Bu durum "immün deviyasyon kaybı" olarak adlandırılır.

Hijyen hipotezinin immünolojik temelini oluşturan Th1/Th2 dengesine göre, atopik hastalıkların görülme sıklığı artarken otoimmün hastalıkların sıklığı azalmalıydı. Oysa ki, endüstrileşmiş ülkelerde her iki grup hastalığın sıklığı da artış göstermek-

tedir. Bu çelişkiye T-reg lenfositlerin immünolojik rolü üzerine yoğunlaşarak yeni bir açıklama getirilmektedir. Buna göre, erken çocukluk döneminde çeşitli çevresel antijen ve alerjenlere sürekli maruz kalındığında, T-reg lenfositler aracılığıyla immün tolerans yeteneği kazanılır. Böylelikle, sağlıklı insanlarda T-reg lenfositler sayesinde, her iki hastalık grubunun da gelişmesi önlenir. Ancak, aşırı hijyenik ortamda büyüyen çocuklarda T-reg lenfositlerin aktiviteleri ve özellikle barsak mukozasının immün tolerans yeteneği zayıflamaktadır. Th-1 ve Th-2 lenfositlerin üzerindeki T-reg lenfosit baskısının ortadan kalkması ile karakterize olan bu durum “*tembel immün sistem*” olarak adlandırılmakta ve hem otoimmün hastalıkların, hem de atopik hastalıkların sıklığındaki artışı daha iyi açıklamaktadır.

ÇEVRESEL FAKTÖRLER VE YAŞAM TARZI

I. KİŞİSEL HİJYEN

Toplumların uygarlık düzeyini gösteren ana ölçü temizliktir. Hijyen hipotezine göre, endüstrileşmiş ülkelerde, kişisel hijyen davranışlarının gelişmesi nedeniyle, mikroorganizmalara maruziyet azalarak atopik hastalıklara eğilim artmaktadır. Bu görüş, bebeklerin günlük el, yüz yıkama ve banyo yapma sıklığına göre belirlenen kişisel hijyen düzeyi ile AD arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, hijyen artışı ile AD gelişme riskinin de arttığı saptanarak desteklenmiştir.³

II. KALABALIK AİLE YAPISI

Endüstrileşmiş ülkelerde birkaç neslin bir arada yaşadığı geleneksel aile yapısının yıkıldığı ve çekirdek aile yapısına dönüş olduğu görülmektedir. Hijyen hipotezine göre, kalabalık ailelerde büyüyen çocuklarda, bakteriyel ve/veya viral enfeksiyonlara daha erken dönemde ve sık maruz kalınması nedeniyle, atopik hastalıklara eğilim azalmaktadır. Kardeş sayısı ile AD arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmaların analizinde; 11 çalışmanın 5'inde, kardeş sayısı arttıkça AD gelişme riskinin anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur.⁴ Kardeş sayısının AD gelişimine karşı koruyucu etkisi, özellikle büyük kardeş sayısı ile ilişkili görünmektedir.^{2,5,6}

III. KREŞ

Hijyen hipotezine göre, erken yaşta kreşe başlayan çocuklarda, enfeksiyonlara daha erken ve sık maruz kalınması nedeniyle, atopik hastalıklara eğilim azalabilir. Yaşamın ilk yılında kreşe başlayan çocuklarda, kreşe hiç gitmeyenlere göre AD gelişme riskinin %70 oranında azaldığı görülmüştür.⁷ Bununla birlikte, diğer çalışmalarda AD gelişme riski açısından anlamlı bir fark saptanmaması nedeniyle, erken yaşta kreşe başlamanın, AD gelişimine etkisiyle ilgili kesin bir sonuca varılamamaktadır.^{8,9}

IV. ANTROPOZOFİK YAŞAM TARZI

Antropozofik yaşam, bebeklik döneminde anne sütü ile beslenen, antibiyotik kullanımı ile aşılanmanın kısıtlandığı ve ilerleyen yıllarda laktobasillerden zengin fermente sebze ve meyvelerin bolca tüketildiği yeni bir yaşam tarzıdır. Hijyen hipotezine göre, antropozofik yaşam tarzını benimseyenlerde, barsak florasındaki laktobasiller artacağı için, AD gelişme riski azalabilir. Bu görüş, antropozofik yaşam tarzı ilkelerinin benimsendiği okullarda okuyan İsveç'li çocuklarda, çevre okullarda okuyan çocuklara göre daha az oranda AD izlenmesi ile desteklenmiştir.¹⁰

V. ÇİFTLİK YAŞAMI

Çiftlik yaşamı, kalabalık aile yapısı, odun ateşi ile ısınma, nemli ortam, koyun/sığır ve kümes hayvanlarıyla sık temas ve laktobasillerden zengin olan pastörize edilmemiş sütle beslenme gibi özellikleri ile kent yaşamından farklıdır. Hijyen hipotezine göre, bu farklılıklar nedeniyle, çiftliklerde büyüyen çocuklarda atopik hastalıkların gelişme riski azalabilir. Çiftlik ortamındaki polen fazlalığının da immün tolerans yoluyla atopik hastalıklara karşı koruyucu etkisinin olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte, çiftlik yaşamı ile AD arasındaki ilişkinin araştırıldığı geniş katılımlı bir çalışmada, çiftlikte yaşayanlarda, kent grubuna oranla daha az allerjik astım ve allerjik rinit izlenirken, AD görülme sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.¹¹

VI. EVCİL HAYVANLARLA TEMAS

Yaşamın ilk yılında evcil hayvanlarla temas öyküsü olan çocuklarda, allerjik rinit ve astımın daha az

geliştiği bilinmektedir.¹² Ancak, evcil hayvanlarla temas ile AD arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Farklı ülkelerde yapılan çalışmaların analizinde; 7 çalışmanın 4'ünde yaşamın ilk yıllarında ev ortamında özellikle köpek ile temasın AD gelişimine karşı koruyucu etkisi olduğu belirlenmiştir.¹³

VII. ENFEKSİYONLAR

Hijyen hipotezine göre, immün deviyasyon ve immün tolerans olarak tanımlanan immün sistemin olgunlaşması için yaşamın ilk yıllarında çeşitli mikroorganizmalara maruz kalınmalıdır. Bu olgunlaşma sürecinde, bakteriyel ya da viral patojenler, parazitler ve bakteri bileşenlerinin (endotoksinler) yanı sıra, gastrointestinal floradaki non-patojen mikroorganizmalar (laktobasiller) da rol alabilir.

Tüberküloz, Tüberkülin Yanıtı ve BCG

Mikobakteri enfeksiyonları, Th-1 tipindeki immün yanıtı güçlü bir şekilde uyarmaktadır. Hijyen hipotezine göre, erken çocukluk döneminde mikobakterilere maruziyet veya BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*) aşılması, atopik hastalıkların gelişme riskini azaltabilir. Ancak, bu hipotezin test edildiği 23 ayrı ülkedeki çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada, tüberküloz ve AD sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.¹⁴ Ayrıca, tüberkülin yanıtı ile AD gelişme riski arasındaki ilişkinin araştırıldığı diğer çalışmalarda da anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.¹⁵⁻¹⁷ Benzer şekilde, BCG aşılması ile AD arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda da anlamlı bir sonuca ulaşamaması, mikobakterilerin AD gelişimine karşı koruyucu etkisinin olmadığını düşündürmektedir.¹⁸⁻²⁰

Çocukluk Çağında Geçirilen Viral Enfeksiyonlar

Erken çocukluk döneminde en sık *rhinovirus* veya *respiratory syncytial virus* (RSV) ile oluşan üst solunum yolu enfeksiyonları ve rotavirüslerin yol açtığı gastrointestinal enfeksiyonlar izlenir. RSV, bu çağda geçirilen otit ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının da en sık sebebidir. Viral enfeksiyonların atopik hastalıklara etkileri ile ilgili epidemiyolojik araştırmalar, daha çok allerjik astım üzerine yoğunlaşmıştır. Erken çocukluk döneminde geçirilen basit nezle tarzındaki viral enfeksi-

yonların, allerjik astım gelişimine karşı koruyucu olduğuna inanılmaktadır.²¹ Ancak, RSV bronşioliti geçiren bebeklerde, ilerleyen yıllarda allerjik astım gelişme riskinin arttığı görülmüştür.²²

Erken çocukluk döneminde geçirilen viral enfeksiyonların, AD gelişimine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda, sık geçirilen viral enfeksiyonların AD gelişme riskini arttırdığı bildirilmiştir.^{23,24} Öte yandan, başka bir çalışmada; kişisel hijyen alışkanlıkları geliştirilip, daha az viral ya da bakteriyel üst solunum yolu ve gastrointestinal sistem enfeksiyonu geçiren çocuklarda, AD izlenme sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir.²⁵ Suçiçeği, kabakulak ve kızamık gibi viral enfeksiyonlar ile AD arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda ise istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca varılamamıştır.^{26,27}

Parazitik Enfeksiyonlar

Barsakların parazitik enfeksiyonları, Th-2 tipindeki immün yanıtı güçlü bir şekilde uyarır.²⁸ Bu nedenle, parazitik enfeksiyonların atopik hastalıkların gelişme riskini arttırması beklenir. Ancak, parazitik enfeksiyonların yaygın olduğu az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde, tam aksine atopik hastalıklar daha az oranda izlenmektedir.²⁹ Hijyen hipotezinin Th1/Th2 dengesi üzerinden yürütülen açıklamalarıyla çelişen bu durum, parazitlerin T-reg lenfositler aracılığı ile hem Th-1 hem de Th-2 tipindeki immün yanıtı baskılayıcı özelliği ile açıklanmaktadır. Bazı parazit türlerinin allerjik astım gelişimine karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir.³⁰ Fakat, az gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda, çeşitli parazitik enfeksiyonlar ile AD gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.³¹⁻³³ Bu nedenle, hijyen hipotezi ile öne sürülen, parazitik enfeksiyonların AD gelişimine karşı koruyucu etkisi olabileceği görüşü henüz tartışmalıdır.

Endotoksinler

Endotoksinler, Gram (-) bakterilerin hücre duvarında bulunan lipopolisakaritlerdir. Bu bakteri bileşenleri, IFN- γ ve IL-12 üretimini arttırarak, Th-1 tipindeki immün yanıtı uyarırken, Th-2 lenfositler

tarafından salgılanan IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi lenfokinleri de azaltır. Endotoksin düzeyinin en yüksek olduğu yerler, çiftlik hayvanlarının yaşadığı ahırlardır. Pastörize edilmemiş sütteki endotoksin düzeyi pastörize süttten daha yüksektir. Kentlerde, ev tozundaki endotoksin düzeyi, çiftlik evlerine oranla daha düşüktür. Bununla birlikte, evcil hayvanların bulunduğu evlerde endotoksin düzeyi artar. Evcil hayvan beslenen evlerde veya çiftliklerde büyüyen çocuklarda atopik hastalıkların daha az görülmesi, endotoksin düzeylerindeki bu farklılıklara bağlanmaktadır.^{34,35}

Endotoksinlerin immün sistem üzerine etkileri, maruziyetin zamanı, dozu ve kişinin genetik yapısına bağlı olarak değişir. Erken çocukluk döneminde, endotoksinlere düşük düzeyde ve sık maruziyetin, immün tolerans yoluyla atopik hastalıkların gelişiminden koruduğuna inanılmaktadır.³⁴ Endotoksin düzeyi ile AD arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, bebeklerin annelerinin yatak örtüsündeki endotoksin düzeyi arttıkça, AD gelişme riskinin azaldığı görülmüştür.³⁶ Başka bir çalışmada ise, bebeklerin maruz kaldığı endotoksin düzeyi arttıkça, allerjik astım gelişme riski de artarken, AD gelişimi üzerine anlamlı bir etki saptanmamıştır.³⁷

Antibiyotikler

Bebeklerin barsak florasında doğal olarak kolonize olan non-patojen mikroorganizmalar, immün deviyasyon ve immün tolerans gelişiminde önemli rol oynar. Hijyen hipotezine göre, yaşamın ilk aylarında antibiyotiklerin sık kullanılması, barsak florasındaki bu faydalı mikroorganizmaların azalmasına veya değişmesine neden olarak atopik hastalıklara eğilimi arttırabilir. Antibiyotik kullanımı ile AD arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmaların analizinde; 8 çalışmanın 5'inde antibiyotik kullanım sıklığı arttıkça, AD gelişme riskinin de arttığı belirlenmiştir.¹³

Aşılar

Hayvan deneylerinde, aşıların Th-2 tipindeki immün yanıtı tetikleyerek atopik hastalık gelişme riskini arttırabileceği gösterilmiştir.³⁸ Aşılar, içerdikleri adjuvan, stabilizatör ve koruyucu mad-

deler ile de atopik hastalıkları tetikleyebilir. Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda çocukluk çağında uygulanan aşılar ile AD gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.³⁹⁻⁴¹

HİJYEN HİPOTEZİ DOĞRULTUSUNDA GELİŞTİRİLEN YENİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

I. PROBİYOTİKLER

Probiyotikler, laktobasiller, bifidobakteriler ve *Saccharomyces boulardii* gibi canlı mikroorganizmaları içeren ürünlerdir. Oral yolla alınan probiyotikler, içerdikleri laktobasiller ile barsakların mukozal immün sistemini ve geçirgenliğini düzenlemektedir. Laktobasiller, barsak mukozasında Th-1 tipindeki immün yanıtı uyarıp IFN- γ üretimini arttırır. Ayrıca, T-reg lenfosilerden IL-10 ve TGF- β gibi lenfokinlerin salgılanmasını sağlayarak Th-2 tipindeki immün yanıtı baskılar.⁴² Probiyotiklerin AD tedavisindeki etkinliğinin araştırıldığı randomize, kontrollü çalışmaların meta-analizinde; bu tedavinin hastalığın şiddetini istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaltmadığı sonucuna varılmıştır.⁴³ Perinatal dönemde profilaktik olarak kullanılan probiyotik tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar analiz edildiğindeyse; AD gelişme riskinin %61'e varan oranda azaldığı saptanmıştır.⁴³ Probiyotikler, kişisel veya ailesel atopi öyküsü olan annelerin bebeklerinde AD gelişiminin önlenmesi bakımından umut verici görünmektedir.

II. ÖLÜ MYCOBACTERIUM VACCAE AŞISI

Saprofit bir mikobakteri olan *Mycobacterium vaccae*'nin, Th-1 tipindeki immün yanıtı güçlü bir şekilde uyardığının gösterilmesi ile, bu bakterinin atopik hastalıkların tedavisinde kullanılması gündeme gelmiştir.⁴⁴ Bu amaçla yapılan randomize, kontrollü bir çalışmada, intradermal ölü *Mycobacterium vaccae* aşısı uygulanarak, AD şiddetinde kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma sağlanmıştır.⁴⁵ Ancak, benzer özellikteki başka bir çalışmada ise, tedavi etkinliği açısından kontrol grubuna göre anlamlı bir fark izlenmemiştir.⁴⁶ Ölü *Mycobacterium vaccae* aşısının AD tedavisindeki etkinliğinden söz edebilmek için henüz erken-
dir.

SONUÇ

Hijyen hipotezi, atopik hastalıkların görülme sıklığında son yıllarda izlenen artışı, immünolojik kanıtlara dayanarak açıklamaktadır. Hijyen hipotezini destekleyen epidemiyolojik çalışmaların daha çok allerjik astım üzerine yoğunlaştığı görülmektedir. Bununla birlikte, bu hipotez ile ilişkili

çevresel faktörler ve yaşam tarzının, atopik dermatit etyolojisindeki rolünün araştırıldığı epidemiyolojik çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Sonuç olarak, hijyen hipotezi doğrultusunda atopik dermatit gelişiminin önlenmesi ve tedavisine yönelik yeni yaklaşımların geliştirilebilmesi için geniş ölçekli, kontrollü, epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Sturgill S, Bernard LA. Atopic dermatitis update. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:396-401.
2. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
3. Sherriff A, Golding J; Alspac Study Team. Hygiene levels in a contemporary population cohort are associated with wheezing and atopic eczema in preschool infants. *Arch Dis Child* 2002;87:26-9.
4. 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.
5. Von Hertzen LC, Haahtela T. Asthma and atopy—the price of affluence? *Allergy* 2004;59:124-37.
6. von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(1 Pt 1):9-19.
7. Celedon JC, Wright RJ, Litonjua AA, Sredl D, Ryan L, Weiss ST, et al. Day care attendance in early life, maternal history of asthma, and asthma at the age of 6 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1239-43.
8. Zutavern A, Hirsch T, Leupold W, Weiland S, Keil U, von Mutius E. Atopic dermatitis, extrinsic atopic dermatitis and the hygiene hypothesis: results from a cross-sectional study. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1301-8.
9. Kerkhof M, Koopman LP, van Strien RT, Wijga A, Smit HA, Aalberse RC, et al. Risk factors for atopic dermatitis in infants at high risk of allergy: the PIAMA study. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1336-41.
10. Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *Lancet* 1999;353:1485-8.
11. Von Ehrenstein OS, Von Mutius E, Illi S, Bauermann L, Böhm O, von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 2000;30:187-93.
12. Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, Eriksson B, Björkstén B. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy* 1999;29:611-7.
13. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, Arshad SH, Hide DW. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:587-93.
14. 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.
15. Yılmaz M, Bingöl G, Altıntaş D, Kendirli SG. Correlation between atopic diseases and tuberculin responses. *Allergy* 2000;55:664-7.
16. 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.
17. Grüber C, Kulig M, Bergmann R, Guggenmos-Holzmann I, Wahn U; MAS-90 Study Group. 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(3):E36.
18. Alm JS, Lilja G, Pershagen G, Scheynius A. Early BCG vaccination and development of atopy. *Lancet* 1997;350:400-3.
19. Grüber C, Meinschmidt G, Bergmann R, Wahn U, Stark K. Is early BCG vaccination associated with less atopic disease? An epidemiological study in German preschool children with different ethnic backgrounds. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:177-81.
20. Obihara CC, Bollen CW, Beyers N, Kimpen JL. Mycobacterial infection and atopy in childhood: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:551-9.
21. Message SD, Johnston SL. Viruses in asthma. *Br Med Bull* 2002;61:29-43.
22. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1501-7.
23. Benn CS, Melbye M, Wohlfahrt J, Björkstén B, Aaby P. Cohort study of sibling effect, infectious diseases, and risk of atopic dermatitis during first 18 months of life. *BMJ* 2004;328:7450-1223.
24. 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 disease: a birth cohort study with the West Midlands General Practice Research Database. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:43-50.
25. Dunder T, Tapiainen T, Pokka T, Uhari M. Infections in child day care centers and later development of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis: prospective follow-up survey 12 years after controlled randomized hygiene intervention. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:972-7.
26. Gibbs S, Surridge H, Adamson R, Cohen B, Bentham G, Reading R. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis: a case-control study. *Int J Epidemiol* 2004;33:199-207.
27. Farooqi IS, Hopkin JM. Early childhood infection and atopic disorder. *Thorax* 1998;53:927-32.
28. Shin EH, Lee SH, Kim JL, Chai JY. T-helper-1 and T-helper-2 immune responses in mice infected with the intestinal fluke *Neodiplostomum seoulense*: their possible roles in worm expulsion and host fatality. *J Parasitol* 2007;93:1036-45.
29. Yazdanbakhsh M, Kreamsner PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002;296:490-4.
30. Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J. Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:514-23.
31. Haileamlak A, Dagoye D, Williams H, Venn AJ, Hubbard R, Britton J, et al. Early life risk factors for atopic dermatitis in Ethiopian children. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:370-6.
32. 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.

33. Cooper PJ, Chico ME, Bland M, Griffin GE, Nutman TB. Allergic symptoms, atopy, and geohelminth infections in a rural area of Ecuador. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:313-7.
34. Liu AH. Endotoxin exposure in allergy and asthma: reconciling a paradox. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:379-92.
35. Holla AD, Roy SR, Liu AH. Endotoxin, atopy and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:141-5.
36. 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.
37. 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.
38. Lindsay DS, Parton R, Wardlaw AC. Adjuvant effect of pertussis toxin on the production of anti-ovalbumin IgE in mice and lack of direct correlation between PCA and ELISA. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;105:281-8.
39. Anderson HR, Poloniecki JD, Strachan DP, Beasley R, Björkstén B, Asher MI. Immunization and symptoms of atopic disease in children: results from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Am J Public Health* 2001;91:1126-9.
40. Kemp T, Pearce N, Fitzharris P, Crane J, Ferguson D, St George I, et al. Is infant immunization a risk factor for childhood asthma or allergy? *Epidemiology* 1997;8:678-80.
41. Möhrenschrager M, Haberl VM, Krämer U, Behrendt H, Ring J. Early BCG and pertussis vaccination and atopic diseases in 5- to 7-year-old preschool children from Augsburg, Germany: results from the MIRIAM study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:5-9.
42. Prescott SL, Björkstén B. Probiotics for the prevention or treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:255-62.
43. Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:116-121.
44. 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.
45. 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.
46. Arkwright PD, David TJ. Effect of *Mycobacterium vaccae* on atopic dermatitis in children of different ages. *Br J Dermatol* 2003;149:1029-34.