

## Tüberküloz Maruziyeti ve Atopi Arasındaki İlişki

Sibel Barut Keskin\*, Atike Demir\*, Naime Taşdöğen\*, Timur Köse\*\*, Emel Çelikten\*

\* İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

\*\* Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü

### Özet

Mikobakteriyum tüberkülozis enfeksiyonu ve atopi arasındaki ilişki ve bunu etkileyen faktörler konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Bu çalışma, atopi ile tüberküloza maruziyet arasında ilişki olup olmadığını ve varsa bu ilişkiyi cinsiyet farkının etkileyip etkilemediğini araştırmak amacıyla planlanmıştır. Çalışmada atopi grubu olarak "atopik astım" tanısı ile izlenen 31 olgu, kontrol grubu olarak 37 sağlıklı birey alınmıştır. Tüm olgular değerlendirildiğinde atopi grubunda, atopik semptomlar (deri, nazal ve göz yakınmaları), alerji testleri, eozinofili ve total IgE düzeyi kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). BCG aşısı yapıma oranları 2 grup arasında farklı değildir. Hiçbir olguda aktif ya da geçirilmiş tüberküloz saptanmamıştır. Atopi ve tüberküloz maruziyeti arasındaki ilişki araştırıldığında "PPD pozitif" tüm olguların %72.5'ini kontrol grubunun oluşturduğu saptanmıştır. Atopi ve kontrol grubunda PPD pozitifliği oranı sırasıyla (%35.4, %78.4), ortalama PPD değeri ( $8.12\pm 6.05$  mm,  $14.59\pm 6.58$  mm) ve PPD yanıt düzeyi ( $\leq 10$ mm,  $\geq 11$ mm) saptanmış ve 2 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Cinsiyete göre değerlendirildiğinde benzer şekilde atopik olgularda PPD yanıtı kadınlarda anlamlı derecede düşük bulunurken ( $p<0.05$ ) erkeklerde anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Sonuç olarak atopi ile tüberküloz maruziyeti arasında ters bir ilişki olduğu ve tüberküloza subklinik maruziyetin atopi gelişimini azalttığı düşünülmüştür. Ancak bulguların tek başına BCG aşısı ile açıklanamayacağı, bu ilişkiyi genetik faktörler yanında tüberküloza çevresel maruziyetin şiddeti ve yoğunluğunun da önemli oranda etkilediği sonucuna varılmıştır. Akciğer Arşivi: 2004; 5: 125-129

**Anahtar Kelimeler:** Atopi, mikobakteriyum tüberkülozis, astım bronşiale, tüberkülin deri testi

### Summary

#### The Relation Between Exposure to Tuberculosis and Atopy

It has been reported contradictory results about association between mycobacterium tuberculosis and atopy and factors affecting this connection. This study was conducted to determine whether there was a connection between atopy and exposure to tuberculosis and whether the sex affected this connection. 31 cases which following with diagnosis of atopic asthma and 37 healthy individuals were included in the study. With evaluating all cases, symptoms of atopy (skin, nasal and eye complaints), allergy tests, eosinophilia and levels of total IgE were significantly higher in the atopy group than in the control group ( $p<0.05$ ). The rates of vaccination of BCG weren't significant different between both group. No case had active or history of tuberculosis. When association between atopy and exposure to tuberculosis was investigated, it was found that control group formed 72.5% of all cases with PPD positive. In atopy and control groups, rates of PPD positivity were 35.4% and 78.4%, mean PPD endurance was  $8.12\pm 6.05$  mm,  $14.59\pm 6.58$  mm and response to PPD  $\leq 10$ mm,  $\geq 11$ mm respectively, and it was found statistically significant between both group ( $p<0.05$ ). When the cases evaluated according to sex, similarly response to PPD was significantly low in the woman ( $p<0.05$ ) but it wasn't significantly different in the man ( $p>0.05$ ). In conclusion, it was thought that there was opposite relation between atopy and exposure to tuberculosis and that exposure to tuberculosis subclinically reduced development of atopy. However, it was concluded that findings not only could be explained with vaccination of BCG but also genetic factors and intensity and severity of environmental exposure to tuberculosis affect to this relation.

Archives of Lung: 2004; 5: 125-129

**Key Words:** Pulmonary thromboembolism, spiral computerized tomography, parenchymal, pleural, diagnosis

### Giriş

Son yıllarda allerjik hastalıkların tedavisinde önemli gelişmeler kaydedilmesine karşın astım ve atopi sıklığı giderek artmakta ve gelişmiş ülkelerde %30 oranlarına ulaşmaktadır

(1,2). Bu durumun nedenleri kesin olarak bilinmemesine rağmen; hava kirliliği, sigara, diyet ve yaşam koşullarındaki değişiklikler gibi çeşitli faktörler sorumlu tutulmaktadır (3,4). Diğer yandan yükselen hayat standartları ve uygulanan aşılama programları ile enfeksiyon hastalıklarının da giderek

azaldığı dikkat çekmektedir (3). Bu gözlemlerin sonucunda atopideki artıştan, enfeksiyon hastalıklarındaki azalmanın sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda da atopi ile viral enfeksiyonlar ve tberkulin deri testi duyarlılığı arasında ters bir ilişki saptanması, bu konuya dikkatlerin çekilmesine neden olmuştur (3,5,6). Daha sonra yapılan çalışmalarda cinsiyet farklılığının bu ilişkiyi etkileyebileceği bildirilmiştir (7).

T helper (Th) lenfositler; allerjik inflamasyonda merkezi düzenleyiciler olup ürettikleri sitokinlere göre subgruplara ayrılırlar. Th1 hücreleri, interferon (IFN)-g salgılayarak B hücrelerinde immünglobülin E (IgE) üretimini inhibe ederken, Th2 hücreleri ise IgE yapımını uyarırlar. Atopik bireylerde Th2 aktivitesi dominanttır (8,9). İmmün sistemi etkileyen herhangi bir durum, yukarıdaki etkileşim nedeniyle dengeyi bir yöne kaydırabilir. Örneğin; hücrel immünitenin potent bir uyarıcısı olan BCG (Bacillus Calmette-Guerin) aşısı, IFN-g'ı indükleyerek Th1 tipi immün cevaba yolaçar (10). Mikobakteriyum tberkulozise (M.tbc) maruz kalmanın da, aynı yolla Th2 kökenli sitokinleri baskılayacağı öne sürülmektedir (6). Ancak bu konuda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Enfeksiyonlar ve atopi arasındaki bu etkileşim aydınlatılabilsen, etkilerini taklit ederek tedavide yeni seçenekler ortaya çıkabilecektir.

Bu çalışmanın amacı, atopi ile tberkuloza maruziyet arasında ilişki olup olmadığını ve varsa bu ilişkiyi cinsiyet farkının etkileyip etkilemediğini araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma, Temmuz 2000 - Mayıs 2001 tarihleri arasında İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Astım Polikliniği'nde yapılmıştır. "Atopik astım" tanısı ile izlenen ve çalışmaya katılmayı kabul eden, en az bir haftadır kortikosteroid ve antihistaminik tedavi almamış, immünoterapi uygulanmamış, PPD (Purified Protein Derivative) testi için kontrendikasyonu olmayan olgular çalışmaya alındı. Astım atağında ve enfeksiyon bulguları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm olguların atopi açısından ayrıntılı sistemik sorgulaması ve incelemesi yapıldı:

### Atopi açısından değerlendirme:

1. Semptomlar: Göz (gözde sulanma, kaşınma, yanma); burun (gribal enfeksiyonlar dışında sık sık görülen hapşırma, burun tıkanıklığı veya akıntısı) ve deriye (kızarma, kaşınma,

sulanma, kabarma) ait semptomlardan en az birinin olup olmadığı ayrıca ilaç ve gıda allerjisi sorgulandı.

2. Ailede atopi anamnezi araştırıldı.

3. Deri testleri: Çam, ev tozu, meyve, ağaç, ot, kedi, köpek, koyun yünü gibi toplam 16 allerjene karşı prick testi uygulandı. 15 dk sonra test sonuçları okundu, kullanılan herhangi bir antijene karşı  $\geq 3$  mm endurasyon "pozitif" kabul edildi.

4. Laboratuvar testleri: Total IgE düzeyi  $\geq 150$  IU/ml ve periferik yaymada eozinofil sayısı  $\geq 4$  "pozitif" kabul edildi.

En az bir atopik semptom olması, deri testi pozitifliği, total IgE yüksekliği ve eozinofili varlığından 2 veya daha fazlasının bulunması "atopi kriteri" olarak kabul edildi. Buna göre atopi saptanan, 18-57 yaşları arasındaki toplam 31 astımlı olgu Atopi grubunu oluşturdu. Kontrol grubuna ise gönüllü, herhangi bir yakınması olmayan, aynı yaş grubunda, yapılan tetkikler sonucu atopi saptanmayan 37 birey bulunmaktaydı.

### Tberkuloz maruziyeti açısından değerlendirme:

Tberkuloz geçirip geçirmediği, ailede tberkuloz öyküsü, BCG aşılması sorgulandı. Fizik muayene, akciğer grafisi ve 3 kez balgam incelemesi ile aktif akciğer tberkulozu dışlandı. Tüm hastalara ön kola tberkulin deri testi yapıldı ve 72 saat sonra endurasyon çapı "mm" olarak değerlendirildi,  $\geq 10$  mm "pozitif" kabul edildi.

**İstatistiksel analiz:** Veriler, Ege Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümünde SPSS 8.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Grup ortalamaları, tek yönlü varyans analizi (One-way, Anova) ve Tukey testi (t-test) ile karşılaştırıldı. Oranlar arasındaki farklar ise "Q-Square ve Fischer exact testi" ile değerlendirildi.  $P < 0.05$  değeri, anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Gruplar, yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında 23 kadın (%74,2), 8 erkekten (%25,8) oluşan atopi grubunun ortalama yaşı  $33.19 \pm 10.49$  (18-57); 25 kadın (%67,6), 12 erkekten (%32,4) oluşan kontrol grubunun ortalama yaşı  $34.94 \pm 10.18$  (17-59) idi. Yaş ve cinsiyet açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ve birbirleriyle karşılaştırılabilir olduğu saptandı ( $p > 0.05$ ).

Atopik semptomlar açısından 2 grup karşılaştırıldığında; deri semptomları atopi grubunda %51,6, kontrol grubunda %16,2; nazal semptomlar atopi grubunda %90,3, kontrol grubunda %48,6; göze ait semptomlar atopi grubunda %71, kontrol grubunda %29,7 saptandı her 3 parametre için fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.05$ ) (Tablo I).

Tablo I. Olguların atopik semptomlar, eozinofili ve total IgE düzeyine göre dağılımı.

	Atopik semptomlar						Eozinofili		Total Ig E	
	Deri		Nazal		Göz		(+)	(-)	< 150	>150
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)				
Atopi (n:31) n (%)	16 (51.6)	15 (48.4)	28 (90.3)	3 (9.7)	22 (71.0)	9 (29.0)	14 (45.2)	17 (54.8)	10 (32.3)	21 (67.7)
Kontrol (n:37) n(%)	6 (16.2)	31 (83.8)	18 (48.6)	19 (51.4)	11 (29.7)	26 (70.3)	4 (10.8)	33 (89.2)	37 (100)	0 (0)
p	<0.05		<0.05		<0.05		<0.05		<0.05	

İlaç allerjisi, gıda allerjisi ve ailede atopi anamnezi atopi grubunda sırasıyla %16.1, %6.5 ve %12.9, kontrol grubunda ise %8.1, %5.4 ve %8.1 oranlarında saptandı. Her 3 parametre açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Allerji testleri sonucunda atopi grubunda 19 olguda (%61.2) en az bir allerjene karşı pozitif reaksiyon saptandı. Kontrol grubunda ise 2 olguda (%5.4) bir allerjene karşı reaksiyon saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).

Eozinofili ve total IgE düzeyi, atopi grubunda kontrol grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p<0.05$ ) (Tablo I).

Tüberküloz açısından değerlendirildiğinde hem atopi grubunda hem de kontrol grubunda hiçbir olgunun özgeçmişinde ve ailesinde tüberküloz öyküsü mevcut değildi. Fizik muayene, akciğer grafisi ve balgam incelemesi ile aktif veya inaktif tüberküloz tespit edilmedi.

BCG ile aşılanmış olma durumu araştırıldığında atopi grubunda aşılama oranı %90.3, kontrol grubunda ise %89.1 olup fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

Tüm olgulara yapılan tüberkülin testinde atopi grubunda PPD pozitiflik oranı %35.4 iken kontrol grubunda %78.4 saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.05$ ) (Tablo II).

PPD pozitif olan tüm olguların %27.5'ini ise atopi grubu, %72.5'ini ise kontrol grubu oluşturmaktaydı. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).

Her iki grup PPD ölçümü yönünden karşılaştırıldığında atopi grubunda ortalama PPD yanıtı ortalama  $8.12 \pm 6.05$  mm iken (0-22mm), kontrol grubunda  $14.59 \pm 6.58$  mm (0-25mm) saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.05$ ). PPD reaksiyon düzeyine göre olgular incelendiğinde; atopi grubunda  $\leq 10$ mm (en çok 5-10mm), kontrol grubunda ise  $\geq 11$ mm (en çok  $>15$ mm) olguların çoğunlukta olduğu saptandı ( $p<0.05$ ) (Tablo III).

Atopi ile PPD yanıtı arasındaki ilişkinin cinsiyete göre değişkenliği araştırıldığında kadınlarda; atopik grupta PPD pozitiflik oranı (%30.4), kontrol grubuna göre (%80) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ( $p<0.05$ ). Erkeklerde ise olgu sayısının az olması nedeniyle tam değerlendirme yapılamamakla birlikte atopik grupta pozitif yanıt oranı

Tablo II. Atopi ve kontrol grubunun, PPD testine göre dağılımı.

	Pozitif		Negatif	
	n	%	n	%
Atopi (n:31)	11	35.4	20	64.6
Kontrol (n:37)	29	78.4	8	21.6
p	$<0.05$			

Tablo III. Olguların PPD yanıt düzeyine göre dağılımı.

	PPD Yanıtı							
	<5mm		5-10 mm		11-15 mm		>15 mm	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Atopi	9	29.1	15	48.3	3	9.7	4	12.9
Kontrol	4	10.8	4	10.8	10	27	19	51.3

(%50), kontrol grubundan daha düşük (%75) bulundu ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ) (tablo IV).

Tüberkülin yanıt düzeyi değerlendirildiğinde kadınlarda PPD ortalaması; atopik grupta  $7.56 \pm 5.58$ mm, kontrol grubunda  $14.52 \pm 6.64$ mm olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Erkeklerde ise, atopik grupta  $9.75 \pm 7.44$ mm, kontrol grubunda  $14.75 \pm 6.75$ mm saptandı ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

Kadın olgularda PPD yanıt düzeyi incelendiğinde atopi grubunda 5-10mm, kontrol grubunda ise  $>15$ mm reaksiyon çoğunluğu teşkil etmekte olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo V). Erkek olgu sayısının az olması nedeniyle PPD yanıt düzeyi istatistiksel olarak değerlendirilemedi.

## Tartışma

Çalışmamızda atopik astım grubunda, atopik semptomlar (deri, nazal ve göz yakınmaları), allerji testleri, eozinofili ve total IgE düzeyi kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Atopi ve tüberküloz maruziyeti arasındaki ilişki araştırıldığında "PPD pozitif" tüm olguların önemli bir kısmını kontrol grubunun oluşturduğu saptanmıştır. Atopi grubunun PPD pozitifliği oranı, ortalama PPD değerleri ve PPD yanıt düzeyi kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu çalışma grubunun sonuçları, tüberküloza subklinik maruziyetin atopi (atopik astım) gelişim sıklığını azalttığını düşündürmektedir. Cinsiyete göre altgrup analizi yapıldığında benzer şekilde atopik olgularda PPD yanıtı kontrol grubuna göre kadınlarda anlamlı derecede düşük bulunurken erkeklerde anlamlı ilişki saptanmamıştır.

İmmün sistemi etkileyen herhangi bir durum, T helper lenfosit dengesini bir yöne kaydırabilir. Th1 tipi immün yanıtı uyaran bazı infeksiyon hastalıkları, Th2 tipi immüniteyi baskılayarak atopik hastalıkların gelişmesini engelleyebilmektedir (4,11,12). M. Tbc'e maruz kalmanın da, Th2 kökenli sitokinleri baskıladığı öne sürülmektedir (6). Hücre aracılıklı immünitenin potent bir uyarıcısı olan BCG aşısı da IFN-g'ı indükleyerek Th1 tipi immün cevaba yolaçar (10).

Tablo IV. Kadın ve erkeklerde, atopi ve kontrol gruplarında PPD yanıtı

	Kadın				Erkek			
	Atopi		Kontrol		Atopi		Kontrol	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Atopi	7	30.4	20	80	4	50	9	75
Kontrol	16	69.9	5	50	4	50	3	25
p	$<0.05$				$>0.05$			

Tablo V. Kadın olgularda PPD yanıt düzeyi.

	PPD Yanıtı							
	<5mm		5-10 mm		11-15 mm		>15 mm	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Atopi	6	26	13	56.5	3	13	2	4.3
Kontrol	3	12	2	8	8	32	13	48

İlk olarak Shirakawa ve ark., Japonya'da PPD (+) çocuklarda, negatif olanlara göre atopik hastalıkların prevalansının daha düşük olduğunu saptamışlar ve tüberküloza subklinik maruziyet ile atopi arasında zıt ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, PPD (+) olan çocuklarda Th2 kökenli sitokinleri (IL-4, IL-10 ve IL-13) daha düşük düzeyde bulmuşlardır (6). Daha sonra yapılan pek çok çalışmada ise çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. İsveç'te Alm ve ark., yaşamın erken döneminde yapılan BCG aşısının, okul çağındaki çocuklarda atopi gelişimini etkilemediğini saptamışlardır (13). Ancak bu çalışmada atopi ile PPD ilişkisi değerlendirilmemiştir. Shirakawa ve ark. nin verilerinden farklı bulgular elde edilmesinin, BCG aşısının orta düzeyde PPD yanıtı oluşturması yanında İsveç'te tüberküloza çevresel maruziyetin çok düşük olmasıyla da ilişkili olabileceği bildirilmektedir (14). Bizim çalışmamızda da atopi ve kontrol grubu arasında BCG aşısı yapıma oranları benzer iken PPD yanıt düzeyi ve PPD pozitifliği anlamlı derecede farklı bulunmuştur. Norveç'te Omenaas ve ark., 14 yaşında BCG aşısı yapılmış, 20-44 yaş arası bireylerde PPD ile atopi arasında ilişki saptamamışlardır (15). Araştırmacılar, İsveç ve Almanya'da yapılan çalışmalara da dayanarak (13,16,17), gerçekte tüberküloz maruziyeti ve atopi arasında ilişki olmadığını, eğer böyle bir ilişki varsa bile bunun erken çocukluk döneminde aşılanan bireylere özgü olabileceğini düşünmüşlerdir. Buna karşılık, yaşamın erken döneminde tüm bireylerin aşılandığı ülkemizde farklı bölgelerde yapılan 2 çalışmada PPD ile atopi arasında ilişki saptanmamıştır (18,19). Avustralya'da yapılan bir araştırmada da 7-14 yaş grubunda, doğumdan sonra BCG aşısı yapılan ve yapılmayan çocuklar arasında allerjik duyarlılık farklı bulunmamıştır (20). Atopi ve tüberküloz arasında ilişki saptamayan çalışmalar incelendiğinde, değerlendirilen toplulukların ya tüberküloza sadece BCG aşılması ile maruz kaldığı (13,15-17) ya da Türkiye'de (18,19) olduğu gibi henüz aşı dışında maruziyet yaşamamış yaşta bireyler olduğu görülmektedir. Oysa, BCG aşısının etkinliği değişebilmekte, BCG aşısından 3 ay sonra olguların %80'inde PPD (+) iken bu oran 10 yıl sonra %60'a düşmektedir (21). Atopi ve tüberküloz maruziyeti arasındaki ilişki tek başına BCG aşısı ile oluşan immünite ile açıklanamaz, tüberküloza çevresel maruziyet derecesi ve yoğunluğu da önemli faktörlerdir. Ortalama PPD yanıtı 4.8 mm bulunan Norveç'te tüberküloz insidansı 1/100.000'den azdır (22). Yılmaz ve ark. ortalama PPD yanıtını, atopik grupta  $6.8 \pm 5.6$  mm, nonatopik grupta  $7.4 \pm 5.9$  mm bulmuşlardır (18). Çalışmamızda ise, bu değerler sırasıyla  $8.12 \pm 6.05$  mm ve  $14.59 \pm 6.58$  mm'dir. Ülkemizde sağlıklı bir kayıt sistemi olmadığı için tüberküloz insidansı ve bölgesel farklılıklar tam bilinmemekle birlikte resmi verilere göre 1990'da 43.8/100.000 olup (23-25), Norveç'in en az 50 katıdır. Japonya'da atopi ve tüberküloza maruziyet arasında ilişki saptanan çalışmanın yapıldığı bölgede de 1994 yılında insidans yüksek ( $52.1/100.000$ ) oranlarda bildirilmiştir (26). Bu düşünceleri destekleyen diğer bir çalışmada da, aktif tüberkülozlu hastalarda inaktif tüberkülozlulara göre atopi belirteçleri daha düşük saptanmıştır (27).

Tüberküloz maruziyeti ve atopi arasındaki ilişkide cinsiyetin etkisini araştıran Herten ve ark., 16 yaş ve öncesinde tüberküloz enfeksiyonu geçiren kadınlarda, yaşamın daha sonraki dönemlerinde astım ve diğer allerjik hastalıkların sıklığının

azaldığını bulmuşlar, buna karşın erkeklerde aynı ilişkiyi saptamamışlardır (7). Biz de kadınlarda atopi ve PPD yanıtı arasında zıt bir ilişki saptadık ancak erkeklerde anlamlı ilişki bulmadık. Astım ve allerjinin doğal seyirindeki cinsiyet farklılığı bu durumu kısmen açıklayabilir. Astım ve allerjik rinit, okul çağından önce erkeklerde daha sık iken, daha sonra oran tersine döner. Erkeklerde erken dönemde ortaya çıkması, Th2 tipi immün yanıtın erken baskınlaşması ve daha sonra oluşabilecek immünomodülasyona dirençli hale gelmesine neden olmaktadır (28-31).

Çok merkezli bir çalışmada astım sıklığı ve tüberküloz bildirim oranları arasında anlamlı bir zıt ilişki saptanmış ancak rinit veya atopik egzema ile tüberküloz arasında ilişki bulunmamıştır (32). Marks ve ark. ise aile anamnezinde rinit ve egzeması bulunan olgular içinde, BCG aşısı yapılanlarda astım prevalansını aşı yapılmayanlardan daha düşük bulmuşlardır. Çalışmanın sonucunda yenidoğan döneminde immün sisteme dış faktörlerle (BCG aşısı) müdahalenin daha sonraki dönemde astım gelişimini etkilediğini ancak bu etkinin muhtemelen genetik faktörler tarafından modifiye edildiğini belirtmişlerdir (20). Bu bulgular, tüberkülozun atopiden ziyade astım gelişimiyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamız özellikle atopik astımlı hastaları içermekle birlikte olgular farklı atopik özelliklerine (deri, nazal ve göz) göre alt gruplara ayrılarak değerlendirilmedi.

Tüberküloz maruziyeti ve atopi arasındaki ilişki belli bir PPD değeri oluşturan tüberküloz maruziyetinden sonra ortaya çıkmaktadır. Elimizdeki verilere göre muhtemelen  $>10$  mm PPD değerlerinde atopi sıklığı azalmakla birlikte henüz kesin saptanmış bir sınır yoktur. Bazı hayvan deneylerinde BCG aşısı ile allerjik duyarlılığın azaldığı gösterilse de kullanılan doz tam bilinmemektedir (33). İnsan çalışmalarına göre, tek başına BCG aşısı yeterli bir immün modülasyon sağlamamaktadır (34). Sonuç olarak atopi ile tüberküloz maruziyeti arasında saptadığımız ilişki tek başına BCG aşısı ile açıklanamamaktadır. Genetik özellikler, tüberküloza çevresel maruziyetin şiddeti ve yoğunluğu da muhtemelen önemli faktörlerdir. Bu faktörlerin ortadan kaldırılması, en azından azaltılması ile BCG aşısının etkisi daha kesin ölçülebilir. Hangi BCG dozlarında atopi sıklığının azaltılabileceği saptanırsa, erken dönemde immün modülasyon sağlanarak özellikle atopi açısından riskli ailelerde çocuklar bu hastalıklara karşı korunabilir. Ayrıca atopi ve tüberküloz maruziyeti arasındaki ilişkiyi etkilediğini saptadığımız cinsiyet farklılığının değerlendirilmesi için yapılacak hormon çalışmalarının da bu konuda aydınlatıcı olabileceğini düşünmekteyiz.

#### Kaynaklar

1. Massicot JG, Cohen SG. Epidemiologic and socioeconomic aspects of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78(5):954-8.
2. Burney PGJ, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-86. *BMJ* 1990; 300:1306-10.
3. Martinati LC, Boner AL. The inverse relationship between tuberculin responses and atopic disorder. *Allergy* 1997;52:1036-7.
4. Serafini U. Do infections protect against asthma and atopy? (Letter to the editor) *Allergy* 1997;52:955-7.
5. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, et al. Measles and atopy in Guinea-bissau. *Lancet* 1996;347:1792-6.



6. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S et al. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997;275:77-9.
7. Haahtela T, Björkstén F, Heiskala M, Suoniemi I. Skin prick test reactivity to common allergens in Finnish adolescents. *Allergy* 1980;35:425-31.
8. Romanagi S. Induction of Th1 and Th2 responses: a key role for the "natural" immune response? *Immunol Today* 1992; 13: 379-81.
9. Del Prete G. Human Th1 and Th2 lymphocytes: their role in the pathophysiology of atopy. *Allergy* 1992; 47: 450-55.
10. Sander B, Skansen-Saphir U, Damm O, et al. Sequential production of Th1 and Th2 cytokines in response to live bacillus Calmette-Guerin. *Immunology* 1995;86:512-18.
11. Cookson WOCM, Moffatt MF. Asthma: An epidemic in the absence of infection. *Science* 1997; 275:41-2.
12. Matricardi PM. Infections preventing atopy: facts and new questions. *Allergy* 1997; 52:879-82.
13. Alm JS, Lilja G, Pershagen G, Scheynius A. Early BCG vaccination and development of atopy. *Lancet* 1997; 350:400-03.
14. Romanus V. The Swedish tuberculosis index 1991-94. Stockholm: The Swedish Institute for Infectious Disease Control and The Swedish Heart-Lung Foundation, 1996.
15. Omenaas E, Jentoft HF, Vollmer WM, et al. Absence of relationship between tuberculin reactivity and atopy in BCG vaccinated young adults. *Thorax* 2000;55:454-58.
16. Starnegard I-L, Larsson L-O, Wennergren G, et al. Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. *Allergy* 1998;53:249-54.
17. Gruber C, Kulig M, Bergmann R, Guggenmoos-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-Guerin-vaccinated and nonvaccinated children. *Pediatrics* 2001;107(3):E36.
18. Yılmaz M, Bingöl G, Altıntaş D, Kendirli SG. Correlation between atopic diseases and tuberculin responses. *Allergy* 2000 Jul;55(7):664-7.
19. Nuhoglu Y, Nuhoglu C, Özçay S. The association between delayed type hypersensitivity reaction to Mycobacterium tuberculosis and atopy in asthmatic children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2003;31(1):14-7.
20. Marks GB, Ng K, Zhou J et al. The effect of neonatal BCG vaccination on atopy and asthma at age 7 to 14 years: an historical cohort study in a community with a very low prevalence of tuberculosis infection and a high prevalence of atopic disease. *Allergy Clin Immunol*. 2003;111(3):541-9.
21. Eilertsen E. Tuberculosis infection in childhood and adolescence. *Acta Tub Pneum Scand* 1964;34(Suppl LX):84-7.
22. Bjerkedal T. Mycobacterial infections in Norway: a preliminary note on determining their identity and frequency. *Am J Epidemiol* 1967;85:157-73
23. Bilgiç H. Tüberkölöz epidemiyolojisi. Kocabaş A (ed). Tüberkölöz Kliniği ve kontrolü. Adana, 1991:401-37.
24. Türkiye'de verem hastalığının seyri üzerine bir araştırma. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı, Ankara, 1984.
25. Tüberkölöz Hastalarının Tanı-Tedavi ve İzlenmesi. Birinci Baskı. Verem Savaşı Daire Başkanlığı, Ankara, 1998.
26. Japanese Ministry of Health and Welfare, Trend Health and Welfare in Japan, 1994 ( Ministry of Health and Welfare, Tokyo, 1995 )
27. Mungan D, Sin BA, Celik G, Gurkan OU, Acican T, Misirligil Z. Atopic status of an adult population with active and inactive tuberculosis. *Allergy Asthma Proc* 2001;22(2):87-91.
28. Asthma programme in Finland 1994-2004. Report of working group. *Clin Exp Allergy* 1996;26(Suppl 1):1-24.
29. Haahtela T, Björkstén F, Heiskala M, Suoniemi I. Skin prick test reactivity to common allergens in Finnish adolescents. *Allergy* 1980;35:425-31.
30. Robertson CT, Dalton MF, Peat JK, et al. Asthma and other atopic diseases in Australian children. Australian arm of the International Study of Asthma and Allergy in Childhood. *Med J Aust* 1998;168:434-8.
31. Murphy BE, Shibuya K, Hosken N, et al. Reversibility of Th1 and 2 population is lost after long-term stimulation. *J Exp Med* 1996;183:901-13.
32. Mutius EV, Pearce N, Beasley R, et al. International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema. *Thorax* 2000;55:449-53.
33. Herz U, Gerhold K, Grüber C, et al. BCG infection suppresses allergic sensitization and development of airway reactivity in animal model. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:867-74.
34. Scanga CB, Le Gros G. Development of an asthma vaccine: research into BCG. *Drugs* 2000 Jun; 59(6):1217-21.