

Allerjik Hastalığı Olan Çocuklarda Tüberkülin Yanıtı

TUBERCULIN RESPONSES IN ALLERGIC CHILDREN

Serap ÖZMEN*, Ali UYSAL**, Zafer ARSLAN***, Nazan TOMAÇ***,
Necdet KUYUCU****, Aysel YÖNEY*

* Uz.Dr., Pediatrist, S.B. Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Merkezi,

** Uz.Dr., Pediatrist, T.C.Maliye Bakanlığı,

*** Doç.Dr., Pediatrik Allerjisi, S.B. Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Merkezi, ANKARA

****Doç.Dr., Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, MERSİN

Özet

Allerjik hastalıkların prevalansı son 20-30 yıldır özellikle gelişmiş ülkelerde artmaktadır. Bu artışın nedenleri arasında erken çocukluk döneminde geçirilen enfeksiyon hastalıklarının azalması da sayılmaktadır. Bu çalışmamızda allerjik hastalıklar ile tüberkülin yanıtı arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi'nde izlenen önceden BCG ile aşılanmış allerjik hastalığı olan 106 ve allerjik olmayan 100 çocuğu kapsamaktadır. Olguların hepsine tüberkülin deri testi Mantoux yöntemiyle uygulandı ve 72 saat sonra oluşan endürasyon çapı mm olarak kaydedildi.

Allerjik hastalığı olan ve olmayanlar Grup 1 (1-3 yaş), Grup 2 (4-6 yaş), Grup 3 (7-10 yaş) ve Grup 4 (11-14 yaş) olarak dört gruba ayrıldı. Ortalama PPD değerleri allerjik ve allerjik olmayan çocuklarda sırasıyla Grup 1'de: 4.50 ±4.64 mm; 1.84 ±3.53 mm, Grup 2'de: 5.17±4.84 mm; 2.50±3.09 mm, Grup 3'de: 6.69± 4.98 mm; 3.23 ±2.33 mm ve Grup 4'de: 9.37±5.21 mm; 3.23 ±3.34 mm olarak saptandı. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; ortalama PPD değeri açısından allerjik ve allerjik olmayan grup arasında Grup 1'de anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen (p>0.05), diğer gruplarda fark anlamlıydı (p<0.05; p<0.001). Ayrıca BCG aşısı skar sayısına göre PPD endürasyonu incelendiğinde; 1 adet BCG aşısı skarı olanların ortalama PPD değeri allerjik grupta 4.77±4.79 mm, allerjik olmayan grupta 2.48±3.19mm; iki adet BCG skarı olanlarda ise allerjik grupta 8.35±4.80mm, allerjik olmayan grupta 3.33±2.44mm olarak bulundu. BCG aşısı skar sayısına göre PPD ortalama değerleri allerjik olan çocuklarda anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.05). PPD ≥10 mm değeri allerjik hastalığı olanların %27.35'inde, kontrol grubunun ise % 6'sında görüldü ve aradaki fark anlamlıydı (p<0.05).

Bu çalışma ile tüberkülin yanıtının allerjik hastalığı olanlarda olmayanlara göre artmış olduğunu saptadık.

Anahtar Kelimeler: Allerjik çocuklar, Tüberkülin yanıtı, BCG aşısı

T Klin Allerji Astım 2001, 3:66-71

Geliş Tarihi: 14.05.2001

Yazışma Adresi: Dr. Serap ÖZMEN
Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Merkezi
Babür Caddesi 06080 Telsizler, ANKARA

Summary

The prevalence of allergic disorders has been increasing especially in developed countries over the last 20-30 years. The reasons for this increase are not known. One factor associated with the rise of atopy is the decline of many infectious diseases in childhood. We investigated tuberculin response in allergic and nonallergic children.

The study sample was composed of 106 allergic and 100 nonallergic children vaccinated with BCG. The standart Mantoux test was applied to all children. The reactions were read after 72 hours by measuring the diameter of the induration.

Allergic and nonallergic children were divided into four groups according to their ages: Group 1 (1-3 years old), Group 2 (4-6 years old), Group 3 (7-10years old) and Group 4 (11-14 years old).The mean PPD induration sizes (mean ±SD) in allergic and nonallergic children were respectively for Group 1: 4.50±4.64 mm; 1.84±3.53 mm, Group 2: 5.17±4.84 mm; 2.50±3.09 mm, Group 3: 6.69±4.97; 3.23±2.33mm and Group 4: 9.37±5.21mm; 3.23±3.34mm. Although in Group 1 the difference was not significant (p>0.05), in the other groups the differences were significant (p<0.05; p<0.001). In addition, PPD induration size with respect to BCG vaccine status was investigated for both groups. In children with single BCG scar, the mean PPD induration of allergic children was 4.77±4.79 mm, and the mean PPD induration of nonallergic children was 2.48±3.19 mm. The mean PPD induration size in allergic and nonallergic children who had been vaccinated twice was 8.35±4.80 mm and 3.33±2.44mm, respectively. This difference was statistically significant (p<0.05). In 27.35 percent of the allergic children and 6 percent of the nonallergic children, the positive tuberculin responses (PPD ≥10mm) were recorded. The difference was significant (p<0.05).

Our results showed that response to tuberculin in BCG-immunized allergic children is higher than it is in BCG-immunized nonallergic children.

Key Words: Childhood allergy, Tuberculin response, BCG vaccination

T Klin J Allergy-Asthma 2001, 3:66-71

Allerjik hastalıkların prevalansı son yıllarda pek çok ülkede artmaktadır (1,2). Bu artışın kesin nedenleri bilinmemekle birlikte erken çocukluk çağında geçirilen enfeksiyon hastalıklarının azalması da etkenler arasında sayılmaktadır (3-5). Bazı virüs, bakteri, fungus ve protozoa enfeksiyonları ile Th 1 hücrelerden IFN- γ salınarak B lenfositlerden IgE sentezi inhibe olur. Böylece geçirilen enfeksiyonlar Th 1 sitokinlerin salınımını indükleyerek immün cevabın Th 1 tipine kaymasına neden olur (6,7). Özellikle mikobakterilerin Th 1 yanıtı kuvvetle stimule ettikleri bilinmektedir (8). Atenuue Mycobacterium tuberculosis aşısı (BCG)da IFN- γ ve IL-2 salınımına neden olarak atopinin gelişimini suprese edebilir (9). Tüberküloz ve diğer enfeksiyon hastalıklarının geçirilmemesi ise Th 2 immün mekanizmalar üzerindeki inhibitör etkinin görülmemesine ve dolayısıyla gelişmiş ülkelerde atopik hastalıkların artmasına neden olabilir (10).

Atopik hastalıklarda enfeksiyonun tersine allerjen uyarısı ile Th 2 hücreler uyarılarak IL-4 sentezler ve böylece B lenfositlerden IgE salınımı artar. Bu kişilerde immün yanıt Th 2 tipine kaymış Th 1 yanıt baskılanmıştır (11). Bu hipoteze göre atopik yanıt ile tüberküline karşı gecikmiş tip hipersensitivite yanıtı birbirine antagonist iki farklı reaksiyonlar dizisidir. Bu nedenle allerjik hastalıklarda tüberkülin yanıtının azalması beklenir. Bu çalışmamızda çocukluk çağı allerjik hastalıklarında tüberkülin yanıtı kesitsel olarak araştırılmıştır.

Materyal ve Metot

Bu çalışma 1999 yılının Nisan- Aralık ayı döneminde Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi Pediatrik Allerji Ünitesi ve Genel Pediatri Polikliniğine başvuran 206 olguyu kapsamaktadır. Olguların yaşları 1-14 yıl arasında olup en az bir adet BCG skarları vardı. Bilindiği gibi Sağlık Bakanlığı'nın aşılama protokolüne göre BCG aşısı bütün çocuklara doğumdan sonra 2. ayda ve 6. yaşta uygulanmaktadır. Böylece çalışma grubundaki çocuklar 14 yaşına kadar yaklaşık iki kez (en az bir kez) aşılanmışlardı. Hasta grubu olarak Pediatrik Allerji Ünitesinde allerjik hastalık tanısı ile takip edilen 106 hasta seçildi. Kontrol grubunu ise, Genel Pediatri Polikliniğine kontrol amacıyla getirilen, sistemik yakınması olmayan, öyküsünde kendisi ve ailesinde atopik semptomları olmayan tamamen sağlıklı 100 çocuk oluşturdu.

Ayrıntılı anamnez alınıp, fizik muayeneleri yapılan hastalardan ön-arka akciğer grafisi, serum total IgE düzeyleri ve gaitanın parazit incelemeleri istendi. Öyküsünde tüberküloz şüphesi olan, ön-arka akciğer grafilerinde tüberküloz düşündürecek bulgulara rastlanan ve gaita incelemesinde parazit tespit edilen allerjik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Serum total IgE düzeyi ELİSA yöntemiyle bakıldı. Allerjik hastalıklar tanılarına göre; astma 80 hasta (%75.5), allerjik rinit 17 hasta (%16), atopik dermatit 5 hasta (% 4.7) ve rekürren ürtiker 4 hasta (%3.8) olarak ayrıldı. Allerjik hastalığı olanların hepsine D. Pteronyssinus, D. Farinae, Sp. Grass mix, Sp. Tree mix, yün, inek sütü, yumurta, kakao ve hayvan tüyü antijenleri için 9 adet genel antijen (Soluprick ALK, Denmark) kullanılarak prick test yapıldı (Prick testi etkileyebilecek ilaçlar testten yeterli süre önce kesildi). Negatif kontrollere göre 3 mm'den fazla kabarıklık olması pozitiflik olarak değerlendirildi.

Hasta ve kontrol grubundaki tüm çocuklara son 6 ay içinde BCG aşısı ve tüberkülin deri testi yapılmamıştı. Tüberkülin deri testi yanıtını değiştirebilmesi nedeniyle kızamık, kabakulak, suçiçeği, influenza gibi viral ve bazı bakteriyel enfeksiyonu, malnütrisyon, metabolik hastalık, malignite veya kortikosteroid gibi ilaçlarla immun-supresyonu olanlar ve son 3 ayda canlı virus aşılması yapılanlar çalışma dışı bırakıldı.

Tüberkülin deri testi, hasta ve kontrol gruplarına Mantoux yöntemiyle yapıldı. Tuberculin PPD RT 23 S solüsyonundan 0.1 ml. (5 TU) intradermal olarak ve 5-6 mm çapında bir şişlik oluşturacak şekilde enjekte edildi. Tüberkülin deri testi sonuçları 72 saat sonra oluşan endürasyon çapı (mm) olarak kaydedildi.

İstatistik

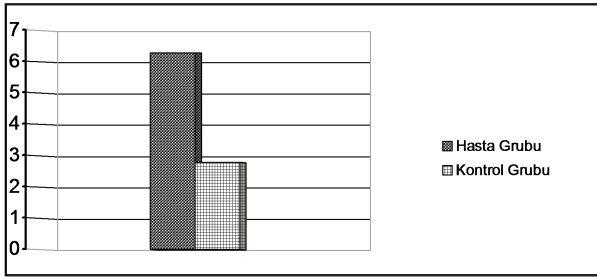
Gruplar arası karşılaştırmalarda Student t- testi kullanıldı. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

106 allerjik hastanın 65'i erkek (%61.3), 41'i kız (%38.7), kontrol grubu olarak seçilen allerjik olmayan 100 çocuğun ise, 56'sı erkek (%56) ve 44'ü kızlardan (%44) oluşmaktaydı. Hasta grubunun yaş ortalaması 7.00±3.18 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 6.91±3.22 yaş idi.

Tablo 1. Çalışma grubunun özellikleri

	Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	Sayı	%	Sayı	%
Cinsiyet	65 Erkek	38.7	56 Erkek	56
	41 Kız	61.3	44 Kız	44
Yaş	1 - 14 Yaş		1 - 14 Yaş	
Ortalama Yaş	7.00±3.18		6.91±3.22	
BCG aşısı				
Bir BCG skarı olanlar	61	57.5	64	64
İki BCG skarı olanlar	45	42.5	36	36

**Şekil 1.** Allergik hastalığı olan ve olmayanlarda ortalama PPD (mm) değeri.

Allergik hastalığı olan ve olmayanlar arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy parametreleri ve BCG aşısı skar sayısı gibi demografik özellikler açısından fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 1).

Allergik olanların 58'inde (% 54.7) deri testi ile en az bir antijene karşı pozitiflik bulundu. Deri testi pozitif olanların %70.1'inde ev tozu akarlarının en sık karşılaşılan allerjenler olduğu görüldü.

PPD ortalama değeri allergik hastalığı olanlarda 6.29 ± 5.09 mm; kontrol grubunda 2.79 ± 2.96 mm bulundu ($p< 0.001$) (Şekil 1).

PPD ≥ 10 mm değeri allergik hastalığı olan grupta 29 çocukta (% 27.35), kontrol grubunda ise 6 çocukta (%6) görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p< 0.05$).

Allergik hastalığı olan ve olmayanlar, Grup 1 (1-3 yaş), Grup 2 (4-6 yaş), Grup 3 (7-10 yaş) ve Grup 4 (11-14 yaş) olarak dört gruba ayrılarak ortalama PPD değerleri hesaplandı (Tablo 2).

Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; ortalama PPD değeri yönünden hasta ve kontrol grubu arasında Grup 1'de anlamlı fark saptanmadı ($p> 0.005$). Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'de ortalama PPD değeri yönünden anlamlı fark bulundu (sırasıyla $p<0.05$; $p< 0.001$; $p< 0.001$).

BCG aşısı skar sayılarına bakıldığında allergik olan ve olmayan toplam 206 çocuğun 125'inde (%60.7) bir adet BCG aşısı skarı, 81'inde (%39.3) iki adet BCG aşısı skarı olduğu görüldü. Bir adet BCG skarı olanların ortalama PPD değeri 3.60 ± 4.19 mm, iki adet BCG aşısı skarı olanların ortalama PPD değeri 6.12 ± 4.65 mm. olup istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir fark olduğu belirlendi ($p<0.001$).

Allergik hastalığı olan ve olmayanlarda BCG aşısı skar sayısı ve buna göre ortalama PPD değerlerine bakıldığında ;bir adet BCG aşısı skarı olanların PPD ortalama değeri allergik hastalığı olanlarda 4.77 ± 4.79 mm, allergik olmayanlarda 2.48 ± 3.19

Tablo 2. Allergik hastalığı olan ve olmayanlarda yaş gruplarına göre ortalama PPD değerleri

Yaş	Hasta Grubu			Kontrol Grubu		
	PPD (mm)	n	(%)	PPD (mm)	n	(%)
*Grup 1 1-3 yaş	4.50±4.64	12	11.3	1.84±3.53	13	13
**Grup 2 4-6 yaş	5.17±4.84	39	36.8	2.50±3.09	36	36
***Grup 3 7-10 yaş	6.69±4.98	39	36.8	3.23±2.33	34	34
***Grup 4 11-14 yaş	9.37±5.21	16	15.1	3.23±3.34	17	17

(* $p> 0.05$; ** $p< 0.05$; *** $p< 0.001$)

Tablo 3. Allerjik hastalığı olan ve olmayan kontrol grubunda BCG aşısı skar sayılarına göre PPD ortalama değerleri

BCG aşısı skar sayısı	Hasta Grubu			Kontrol Grubu		
	PPD (mm)	n	(%)	PPD (mm)	n	(%)
1 skar*	4.77±4.79	61	57.5	2.48±3.19	64	64
2 skar*	8.35±4.80	45	42.5	3.33±2.44	36	36

(*p <0,05)

mm; iki adet BCG aşısı skarı olanlarda ise allerjiklerde 8.35±4.80 mm, olmayanlarda 3.33±2.44 mm olarak bulundu. BCG aşısı skar sayısına göre PPD ortalama değerleri allerjik hastalığı olan ve olmayanlarda istatistiksel olarak farklılık göstermiştir (p <0.05) (Tablo 3).

Tartışma

Çalışmamızda allerjik hastalığı olan çocuklardaki tüberkülin yanıtını araştırdık ve allerjik hastalığı olanların normal populasyondan daha kuvvetli tüberkülin cevabı verdiğini gösterdik (PPD ortalama değeri allerjik grupta 6.29 mm, kontrol grupta 2.79 mm; p< 0.001).

Bilindiği gibi, gelişmiş ülkelerde atopik hastalıkların prevalansında belirgin bir artış söz konusudur. Bu artışın nedenleri arasında Th 1 immün yanıtı indükleyerek Th 2 yanıtı inhibe eden bazı viral ve mikobakteriyel enfeksiyonların azalması suçlanmaktadır (3-5,11). Bu hipotezi Shirakawa ve arkadaşlarının (12) tüberkülin testi pozitif çocuklarda negatif olanlara göre, astma insidansında, IL-4, IL-10, IL-13 gibi Th 2 tipi sitokinler ve serum IgE seviyesinde düşüklük olduğunu gösteren çalışması desteklemektedir. BCG aşılması ile aktive olan Th 1 immün mekanizmanın IFN- γ gibi sitokinlerin artışı ile atopik yanıtı sınırlandırabileceği sonucuna varılmıştır.

Ancak daha sonra Alm ve arkadaşları tarafından (13) BCG aşısı yapılan ve yapılmayan çocuklar arasında allerjik hastalık prevalansı açısından fark bulunamadı. BCG aşısının allerjik hastalıklardan korumadığını gösteren bu çalışmada BCG aşısının immunitesi ile M. tuberculosis ile doğal temas sonrası gelişen enfeksiyon immunitesinin farklı ola-

bileceği üzerinde durulmuştur. BCG aşısı ile oluşan immunité, doğal enfeksiyon da olduğu gibi kuvvetli Th 1 immün yanıtı uyarmayabilir. Ayrıca BCG aşısı suşları arasındaki farklılıklar; farklı toplumlardaki genetik farklılık sonucu immün yanıtın farklı olması gibi etkenlerin sonuçları değiştirebileceği yorumuna varıldı (13,14).

BCG yapılmış topluluklarda allerjik hastalardaki PPD yanıtına bakıldığında ise, tüberkülin yanıtı ile allerjik hastalıklar arasında ilişki bulunmamıştır (15-17). Ancak Strannegard ve arkadaşları (15), M.avium ve M. scrofulaceum gibi atipik mikobakterilere deri reaksiyonunun allerjik grupta daha sık olduğunu gösterdiler. Bizim araştırmamızda ise, allerjik hastalığı olanlarda tüberkülin yanıtı, kontrol gruptan daha kuvvetli bulundu. PPD ortalaması allerjik grupta 6.29 mm olup BCG aşısına veya atipik mikobakterilere karşı gelişmiş olabilir.

Atopik kişilerdeki azalmış hücrel immunité nedeni ile atipik mikobakteriyel enfeksiyonların önlenememesi ve bu enfeksiyon sonucunda gecikmiş deri reaksiyonunun gelişmesi hastalarımızdaki PPD yüksekliğini açıklayabilir (15). Tüberkülin yanıtında üç yaşından sonra gruplar arasında farkın görülmesi çevresel atipik mikobakteri temasının etkisini gösterebilir. Ancak hasta grubumuzda 10 mm ve üzerindeki kuvvetli PPD pozitifliği de kontrolden anlamlı derecede fazlaydı (allerjik grupta %27.4; kontrol grupta %6; p<0.05). Bu durum allerjik kişilerin genel olarak mikobakterilere gecikmiş deri reaksiyonunun arttığını düşündürmektedir.

Atopiklerde artmış PPD reaksiyonunun mekanizması ile ilgili olarak iki hipotez ileri sürebiliriz: Allerjik kişilerde derinin iritanlara reaksi-

yonu artınca PPD reaksiyonu da artmış olabilir. Gerçekten de Nassif ve arkadaşları (18), sadece solunum allerjisi olanlarda bile anormal intrinsek inflamatuvar hücre hiperreaktivitesine bağlı olarak, serum, mukozalar ve deride artmış sitokin ve mediatörlerle derinin iritanlara aşırı yanıt verdiğini göstermiştir. Allerjiklerdeki artmış tuberkülün yanıtının diğer açıklaması PPD reaksiyonunda Th 2 hücrelerinin de etkisi olabilir. Tuberkülün reaksiyonu bilindiği gibi, M. tuberculosis protein anti-jenininin subkutan enjeksiyonuna T lenfositler ve aktive makrofajlarla gelişen gecikmiş tipte inflamatuvar bir immun yanıtıdır. Esas olarak Th 1 hücrelerin yer aldığı hücrel immunitenin oluşturduğu gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonunun klinik bir örneğidir. Ancak hücrel immün yanıtta Th 2 hücreleri de rol alır. Klasik Th 2 hücreler IL-4, IL-13, IL-10 sitokinler salarak hücrel immün yanıtı baskılar. Bunun yanında klasik Th 2 hücrelerden farklı bir grup T lenfosit vardır ki bunların Th 2 hücrelerle ilişkisi netleşmemiştir (19). Bu hücrelerden salınan TGF- β , T lenfosit proliferasyonunu, fonksiyonlarını ve makrofajları inhibe eder. TGF- β üretemeyen denek hayvanlarında mikroorganizma ve kimyasal iritanlara artmış hücrel yanıt verildiği gösterilmiştir. Eğer allerjik kişilerde klasik Th 2 hücrelerde artmış aktivasyon olduğunda TGF- β salan T hücrelerde supresyon oluyorsa hücrel yanıt sınırlanamaz ve PPD yanıtı artmış bulunabilir.

Literatürde PPD ölçümü ile allerjik hastalıkların ilişkisi konusunda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınması (12,15,16) PPD yanıtını etkileyebilecek çok çeşitli faktörler olduğunu doğrulamaktadır. Herten ve arkadaşları (20), PPD yanıtını değerlendirmeden, çocukluk veya adölesan dönemde geçirilen tuberküloz enfeksiyonunun sonradan astma ve diğer allerjik hastalıkların gelişimindeki etkisini araştırmışlardır. Sonuç olarak M. tuberculosis enfeksiyonunun allerjiyi önleyici etkisinin araştırılmasında PPD reaksiyonu ölçümünün yararının sınırlı olduğunu ve tuberküloz hastalığı geçirmiş kişilerdeki atopi prevalansına bakılmasının daha doğru olacağı görüşündeyiz. Ayrıca allerjik hastalarda PPD yanıtının daha kuvvetli pozitif olduğunu gösterdiğimiz çalışmamızda bunun nedenleri ile ilgili daha detaylı çalışmalara gerek vardır. PPD sonuçları değerlendirilirken allerjik hastalık varlığı da dikkate alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Burney PGJ, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-1986. *BMJ* 1990; 300: 1306-10.
2. Weizman M, Gortmaker SL, Sobol AM, Perrin JM. Recent trends in the prevalence and severity of childhood asthma. *JAMA* 1992; 268: 2673-7.
3. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH. Skin test reactivity and number of siblings. *BJM* 1994; 308: 692-5.
4. Shaheen SO, Aaby P, Hall A J. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996; 347: 1792-6.
5. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, Nisini R, Rapicetta M, Chionne P. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *B M J* 1997; 314: 999-1003.
6. Mosmann TR, Coffman R L. Th 1 and Th 2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Ann Rev Immunol* 1989; 7: 145-73.
7. Romagnani S. Induction of Th 1 and Th 2 responses: a key role for the natural immun response. *Immunol Today* 1992; 13 : 379-81.
8. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th 1, Th 2 and more. *Immunol Today* 1996; 17: 138-46.
9. Martinati L, Boner A. The inverse relationship between tuberculin responses and atopic disorder. *Allergy* 1997; 52: 1036-7.
10. Cookson O, Moffatt M. Asthma: an epidemic in the absence of infection? *Science* 1997; 275: 41-2.
11. Prescott S, Macaubas C, Smallacombe T. Development of allergen-specific T- cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999; 353: 196-200.
12. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275: 77-9.
13. Alm JS, Lilja G, Pershagen G. Early BCG vaccination and development of atopy. *Lancet* 1997; 350: 400-3.
14. Alm JS, Lilja G, Pershagen G. BCG vaccination does not seem to prevent atopy in children with atopic heredity. *Allergy* 1998; 53: 537.
15. Stannegard IL, Larsson LO, Wennergren G, Strannegard Ö. Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. *Allergy* 1998; 53: 249-54.
16. Yılmaz M, Bingöl G, Altıntaş D, Kendirli SG. Correlation between atopic diseases and tuberculin responses. *Allergy* 2000; 55: 664-7.

17. Omenaas E, Jentoft HT, Vollmer WM, Buist AS, Gulsvik A. Absence of relationship between tuberculin reactivity and atopy in BCG vaccinated young adults. *Thorax* 2000; 55: 454-8.
18. Nassif A, Chan SC, Storrs FJ, Hanifin JM. Abnormal skin irritancy in atopic dermatitis and in atopy without dermatitis. *Arch Dermatol.* 1994; 130: 1402-7.
19. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company, Fourth Edition 2000: 307.
20. Von Hertzen L, Klaukka T, Mattila H, Haahtela T. Mycobacterium tuberculosis infection and the subsequent development of asthma and allergic conditions. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1211-4.