

# Atopi Gelişmesinde İnfeksiyonlar Koruyucu mu?

Ergin Ayaşlıoğlu, Oğuz Gürbüz

## Giriş

Gelişmiş ülkelerde infeksiyon hastalıkları giderek azalırken, astma gibi atopik hastalıklar artmaktadır (1-3). Başlangıçta atopik hastalık prevalansında artışa neden olabilecek değişik faktörler üzerinde durulmuştur. İlk olarak genetik faktörlerin etkili olabileceği düşünülmüş, gelişmiş ülkelerde yaşayan insan popülasyonunun Üçüncü Dünya ülkelerindekilerden farklı bir genetik zemini olduğu ve buna bağlı olarak atopik hastalıkların daha sık görülebileceği öne sürülmüştür (4). Ancak gelişmekte olan ülke insanların Batı yaşama koşullarında bulunmaları durumunda allerjik hastalıkların bu kişilerde de arttığı görülmüştür. Örneğin, Doğu Almanya'da allerjik hastalık insidansında, Batı Almanya ile birleşmeyi takiben artış saptanmıştır (5). İkinci hipotez ise, hava kirliliği/endüstriyel kirlilik, sigara içimi, yaşama standartları gibi çevresel faktörlerin etkisi olabileceğidir. Bu faktörlerin etkisini araştırmak amacıyla çalışmalar yapılmış, ancak net bir ilişki saptanmamıştır (6,7). Son olarak da erken çocukluk döneminde geçirilen infeksiyonların atopiyi engellediği, gelişmiş ülkelerde görülen atopideki artışın gittikçe azalan infeksiyon hastalıklarına bağlı olabileceği görüşü ortaya atılmıştır.

## Solunum Yolu İnfeksiyonları ve Atopi

İnfeksiyonların atopik hastalıklarda tetikleyici olduğu kadar koruyucu da olabileceği düşüncesi epidemiyolojik çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Aile büyüklüğünün, evde kendisinden büyük olan kardeşlerin sayısının ve hijyenik olmayan yaşama koşullarının atopi riskini azalttığı gösterilmiştir. Daha direkt bir bulgu da Batı Afrika'da yapılan bir çalışmadan gelmiştir (8). Kızamık geçirmiş olan 133 çocukta atopi oranı %12,8, kızamık için aşılanmış ve bu infeksiyonu geçirmemiş 129 çocukta ise atopi oranı %25,6 bulunmuş ve kızamığın atopi gelişimini önlediği üzerinde durulmuştur. Kızamık için alınan bu sonucun, diğer solunum yolu virusları için geçerli olup olamayacağını söylemek zordur. Bronşiyal astmada akut atağı başlatan faktörler arasında infeksiyonlar önemli nedenlerden biridir. Viral solunum yolu infeksiyonlarının astmada akut atakları ve bronşiyal hiperaktiviteyi başlatmakta önemli provokatörler olduğu bilinmektedir. *Chlamydia pneumoniae* ve *Mycoplasma pneumoniae* ise astmada krizi başlatabilecek virus dışı diğer infeksiyöz ajanlardır (9).

## Hepatit A ve Atopi

Matricardi ve arkadaşları (10), yaşları 17-24 arasında değişen 1659 İtalyan askeri öğrencide hepatit A ile atopi ilişkisini araştırmışlardır. Hepatit A için seropozitif olan öğrencilerde, seronegatif olanlara göre daha az oranla atopi ve astma/rinit gibi solunum yolu allerjisi saptanmışlardır. Yetişkin dönemde saptanan hepatit A seropozitivitesi, muhtemelen çocuklukta alınmış bir infeksiyonun göstergesidir. Bu da çocukluk çağında geçirilen hepatit A ve belki de diğer enterik infeksiyonların atopiyi önleyebileceğini düşündürmektedir.

SSK Ankara Eğitim Hastanesi, Mikrobiyoloji Servisi, Dışkapı-Ankara

## Mikobakteri İnfeksiyonları ve Atopi

Tüberküloz ve atopiyi araştırmak üzere yapılan bir çalışmada ise, tüberkülin cevabı ile atopik hastalıklar arasında ters bir ilişki olduğunu gösterilmiştir (11). BCG ile aşılamanın Th1 (T helper 1) yanıtı ve interlekin-2 (IL-2), interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) gibi sitokinlerin salınımına neden olarak, atopiyi önleyebileceği düşünülmektedir (12). Bu bulgular ışığında gelişmiş ülkelerde tüberkülozun azalmasının, hatta belki de BCG ile aşılama yapılmamasının, atopik hastalıkların prevalansı ve ciddiyetindeki artışa neden olabileceğine ilişkin spekülasyonlar ortaya atılmıştır. Son olarak yapılan deneysel bir çalışmada ise sistemik mikobakteri infeksiyonlarının, allerjenle indüklenen antijen-spesifik IgE oluşumunu, bronşlarda mukus oluşumunu ve eozinofilik inflamasyonu önlediği gösterilmiştir (13,14). Böylece mikobakteriler gibi intraselüler bakterilere bağlı infeksiyonların atopi gelişimini önleyebileceğini gösteren direkt bir kanıt sağlanmıştır.

## İnfeksiyonların Atopiyi Baskılama Mekanizması

Astma, allerjik rinit ve ekzema gibi atopik hastalıklar, ev akarları, polenler, hayvan proteinlerinden kaynaklanan çeşitli çevresel allerjenlere karşı gelişen allerjik reaksiyon sonucu gelişir. Atopik hastalıkların neden bazı insanlarda ortaya çıktığı, halen tam olarak bilinmemektedir. Ancak, genetik ve çevresel faktörlerin birbiri ile etkileşimi sonucu IL-4 salınımı, allerjen-spesifik (Th2) CD4+ T hücrelerinin oluşumu ve takiben allerjik inflamasyonun geliştiği gösterilmiştir (15,16).

İnfeksiyon hastalıkları, atopik hastalık gelişimini nasıl baskılamaktadır? Bazı mikroorganizmalar, örneğin *Mycobacterium tuberculosis* gibi intraselüler patojenler Th1 cevabını indüklerler ve IFN- $\gamma$  salınımına neden olurlar (17-19). IFN- $\gamma$ , hem in vivo hem de in vitro olarak Th2 cevabını baskılamakta rol oynayan bir sitokindir (20). Böylece Th1 cevabına neden olan bir infeksiyon hastalığı, allerjen-spesifik Th2 hücrelerinin ve böylece atopik hastalığın gelişmesini engelliyor görünmektedir. Helminth infeksiyonlarında olduğu gibi, Th2 cevabını indükleyen bir infeksiyon ajanı ise atopik hastalıkların gelişimini artırabilmektedir. Deneysel mikobakteri infeksiyonunun allerjenle indüklenen solunum yolu eozinofilisini ve bronş aşırıduyarlılığını inhibe ettiği ve infekte farede IL-5 azalırken, IFN- $\gamma$  ve IL-12 salınımının arttığı gösterilmiştir (13,14). Burada atopik fenotipin süpresyonu uğratılmasında, yukarıda da belirtildiği gibi Th1 cevabı esnasında gelişen IFN- $\gamma$ 'nın direkt olarak allerjen-spesifik Th2 hücrelerini inhibe etmesinin yanı sıra, infeksiyonu takiben gelişen bu Th1 cevabınının allerjik inflamasyonda eozinofil ve Th2 hücrelerini inflamasyon bölgesine çeken cotaksin gibi bazı kemokinlerin ekspresyonunu azalttığı düşünülmektedir. Bu deneysel infeksiyon örneğinde dikkati çeken bir nokta da, akciğerde lokal olarak Th2 cevabı gelişimi önlenirken, sistemik allerjik cevap üzerine etki gözlenmemiştir. Öyleyse allerjik cevabın ortaya çıktığı bölgede gelişecek infeksiyon maksimal baskılayıcı etkiye sahip olacaktır. Yenidoğan döneminde immün cevap Th2 yönündedir; nonatopiklerde yaşamın

ilk birkaç yılında Th1 cevabına doğru değişir. Atopiklerde, bu yenidoğan Th2 cevabı kaybolmaz. Bu kişilerin yenidoğan döneminde Th2 cevabını baskılayacak yeterli miktarda IFN- $\gamma$  üretmedikleri düşünülmektedir. İşte özellikle erken çocukluk ve postnatal periyotta geçirilen IFN- $\gamma$  üretimine neden olan infeksiyonlar atopik hastalıkları gelişmesini önlemede büyük öneme sahiptir. Daha sonraki dönemlerde geçirilen infeksiyonların baskılayıcı etkisi olmadığı düşünülmektedir (21).

#### İnfeksiyonların Atopiye Alevlendirme Mekanizması

Görüldüğü gibi belirli koşullar altında infeksiyonlar atopik fenotipin gelişimini önlemektedir. Acaba allerjik inflamasyon geliştikten sonra o kişide gelişecek infeksiyonların nasıl bir etkisi olabilir? Bu durumda ortamda var olan IL-4, infeksiyöz ajan tarafından indüklenerek Th1 cevabını, mikst Th1/Th2 cevabına yönlendirir. Kişide güçlü bir allerjik cevap varsa, bu daha çok Th2'ye kayacak ve atopik hastalığın alevlenmesine neden olacaktır. Bu durum deneysel olarak henüz gösterilmemiş de bununla uyumlu olarak solunum yolu infeksiyonlarının astmada akut atakları başlatabildiği bilinmektedir. Allerjik hastalık zemininde gelişecek bir infeksiyonun, bu hastalığın semptomlarında artışa neden olmasını açıklayabilecek bir başka mekanizma da, Th1 hücrelerince salgılanan IL-2'nin Th2 hücrelerinin proliferasyonunu hızlandırıyor olmasıdır (15).

#### Çocukluk Çağı Hastalıkları ve Atopi

Sonuç olarak, infeksiyonların atopik hastalıklarda tetikleyici olduğu kadar, koruyucu da olabileceği düşünülmektedir. Gelişmiş ülkelerde atopik hastalıkların ciddiyeti ve prevalansındaki artış, muhtemelen erken çocukluk döneminde daha az infeksiyon hastalığı geçirmeye bağlı gibi görünmektedir. Th1 cevabını indükleyen infeksiyonların, allerjen-spesifik Th2 hücre cevabını direkt olarak veya henüz ortaya konulamamış diğer bazı mekanizmalar yolu ile etkileyerek atopi gelişimini inhibe ettiği açıktır. Halbuki bu infeksiyonlar, atopik fenotip tamamen geliştikten sonra, allerjik hastalığın ciddiyetini artırır. Yukarıda sunulan spekülasyon ve kanıtlar, allerjik hastalığın tedavisinde aşı olarak atenuüe infeksiyon ajanlarının kullanabileceği konusunda bilimsel bir tartışma oluşturuyor görünmektedir. Dahası, çocukluk hastalıklarına karşı aşılamanın kaldırılması ile infeksiyonlar artarken, hayatları boyunca atopik hastalık gelişecek insan sayısının azalacağına ilişkin bir spekülasyonda bile bulunulabilir. Ancak, infeksiyon hastalığı ile allerjene cevap arasındaki ilişkiyi düzenleyen immün mekanizmalar ince noktalarına kadar tam olarak anlaşılmadıkça, şimdilik böyle girişimlerin yarardan çok zarar getireceği ortadadır.

#### Kaynaklar

1. Shaheen SO. Changing patterns of childhood infection and rise in allergic disease. *Clin Exp Allergy* 1995; 25:1034-7

2. Woolcock AJ, Peat JK, Trevillon LM. Changing prevalence of allergies worldwide. *Prog Allergy Clin Immunol* 1995; 3:167-71
3. Cookson WO, Moffatt MF. Asthma: an epidemic in the absence of infection? *Science* 1997; 275:41-2
4. Waite DA, Eyles EF, Tonkin SL, Q'Donnel TV. Asthma prevalence in Tokelauan children in two environments. *Clin Allergy* 1980; 10:71-5
5. von Mutius E, Weiland SK, Fritzsck C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998; 351:862-6
6. von Mutius E, Fritzsck C, Weiland SK, Roll G, Magnussen H. Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany: a descriptive comparison. *Br Med J* 1992; 305:1395-9
7. Bröböck L, Breborowicz A, Dreborg S. Atopic sensitization and respiratory symptoms among Polish and Swedish school children. *Clin Exp Allergy* 1994; 26:621-3
8. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996; 347:1792-6
9. Gendrel D. Intracellular pathogens and asthma: Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in pediatric patients. *Eur Respir Rev* 1996; 6:231-4
10. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *Br Med J* 1997; 314:999
11. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275:77-82
12. Martinati LC, Boner AL. The inverse relationship between tuberculin responses and atopic disorder. *Allergy* 1997; 52:1036-7
13. Yang X, Wang S, Fan Y, Zhu L. Systemic mycobacterial infection inhibits antigen-specific immunoglobulin E production, bronchial mucus production and eosinophilic inflammation induced by allergen. *Immunology* 1999; 98:329-37
14. Erb KJ, Holloway JW, Sobec A, Moll H, Le Gros G. Infection of mice with Mycobacterium bovis-Bacillus Calmette-Guerin (BCG) suppresses allergen-induced airway eosinophilia. *J Exp Med* 1998; 187:561-9
15. Erb KJ. Atopic disorders: a default pathway in the absence of infection? *Immunol Today* 1999; 20:317-21
16. Del Prete G. Human Th1 and Th2 lymphocytes: their role in the pathophysiology of atopy. *Allergy* 1992; 47:450-5
17. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T-lymphocytes. *Nature* 1996; 383:787-93
18. Romagnani S. Induction of TH1 and TH2 responses: a key role for the 'natural' immune response? *Immunol Today* 1992; 13:379-81
19. O'Garra A. Cytokines induce the development of functionally heterogeneous T helper cell subsets. *Immunity* 1998; 3:275-83
20. Parronchi P, De Carli M, Manetti R, et al. IL-4 and IFN (alpha and gamma) exert opposite regulatory effects on the development of cytolytic potential by Th1 and Th2 human T cell clones. *J Immunol* 1992; 149:2977-83
21. Yabuhara A, Macaubas C, Prescott SL, et al. TH1-polarized immunological memory to inhaled allergens in atopics is established during infancy and early childhood. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:1261-9