



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ ANABİLİM DALI

**SAĞLIKLI BİREYLERDE SİGARA İÇİMİNİN VE TÜBERKÜLOZ CİLT
TESTİ POZİTİFLİĞİNİN ATOPIYE ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. İnsu Yılmaz

Ankara/2007



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ ANABİLİM DALI

**SAĞLIKLI BİREYLERDE SİGARA İÇİMİNİN VE TÜBERKÜLOZ
CİLT TESTİ POZİTİFLİĞİNİN ATOPIYE ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. İnsu Yılmaz

Tez Danışmanı

Doç. Dr. M. Şule Akçay

Ankara / 2007

TEŞEKKÜR

Göğüs Hastalıkları ihtisasımı en iyi şekilde tamamlamak için tanımış oldukları imkan ve yapmış oldukları değerli katkılarından dolayı Sayın Rektörümüz Prof. Dr. Mehmet Haberal'a,

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yeniliklere açık tutumu ile daima örnek aldığım, Göğüs Hastalıkları ve Tbc Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Füsun Öner Eyüboğlu'na,

Tez çalışmamın planlama aşamasından yazım aşamasına kadar her konuda ilgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, sabır ve özveriyle tecrübelerini bize aktaran değerli hocam tez danışmanım Doç. Dr. M. Şule Akçay'a

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, birikim ve deneyimlerinden faydalandığım, ilgi ve desteğini hep üzerimde hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. Özgür Karacan'a

Uzmanlık eğitimime değerli katkılarından dolayı Uzm. Dr. Gaye Ulubay ve Uzm. Dr. Şerife Savaş Bozbaş'a,

Hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak bilgi birikimlerini ve yorumlarını aktaran, tezimi yönlendirmemde katkıları olan Uzm Dr. Bülent Bozkurt'a

Tezimin biyokimya aşamasında verdikleri destekten dolayı Dr. Nilüfer Bayraktar ve Ecz. Ayşegül Haberal'a

İyi ve kötü günlerde birlik, beraberlik ve dostluk içinde çalıştığım ve arkadaşlıklarını paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Çalışmama desteklerinden dolayı başta Elif Erdem olmak üzere tüm solunum fonksiyon testi laboratuvarı çalışanlarına,

Tezimin istatistik aşamasındaki yardımlarından dolayı Dr. Zübeyde Atar'a

Desteklerini hep yanımda hissettiğim ve bugünlere gelmemde emek sahibi olan anneme, babama ve sevgili kardeşlerime,

Hayatımın en önemli dönemlerinden birini paylaştığım, olumlu yönlendirmeleriyle destek aldığım sevgili eşime ve moral kaynağım biricik kızıma teşekkür ederim.

Çalışmaya katılan Başkent Hastanesi sağlık çalışanlarına, çalışmanın gerçekleşmesine olan önemli katkılarından dolayı ayrıca teşekkür ederim.

Dr. İnsu Yılmaz

ÖZET

Son zamanlarda gelişmiş ülkelerde atopik hastalık prevalansı giderek artmaktadır. Bu artışın kesin nedeni belli değildir. Genetik ve çevresel faktörler suçlanmaktadır. Fakat benzer etnik kökene sahip popülasyonlar arasındaki allerjik hastalıkların prevalansının farklarını ve allerjik hastalık prevalansının artmasını yalnızca genetik faktörlerle açıklamak yetersizdir. Bu yüzden çevresel faktörlerin atopik hastalıkların gelişimi üzerine güçlü bir etkisi olmalıdır. Son yıllarda atopik hastalıkların gelişimini açıklayabilmek için iki hipotez ileri sürülmüştür. Birincisi yeni çevresel risk faktörlerine maruziyetin birlikteliği, diğeri de allerjik hastalıklardan koruyucu faktörlerin azalmasıdır. Hayat standartlarının artması ve immünizasyon programlarına bağlı olarak bakteriyel ve viral infeksiyonlardaki azalmanın atopik hastalık prevalansındaki artışa katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir. Allerjik hastalıklarda hakim olan T helper (Th)2 tipi immün yanıtı yol açan faktörler net olarak bilinmemektedir. İnfeksiyon ajanlarının Th1 tipi immün yanıtı baskınlaştırarak Th2 tipi immün yanıtın kısıtlanmasına yol açtığı ve böylece atopik hastalıklarda önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Patojenler arasında en çok ilgi çekenini doğada yaygın olarak bulunan ve immün yanıtı Th1 yönüne çevirebilme potansiyeline sahip olan *M. tuberculosis*'dir. Fakat, *M. tuberculosis* infeksiyonu ve atopi arasındaki ilişki konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Sigara içimi ve pasif sigara maruziyeti ile atopi ilişkisine yönelik de birçok çalışma yapılmış, fakat bu çalışmalarda da çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Çalışmamızın amacı, ailesel ve kişisel atopi öyküsü olmayan sağlık çalışanlarında atopi prevalansını belirlemek ve atopi için nedensel ve/veya koruyucu risk faktörlerini saptamaktır.

Olgular kişisel ve ailesel atopi öyküsü tariflemeyen sağlıklı kişilerden seçildi. Bu çalışmaya sigara içen sağlıklı 30 kişi ile, kontrol grubu olarak sigara içmeyen sağlıklı 30 kişi alındı. Yaşları 22-37 arasında değişen 30 kadın 30 erkek katılımcıya tüberkülin cilt testi uygulandı. Olgulara 13 aeroallerjenden oluşan deri prick testi uygulandı ve serum total eozinofil, total IgE düzeyleri ölçüldü. En az bir allerjene karşı pozitif deri reaksiyonu atopi olarak tanımlandı. Aktif infeksiyon varlığı; tam kan sayımı, C-reaktif protein ve akciğer grafisiyle değerlendirildi. Çalışmamıza alınan 60 sağlıklı kişide, atopi ve allerjik hastalıklar için çevresel risk faktörlerden olan sigara içimi, pasif sigara maruziyeti ve tüberküloz infeksiyonu multivaryant lojistik regresyon analizi ile incelendi.

Kişisel ve ailesel atopi öyküsü olmayan olguların %26, 7'sinde en az bir allerjene karşı deri prick testi pozitifliği saptandı. Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarla

karşılaştırıldığında bu oran yüksek olarak bulundu. En sık saptanan allerjen ise Dermatophagoides pteronyssinus idi. Benzer çalışmalarda da en fazla duyarlılık ev tozu akarlarına karşı gösterilmiştir.

Tüm olgularda tüberkülin cilt testi 10 milimetre üzerinde saptandı. 15 milimetre ve üzeri ölçülen tüberkülin cilt testi pozitif olarak yorumlandı. BCG aşısı yapılma oranları 2 grup arasında farklı değildi. Hiçbir olguda aktif ya da geçirilmiş tüberküloz saptanmadı. Atopi ve tüberküloz maruziyeti arasındaki ilişki araştırıldığında, atopisi olanlar ile atopisi olmayanlarda tüberkülin cilt testi pozitifliği sırasıyla %43,7 ve %72,7 olarak saptandı ($p=0.03$). Sonuç olarak atopi ile tüberküloz maruziyeti arasında ters bir ilişki olduğu ve tüberküloza subklinik maruziyetin atopi gelişimini azalttığı düşünüldü. Atopi için risk faktörlerinden olan sigara içimi ile atopi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Fakat yenidoğan ve erken çocukluk döneminde pasif sigara maruziyeti olan kişilerde atopi oranı daha az saptandı ($p=0.008$). Bu çalışma, yenidoğan ve erken çocukluk döneminde pasif sigara maruziyeti ile atopi arasında güçlü bir negatif ilişki olduğunu düşündürdü.

Anahtar Kelimeler: Atopi, Mycobacterium tuberculosis, sigara, tüberkülin cilt testi

ABSTRACT

The effect of smoking and positive tuberculin skin test to atopy in healthy subjects

In recent decades, the prevalence of atopic diseases has risen in developed countries. The reason for this increase is not clear. Genetic factors alone are insufficient to explain the substantial differences in prevalences between populations of similar ethnic background, or the increase in prevalence rates of allergic disease. Therefore the expression of allergic diseases should be strongly influenced by environmental factors. During the last decade, two general hypotheses have been proposed to explain the increase in atopic disease. New risk factors associated with environmental exposure, nutrition, or lifestyles have emerged and/or protective factors of a more traditional lifestyle have been lost with a resultant increase in the susceptibility to atopic diseases. It has been hypothesized that a reduction in bacterial and viral infections as the result of improved living standards and immunization programs may contribute to the increase in the prevalence of atopic diseases. Specific conditions that are responsible for driving the development of Th2 immune response which characterize allergic diseases are not yet clear. Infections with several pathogens may enhance Th1 responses and limit Th2 driven responses and, therefore, may be important in allergic diseases. The most interesting pathogenic microorganism commonly found in nature that drives the immune response to Th1 is the *M. tuberculosis*. However, it has been reported controversial results about association between *Mycobacterium tuberculosis* and atopy. In previous studies controversial results were revealed between smoking/passive smoking and atopic sensitization. The aims of our study were to determine the prevalence of atopic sensitization among asymptomatic health workers and to reveal the causes and/or protective factors for atopic sensitization.

Healthy participants with no described positive history of atopy and history of familial atopy were selected. Thirty healthy smokers and 30 healthy nonsmokers were included in the study. 30 men and 30 women aged 22–37 years were tested using Tuberculin skin test. In addition, the skin prick tests with 13 allergen extracts were performed and their serum total eosinophil, total IgE were measured. Atopy was defined as the presence of at least one positive skin reaction to any allergen tested. To evaluate acute infection, complete blood count, C-reactive proteins in serum were measured, and a chest radiograph was performed. Pasif smoking, active smoking and *M.tuberculosis* that are risk factors for atopy were analyzed in 60 healthy persons with multivariate logistic regression analysis.

At least one positive skin test response was found in 16 (26,7%) of 60 subjects. The prevalence of asymptomatic individual with atopy is higher in our study when compared with previous studies performed in Turkey. The most common sensitization was to *Dermatophagoides pteronyssinus* in accordance with other studies.

Tuberculin skin test was found over 10 milimeter in all subjects. Tuberculin skin test was accepted as positive if it was 15 milimeter or over. The rates of vaccination of BCG weren't different significantly between atopic and nonatopic groups. No case had active or history of tuberculosis. When association between atopy and exposure to tuberculosis was investigated, in atopic and nonatopic groups, rates of tuberculin skin test positivity were 43,7% and 72,7%, respectively, and it was found statistically significant between both groups ($p=0.03$). It was thought that there was an inverse association between atopy and exposure to tuberculosis and that *Mycobacterium tuberculosis* without clinical disease reduced development of atopy. We found no relationship between active smoking and atopy ($p>0,05$). The rate of atopic sensitization was lower in subjects with parental smoking during the first year of life ($p=0.008$). This study was revealed the negative correlation between passive smoking in neonatal and early childhood period and atopy.

Keywords: Atopy, *Mycobacterium tuberculosis*, smoking, tuberculin skin test

KISALTMALAR

Ag	: Antijen
ARB	: Aside Rezistan Basil
Ark.	: Arkadaşları
BAL	: Bronkoalveoler lavaj
CD	: Cluster of Differentiation
BCG	: Bacillus Calmette-Guerin
ÇSD	: Çevresel sigara dumanı
DPT	: Deri prick testi
Dpt	: Dermatophagoides pteronyssinus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECP	: Eozinofilik katyonik protein
ECRHS	: European Community Respiratory Health Survey
EPO	: Eozinofil peroksidaz
GM-CSF	: Granülosit monosit koloni stimüle edici faktör
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmünoglobülin
IL	: İnterlökin
ISAAC	: International Study of Asthma and Allergies in Childhood
IV	: İntravenöz
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LT	: Lökotrien
MBP	: Major basic protein
MTB	: Mycobacterium tuberculosis
NO	: Nitrik oksit
NTM	: Nontüberküloz mikobakteri
PPD	: Pürifiye protein derivesi
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
TB	: Tüberküloz
TCT	: Tüberkülin cilt testi
TGF	: Transforming growth faktör
Th	: T helper
TLR	: Toll-like reseptör

Tr : Regulator T lenfosit
Ts : T supressor
VSD : Verem Savaş Dispanseri
VSDB : Verem Savaş Daire Başkanlığı

TABLolar VE ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1.2.1. Türkiye’de Verem Savaş Dispanserlerinin kayıtları ile tüberkuloz insidansının değişimi.....	6
Tablo 2.1.2.1. BCG’li kişilerle BCG’siz TCT pozitif ve negatif kişilerin sayı ve oranları.....	7
Şekil 2.1.3.1. Mikobakteri hücre duvarı yapısı.....	9
Tablo 2.1.4.1. Tüberkulozda patogenezi: dört evre modeli.....	9
Şekil 2.1.5.1. Tüberkuloz enfeksiyonu ve hastalığın gelişimi.....	12
Tablo 2.1.6.1. Ülkemizde Tüberkulin cilt testi reaksiyonunu değerlendirme kriterleri	15
Tablo 2.1.6.2. Tüberkiline yanıtı azaltan faktörler.....	16
Tablo 2.1.7.1. BCG aşısı kontrendikasyonları.....	20
Tablo 2.1.7.2. Altı yaş altı çocuklarda TCT değerlendirilmesi.....	21
Tablo 2.2.2.1. Sigara dumanındaki bazı maddeler.....	23
Tablo 2.2.2.2. Sigara içenlerde oluşabilecek ve/veya kötüleşebilecek hastalıklar.....	25
Tablo 2.2.2.3. Sigaraya bağlı ölümcül hastalıklar.....	26
Tablo 2.2.2.4. Sigara ile ilişkili akciğer hastalıkları.....	27
Tablo 2.2.2.5. Pasif sigaranın yaptığı hastalıklar.....	29
Tablo 2.2.3.1. Sigaranın solunum yollarında yaptığı değişiklikler.....	32
Tablo 2.2.3.2. Sigaranın immün sistem etkileri.....	34
Şekil 2.3.1. Kan hücrelerinin gelişimi.....	35
Şekil 2.3.2.1. AŞırı duyarlılık sınıflaması.....	48
Şekil 2.4.1. Th1/Th2 dengesini etkileyen parametreler.....	54
Tablo 3.1. Ekshale CO değerlerine göre sigara tüketiminin değerlendirilmesi.....	62
Tablo 4.1. Olguların genel özellikleri.....	65
Tablo 4.2. Sigara içen ve içmeyen olguların karşılaştırılması.....	66
Tablo 4.3. Atopisi olan ve olmayan olguların karşılaştırılması.....	67
Şekil 4.1. Gruplara göre total eozinofil ve total IgE düzeyleri.....	68
Tablo 4.4. TCT pozitif olanlar ile olmayanların karşılaştırılması.....	69

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLOLAR VE ŞEKİLLER.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tüberküloz.....	4
2.1.1. Tarihçe	
2.1.2. Epidemiyoloji	
2.1.3. Bakteriyoloji	
2.1.4. İmmünoloji ve Patogenez	
2.1.5. Bulaşma	
2.1.6. Latent İnfeksiyon Tanısı	
2.1.7. BCG Aşısı	
2.2. Sigara	21
2.2.1. Epidemiyoloji	
2.2.2. Sigaranın Sağlık Üzerine Etkileri	
2.2.3. Sigaranın Hücresel Etkileri	
2.3. İmmün Sistem.....	34
2.3.1. İmmün Yanıtta Rol Alan Hücreler	
2.3.2. İmmün Yanıtın Oluşumu	
2.3.3. Allerjik Hastalıkların Tanısında Temel Testlerin Değerlendirilmesi	
2.3.4. Allerjik Hastalıklarda Risk Faktörleri	

2.4. Tüberküloz ve BCG Aşısı ile Atopi İlişkisi.....	53
2.5. Sigara ve Atopi.....	57
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	60
3.1. Olgu Seçimi.....	60
3.2. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü.....	60
3.3. Allerji Deri Testinin Uygulanması.....	61
3.4. Ekspiryum Havasında Karbonmonoksit Ölçümü.....	61
3.5. Tüberkülin Cilt Testi Yapılması ve Değerlendirilmesi.....	62
3.6. İstatistiksel Yöntem.....	63
4. BULGULAR.....	64
5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇLAR.....	89
7. KAYNAKLAR.....	90

1.GİRİŞ ve AMAÇ

İmmünolojik bir hastalık olan astımın prevalansı özellikle endüstrileşmiş ülkelerde son yıllarda dramatik bir artış göstererek, 1980 yılından beri yaklaşık iki misline ulaşmıştır. Son 20 yılda bu ülkelerdeki genetik yapının önemli derecede değişiklik göstermediği göz önüne alınırsa, artışın çevresel koşullardan kaynaklandığı öngörülebilir. Öte yandan allerjik hastalıklarda hakim olan T helper (Th)2 tipi immün yanıtı yol açan faktörler net olarak bilinmemektedir. İnfeksiyon ajanlarının Th1 tipi immün yanıtı baskınlaştırarak, Th2 tipi immün yanıtın kısıtlanmasına yol açtığı ve böylece atopik hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. Patojenler arasında en çok ilgi çeken doğada yaygın olarak bulunan ve immün yanıtı Th1 yönüne çevirebilme potansiyeline sahip olan mikobakterilerdir. Bu nedenle etkin önleme yöntemleriyle çocukluk çağında mikobakterilerle karşılaşmanın azaltılmış olması, atopik hastalıkların artan insidansından sorumlu önemli bir faktör olabilir.

Son yıllarda allerjik hastalıkların tedavisinde önemli gelişmeler kaydedilmesine karşın astım ve atopi sıklığı giderek artmakta ve gelişmiş ülkelerde %30 oranlarına ulaşmaktadır. Bu durumun nedenleri kesin olarak bilinmemesine rağmen; hava kirliliği, sigara, diyet ve yaşam koşullarındaki değişiklikler gibi çeşitli çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır. Diğer yandan yükselen hayat standartları ve uygulanan aşılama programları ile infeksiyon hastalıklarının da giderek azaldığı dikkat çekmektedir. Yapılan çalışmalarda da atopi ile viral infeksiyonlar ve tüberkülin cilt testi (TCT) duyarlılığı arasında ters bir ilişki saptanması, bu konuya dikkatlerin çekilmesine neden olmuştur. Th lenfositler; allerjik inflamasyonda merkezi düzenleyiciler olup ürettikleri sitokinlere göre subgruplara ayrılırlar. Th1 hücreleri, interferon (IFN)- γ salgılayarak B hücrelerinde immünglobülin E (IgE) üretimini inhibe ederken, Th2 hücreleri ise IgE yapımını uyarırlar. Atopik bireylerde Th2 aktivitesi baskındır. İmmün sistemi etkileyen herhangi bir durum, yukarıdaki etkileşim nedeniyle dengeyi bir yöne kaydırabilir. Örneğin; hücrel immünitinin potent bir uyarıcısı olan Bacillus Calmette-Guerin (BCG) aşısı IFN- γ 'yı indükleyerek Th1 tipi immün cevaba yolaçar. *Mycobacterium tuberculosis*'e (MTB) maruz kalmanın da, aynı yolla Th2 kökenli sitokinleri baskılayacağı öne sürülmektedir.

Mikobakterilerin lipoproteinleri makrofajlardaki "toll-like" reseptörlere (TLR) bağlanarak, İnterlökin (IL)-12 yapımına neden olmaktadır. Salınan IL-12, T-hücre ve doğal öldürücü hücreleri uyararak IFN- γ yapımına yol açmaktadır. IFN- γ da makrofajları uyararak IL-12 yapımının artışına ve bu hücre içi mikroorganizmanın yok edilmesine

yardımcı olmaktadır. Makrofaj ve nötrofillerden kaynaklanan IL-12 Th1 tipi T-hücrelerin gelişimi ve farklılaşmasından sorumlu en önemli sitokindir.

Mikobakterilerin Th2 tipi immün yanıtı baskılayıcı özelliğinden tedavide yararlanmak amacı ile BCG veya *Mycobacterium vaccae*'nin kullanıldığı bir hayvan deneyinde, ısı ile öldürülmüş *Mycobacterium vaccae*'nin subkütan yolla uygulanımı IgE yapımını baskılamış ve splenik hücrelerden IL-5 yapımını engellemiştir. Öte yandan başka bir fare deneyinde Erb ve ark. BCG'nin intranazal kullanımının pulmoner eozinofiliyi ve ovalbumine (OVA) karşı IL-5 yapımını bloke ettiğini saptamışlardır. Herz ve ark. ise 1998 yılında yaptıkları fare deneyinde BCG'nin intravenöz (IV) olarak uygulandığında IFN- γ 'yı arttırdığını ve IL-4, IL-5, IgE/IgG1 oranını, hava yolu eozinofilisini azalttığını göstermişlerdir.

Erken yaşta BCG ile aşılmanın allerjik hastalıklara karşı koruyucu olabileceği görüşünü ileri süren ilk epidemiyolojik çalışma Shirakawa ve ark. tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmada 867 okul çağı Japon çocuğunda pürifiye protein derivesi (PPD) deri yanıtı pozitif olanların, negatif olanlara göre allerjik hastalığa yakalanma olasılığının daha az olduğu, ayrıca serum total ve spesifik IgE düzeyinin ve Th2 tipi sitokinlerin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar bu çalışmanın sonunda gelişmiş ülkelerde giderek artan allerjik hastalık prevalansından tüberküloz (TB) hastalığındaki azalmanın sorumlu olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Guinea-Bissau'da yapılan başka bir çalışmada yaşları 3-14 arasında değişen 400 çocuk, doğumda BCG yapılmış olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılmış ve allerji deri testi sonuçları değerlendirilmiştir. BCG aşısı yapılmış olan grupta allerji deri testi pozitifliği %21 iken, BCG aşısı yapılmamış olanlarda %40 olarak saptanmıştır.

Mikobakteri infeksiyonlarından özellikle MTB'nin allerjik hastalıkları önleyebildiğine dair veriler mevcuttur. Başta Avrupa ülkeleri olmak üzere, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Kanada, Avustralya ve Yeni Zelanda'yı da içeren 23 ülkeden 235.477 çocuğu kapsayan bir epidemiyolojik analizde bu ülkelerin Dünya Sağlık Örgütü'ne bildirdiği TB hastalığı bildirim hızı ile astım, allerjik rinokonjunktivit ve atopik egzema semptomları prevalansı karşılaştırılmıştır. Bu ülkelerdeki 85 merkezden gelen veriler TB bildirim hızı ile yaşam boyu hışıltılı solunum ve astım prevalansı arasında ters bir ilişki olduğunu, TB bildirim hızında 25/100.000'lik bir artışın, hışıltılı epizodlarında %4,7 azalmaya yol açtığını ortaya çıkarmıştır. Yine bu çalışmada son 12 aydaki allerjik rinokonjunktivit semptomları da TB hastalığı bildirim hızı ile ters korelasyon göstermiştir. Bu sonuçlar MTB'ye doğal yollardan maruz kalışın atopi prevalansını düşürebileceğini

düşündürmektedir. Tüm bu çalışmalara karşı, BCG aşısının ve TB infeksiyonunun atopi ile ilişkisi olmadığını gösteren epidemiyolojik ve klinik çalışmalar da mevcuttur.

Atopi gelişimi üzerine genetik ve çevresel faktörlerin incelendiği çalışmalarda, sigaranın da atopiye etkisini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Aktif ve pasif sigara maruziyetinin atopi ve diğer allerjik hastalıklar için bir risk faktörü olduğunu gösteren birçok çalışmalar olduğu gibi, sigara ile atopi ve astım gelişimi arasında herhangi bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da yayınlanmıştır.

İnsan sağlığını tehdit eden en önemli etkenlerden olan sigara, önlenebilir mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. 4000'den fazla kimyasal madde içeren sigaranın hücre üzerinde farmakolojik, mutajenik, toksik ve inflamatuvar etkileri vardır.

Sigaranın inflamatuvar süreç üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmalar yayınlanmıştır. Sigara içimine bağlı hava yollarında inflamatuvar hücre sayısında artış, hücre subtiplerinde değişiklik ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımında artış kanıtlanmıştır. Sigaranın sitotoksik 'Cluster of Differentiation' (CD) 8 T lenfositlerin serum düzeylerinde artışa, IgA, IgG, IgM serum düzeylerinde azalmaya neden olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

Aileleri sigara içen çocuklarda yapılan cilt testlerinde çevresel allerjenlere karşı duyarlılık, sigarasız ortamda bulunan çocuklara göre daha yüksek bulunmuştur. Sigara alışkanlığı olan ailelerin çocuklarında kanda eozinofil ve total IgE düzeyleri yüksek olarak saptanmış ve eozinofil sayısı ile günlük içilen sigara sayısı arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Aktif sigara içiminin total IgE düzeyini arttırıcı etkisi olduğu genel kabul görmektedir. Yüksek IgE düzeyine sahip astımlılarda sigaranın IgE düzeylerini daha da artırdığı gösterilmiştir.

Çalışmamızın amacı; sigara içen sağlıklı kişiler ile hiç sigara kullanmamış sağlıklı kişilerin total IgE, total eozinofil, deri prick testlerini karşılaştırmaktır. Bir diğer amacı da, atopi öyküsü olmayan sağlıklı kişilerde deri prick testi ile atopi prevalansını saptamak ve atopi ile pasif sigara maruziyeti, aktif sigara içimi, TCT pozitifliği arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tüberküloz

2.1.1. Tarihçe

TB yüzyıllardır bilinen bir hastalıktır. Almanya’da bulunan ve M.Ö. 8000 yılına kadar uzanan tarih öncesi insana ait iskelet kalıntılarının hastalık izi taşıdığı bulunmuş, Eski Mısır Uygarlığı’na ait iskeletlerde ve İnka dönemi insanlarında Pott hastalığına bağlı kesin bulgular saptanmıştır (29). TB’nin klinik bulgularının ve epidemiyolojik özelliklerinin ilk sistematik tanımlanması M.Ö. 400–350 civarında derlenen Hipokrat koleksiyonunda kayıtlıdır. İlk olarak Aristo (M.Ö. 354–322) bu hastalığın bulaşıcı olduğunun farkına varmıştır. Pierre Desault (1675–1737) hastalığın bulaşıcı olduğunu, temel bulaştırıcı unsurun ise balgam olduğunu belirtmiştir. Padua Üniversitesi’nden Giovanni Battista Morgagni (1682–1771) tüberkülozun bulaşıcı bir hastalık olduğuna inandığı için onlara otopsi yapmak istememiştir. Yine de TB’nin kavite ve skar dokusuna sebep olduğunu ilk gösteren Morgagni olmuştur (32). Robert Koch 1882 yılında TB’den ölen bir hastanın akciğerindeki lezyonlarda basili göstermiş, bunu kültürde üretmiş ve üretilen basil ile deney hayvanlarında verem oluşturmuştur (31). Koch TB tedavisinin de aşı ile yapılabileceğini düşünmüş; basilin ısıtılarak öldürülen atıklarının hastaların bağışıklık sistemini güçlendireceğine inanmış ve old tüberkülinin (TB basilinin bir gliserin ekstresi) tedavi amacı ile kullanılmasını Clemence von Pirquet ile birlikte yapmıştır. Kullanılan tüberkülin dozu bugün uyguladığımız dozun 12.000 katıdır. Bu tür tedavi, sadece hafif vakalarda etkili olmasına rağmen, ileri vakalarda fayda yerine zarar vermiştir. TB aşısı için gerekli olan zararsız basil, *Mycobacterium bovis* suşunun seri halde 231 pasajından sonra oluşturulmuş ve 1920’lerin sonunda bulan iki araştırmacının adına atfen Bacille Calmette-Guerin (BCG) adı verilmiştir (24).

2.1.2. Epidemiyoloji

TB ile savaşta yirminci yüzyılda oldukça önemli aşamalar elde edilmiş olmasına rağmen bulaşıcı bir hastalık olması nedeniyle tüm dünyada ve ülkemizde halen önemini koruyan bir sağlık sorunudur.

TB dünyada giderek artış göstermekte ve gelişmekte olan ülkelerde yetişkin ölümlerine neden olmaktadır. 1993’te Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tüberkülozu “küresel acil sağlık sorunu” ilan etmiştir (1).

DSÖ'nün raporlarına göre 1997 yılında yeni vaka TB'li sayısı 8 milyon iken, 1999 yılında 8.4 milyona çıkmıştır (2). Ülkemizdeki verilere göre TB insidansı 1985 yılında 100.000'de 61.5 iken, 2000 yılında 100.000'de 26.3'e düşmüştür (3). Verem Savaş Dairesi kayıtlarına göre 2002 yılında TB insidansı 100.000'de 27 olarak bildirilmiştir (4).

Dünya Sağlık Örgütü öncülüğünde 1991'den bu yana yeni bir TB kontrol stratejisi hızla yayılmış ve günümüzde TB kontrolünün temel yöntemi olarak kabul görür hale gelmiştir. Bu strateji, Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisidir (DGTS). Bugün dünya nüfusunun %32'si tüberküloz basili ile enfektedir, her yıl yaklaşık 8 milyon kişi TB hastalığına yakalanmakta ve yaklaşık 2 milyon insan ölmektedir (5).

2003 yılında dünyada 8,8 milyon yeni olgu olduğu (140/100.000), bunlardan 3,9 milyonunun (62/100.000) yayma pozitif olduğu ve 674.000'i (11/100.000) insan immünyetmezlik virüsü (HIV) ile infekte olduğu tahmin edilmektedir. Prevalans ise, 15,4 milyondur (245/100.000). Bunlardan 6,9 milyonu yayma pozitif olgudur (109/100.000). 2003 yılında 1,7 milyon insan (28/100.000) tüberkülozdan ölmüştür (6).

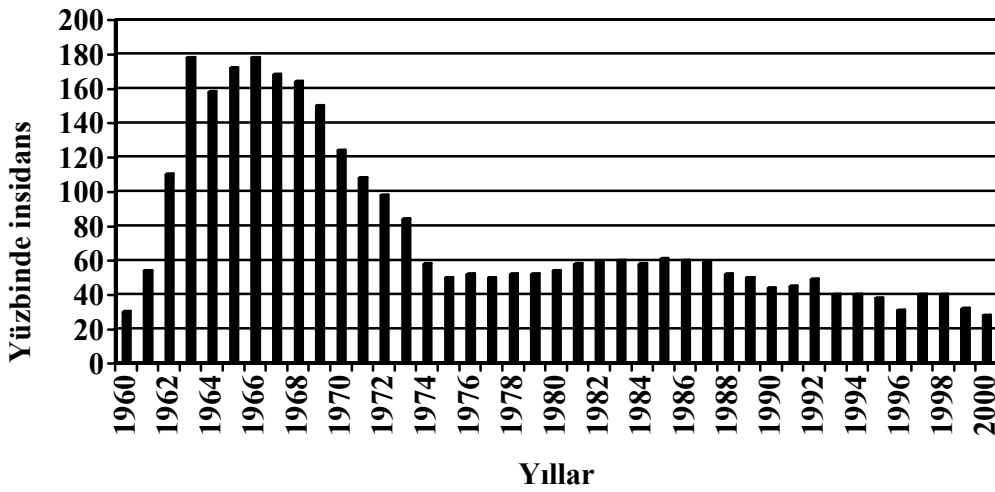
Dünya Sağlık Örgütü'nün Küresel TB Kontrolü 2002 raporunda, 2000 yılında dünyada kayıtlı tüberkülozlu yeni hasta sayısının 3.671.973 olduğu, bunların 1.529.806'sının yayma pozitif olduğu belirtilmektedir. Tahmin edilen yeni hasta sayıları ise toplam 8,74 milyon, yeni yayma pozitif olgu sayısı 3,84 milyondur. Dünyada TB insidansı 1998 yılında 144/100.000, yayma pozitif TB insidansı ise 63/100.000'dir (7). Dünyada TB hastalarının %80'ini kapsayan, en çok hastanın olduğu ülkeler yüksek hasta yükü olan ülkeler olarak ele alınmaktadır. Bugün 22 ülke dünyadaki TB hastalarının %80'ini barındırmaktadır. Bunlardan en çok hastanın bulunduğu beş ülke Hindistan, Çin, Bangladeş, Filipinler ve Güney Afrika'dır (8).

Sanayileşmiş ülkelerde son 10 yıl içinde TB kontrolü çabaları sonuç vermiştir ve hasta sayılarında yeniden düşüş eğilimi görülmektedir. Günümüzde bu ülkelerde TB sorununun önemli bir kısmını göçler oluşturmaktadır (9).

Dünyada TB hastalarının %80'i 15–49 yaşları arasındadır. Bir yılda tüberkülozdan yaklaşık 2 milyon insan ölmektedir. Tanı konulan her dört hastadan birisinin ölüyor olması, dünyada TB hastalarının yeterince tedavi edilmediklerini berrak bir şekilde göstermektedir. TB ölümlerinin hemen tümü, önlenabilir ölümlerdir. TB ölümleri, genellikle genç erişkinlerde olmaktadır (4).

Dünya nüfusunun üçte biri TB basili ile enfektedir. Her yıl dünya nüfusunun yüzde biri TB basili ile infekte olmaktadır. İnfekte nüfustan sürekli yeni hastalar çıkacağı için TB sorununun uzun yıllar süreceği açıktır (4).

Türkiye’de bu yüzyılın başında ciddi bir epidemi yaşanıyordu. TB ölümleri, bütün ölüm nedenleri içinde birinci sırada yer alıyordu. Bu durum 1950’li yıllara kadar devam etti; 1945 yılında TB ölümleri yüzbinde 262, 1950 yılında yüzbinde 204 idi. Ülkemizde TB’nin durumu değerlendirildiğinde, hastalık insidansı açısından başarılı kontrol programı uygulamış ülkeler ile kötü programlar uygulamış ülkeler arasında bir konumumuzun olduğu görülmektedir. Hastalık insidansı Avrupa ülkelerinin çoğunda yüz binde 20’den az iken (10), Hindistan, Bangladeş, Çin gibi ülkelerde yüz binde 200’ün üstündedir (7). Ülkemizdeki TB hastalık insidansı, 2000 yılında Verem Savaş Dispanserleri’ne (VSD) kayıtlı hastalara göre hesaplandığında yüzbinde 27’dir (4). Verem Savaşı Daire Başkanlığı (VSDB) tarafından DSÖ’ne gönderilen ve DSÖ 1999 raporunda yer alan bilgide; Türkiye’nin 1997 yılı nüfusu 62.774.000, yıl içinde tanı konan yeni TB hastalarının sayısı 20.778, insidansı yüzbinde 33,1’dir (11). Yine DSÖ’nün 2002 raporuna göre Türkiye nüfusu 66.668.000’dir ve tanı konulan hasta sayısı 18.038, insidansı yüzbinde 27’dir (7). Bu rakamların Türkiye’de tüm hastaları içermediği bilinmektedir. Örneğin bazı dispanserlerimizde Sosyal Sigortalar Kurumu’na bağlı hastaların ya da hastanelerde tedavi başlanan hastaların bir kısmı kayıtlı değildir. Özel kurumlarda, üniversitelerde, diğer hastanelerde tedavi olan ve VSD’de kaydı yapılmamış hastalar olabilmektedir. Bu şekilde dispanserlerde kayıtlı olmayan hastaların sayısı konusunda sağlam bilgiler yoktur (4). VSDB kayıtlarına göre 1960 sonrası ülkemizde VSD’lere kayıtlı TB insidansı eğrisi Şekil 2.1.2.1’de görülmektedir.



Şekil 2.1.2.1. Türkiye’de Verem Savaşı Dispanserleri’nin kayıtları ile tüberküloz insidansının değişimi (Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü için Başvuru Kitabı’ndan alınmıştır).

Ülkemizde TB ile infekte nüfusun oranı yüksektir; yani infeksiyon havuzu hala büyüktür. İnfeksiyon havuzu konusunda 1953–1959 yılları ve 1980–1982 yıllarını kapsayan iki döneme ait veri mevcuttur (12). Bu veriler Tablo 2.1.2.1’de sunulmuştur. Görüldüğü gibi 1953-59’da nüfusun % 56’sı, 1980-82’de ise % 25’i infektedir.

Tablo 2.1.2.1. BCG’li kişilerle BCG’siz TCT pozitif ve negatif kişilerin sayı ve oranları (Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü için Başvuru Kitabı’ndan alınmıştır)

	1953-1959	1980-1982
Nüfus	26.735.000	46.312.000
BCG’li sayı	6.724.000 (%25)	29.640.000 (%64)
BCG’siz PPD (-) sayı (%)	5.079.000 (%19)	5.094.000 (%11)
BCG’siz PPD (+) sayı (%)	14.791.000 (%56)	11.578.000 (%25)

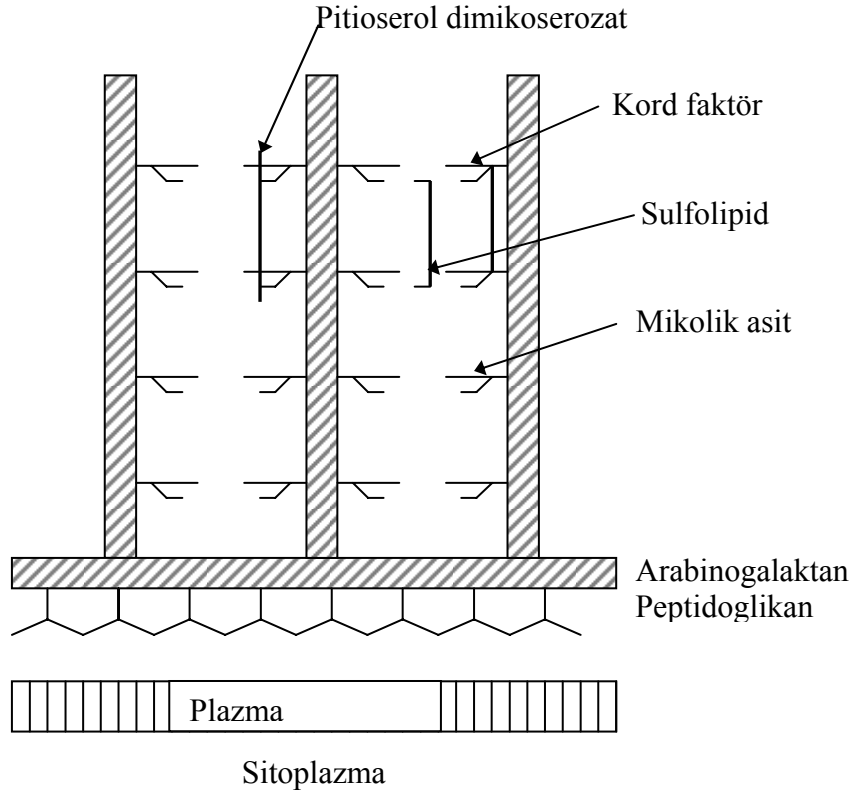
Ülkemizde 1982 yılından sonra prevalans çalışması yapılmamıştır. BCG aşısını rutin uygulamamız nedeniyle infeksiyon riski hesaplamaları yapılamamaktadır (4).

2.1.3. Bakteriyoloji

Mycobacterium Yunanca ‘fungus’ (myces) ve ‘küçük çubuk’ (bakterion) kelimelerinden türemiştir. İsmi fungus kısmı bu mikroorganizmanın sıvı besi yerlerinde büyüme paterninin mold benzeri olmasından kaynaklanmaktadır (33). *Mycobacterium* genusu içinde yer alan *Mycobacterium tuberculosis complex* beş bakteri türü içerir. Bunlar; *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. africanum*, *M. canetti*’dir. İnsan MTB için tek kaynaktır ve bu mikroorganizma insanlarda hastalık yapar.

MTB 0,2–0,6 mikron kalınlığında, 1,0–10 mikron uzunluğunda, aerobik, sporsuz, hareketsiz, kapsülsüz hafif kıvrık veya düzgün çomak şeklinde bir basildir (34). Mikobakteriler gram (+) ya da (-) olarak sınıflandırılmaz. %95 etil alkol ve %3 hidroklorik asit (asit- alkol) mikobakteri hariç tüm bakterileri dekolorize eder. Dolayısıyla “asit dirençli basil” olarak adlandırılır. Bunun nedeni hücre duvarındaki lipid düzeyinin yüksek olmasıdır. Lipid içeriği gram (+) bakterilerde %0,5, gram (-) bakterilerde %3 iken, mikobakterilerde %25’ tir (35). Basiller Ziehl-Nielsen boyası ile boyanır ve mavi zemin üzerinde kırmızı renkte tek tek ya da gruplar halinde çizgiler oluşturmuş olarak izlenir (36). Mikobakteriler karmaşık bir yapı gösterirler. Bu bakteriler bir plazma zarı ile sınırlanan stoplazma ve bunları çevreleyen lipidden zengin bir hücre duvarına sahiptir.

Yapılarında bol miktarda bulunan lipofilik makromoleküller biyolojik aktiviteye sahiptir. Diğer bakterilerin hücre duvarı ile karşılaştırıldığında mikobakteri hücre duvarı oldukça kalındır ve olağanüstü bir lipofilik özellik gösterir. Mikobakteri hücresinin lipofilik özelliği ile bir çok özellik kazanır. Aside dayanıklılık, bakteri hücresinin bir araya toplanması, konak hücreleri tarafından salınan eritici enzimlere ve bakterisidal ilaçlara direnç yanı sıra, olasılıkla bazı besinlerin, hatta antibiyotiklerin hücreye girmesine engel olma bu özelliklerdendir (38). Biyokimyasal çalışmalar, mikobakteri hücre duvar iskeletinin 3 makromolekülden oluştuğunu göstermiştir. Bunlar peptidoglikan, arabinogalaktan ve mikolik asitlerdir (Şekil 2.1.3.1). Peptidoglikan tabakası bakteriye şekil ve dayanıklılık verir. Bu tabakanın üzerinde arabinoz ve galaktozdan oluşan bir polisakkarid olan arabinogalaktan tabakası bulunur. Burası hücre duvarının karakteri en az bilinen tabakasıdır. Arabinogalaktanın zincirlerindeki uç arabinoz birimlerine mikolik asitler bağlanmıştır. Total lipid miktarının %11'i mikolik asit olup hücre duvar kalınlığı ve asit rezistansından sorumludur (36, 37). Mikolik asitler, trehaloz gibi şekerlere bağlandığında “kord faktörü” oluştururlar. Virülans ile ilgili olduğu düşünülen bu faktör hücrelerin birbirine dolanmış demetler oluşturarak paralel zincirler halinde üremelerine neden olur. Ayrıca fagositlerin göçünü engelleyip granülom oluşmasını sağlar, toksik etkileri de vardır (34, 39). MTB'nin üremesi yavaştır, replikasyon süresi 15–20 saattir. Görünür koloni büyümesi en az 3 hafta; genellikle standart kültür ortamlarında 4–6 haftadır (40,41). Yumurtalı besi yerinde (Lowenstein –Jensen besi yeri) optimal 33–39 °C ısıda, pH 6,5-6,8'de, % 5–10 CO₂'li ortamda çoğalırlar. MTB olumsuz koşullara oldukça dayanıklı olup bu koşullarda uzun süre canlı kalabilir. +4 °C'de haftalarca, -70 °C'de yıllarca canlılığını korur. +60 °C'de 20 dakikada ölür (41).



Şekil 2.1.3.1. Mikobakteriyel hücre duvarı modeli

Kaynak: Kocabaş A. Tüberkülozda doğal gelişim. In: Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü Kocabaş A. (ed.) Emel Matbaası Adana 1991; 47–55.

2.1.4. Tüberkülozda immünoloji ve patojenez

TB patojenezi ile ilgili ilk çalışmalar Koch'un basil antijenine karşı gecikmiş tip hipersensitivite olduğu anlaşılan Koch fenomeninin tanımlanmasıyla başlamış, Max B. Lurie'nin tavşanlarda yaptığı çalışmalar ile büyük ilerleme kaydedilmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen verilerle birlikte A.M. Dannenberg'in yaptığı çalışmalar, ilk infeksiyondan kavite oluşumuna kadar devam eden olayların tanımlanmasını sağlamıştır.

TB basili ile daha önce hiç karşılaşmamış kişide 1–3 basil içeren damlacık çekirdeğinin inhalasyon yolu ile alt solunum yollarına gelişi ile birlikte basil ile konakçı arasındaki etkileşim başlamaktadır. Konakçı ve basil arasındaki etkileşimi belirleyen olaylar ve etkileşimin evreleri çeşitli klasik çalışmalarda ortaya konmuştur (22).

Tablo 2.1.4.1. Tüberkülozda patojenez: dört-evre modeli

1) Başlangıç	İnaktif makrofajlar içinde basillerin engelsiz olarak çoğalması
2) Simbiyozis	Basillerin logaritmik çoğalması, makrofajların aktivasyonunun başlaması
3) İmmünolojik kontrol	Hücrel immünite ve gecikmiş tipte aşırı duyarlılığın gelişmesi.
4) Kavite oluşumu	Doku yıkımı ve basillerin kazeöz lezyonlar içinde çoğalarak, diğer odaklara ve organizma dışına ulaşması.

Başlangıç dönemi:

Organizmaya giren TB basili hücrel immün yanıtla karşılaşılır. İn hale edilen basil alveollerde alveoler makrofajlarca fagosite edilir. Bu nonspesifik bir yanıt ve bu yolla basilleri öldürebilir. Fakat basillerin sayısı ve/veya virulansı fazla ise makrofajlar tarafından öldürülemeyen bazı basiller makrofaj sitoplazmasındaki fagozomlarda çoğalmaya başlar. Makrofajların parçalanması ile basiller alveoler alana yayılır.

Simbiyozis ya da logaritmik çoğalma:

Alveollere yayılan basiller kan damarlarından lezyon alanına gelen yeni inaktif makrofajlar tarafında fagosite edilir ve onlar içinde çoğalmaya devam eder. Lezyon yerine toplanan makrofaj ve lenfositlerle erken safhadaki primer tüberkül oluşur. Hücrel immün yanıt tam olarak ancak 6–8 haftada gelişeceğinden bu sırada basil yüklü makrofajlar bölgesel lenf bezlerine (özellikle hiler ve mediastinal) ulaşabilir ve hematojen yolla yayılabilir (lenfo-hematojen yayılma). Bağışıklığın yeterli olması durumunda bu dönemde hiçbir klinik belirti vermeden lezyonlar iyileşmiş olur. Duyarlı ve dirençli tavşanlarda bu dönemde basil aynı hızla çoğalabilmektedir, fakat bu çoğalma süresi dirençli tavşanlarda daha kısa sürdüğü için basillerin yayılımı kontrol altına alınabilir. BCG ile aşılınmış hayvanlarda ilk iki hafta içinde basiller aynı hızla çoğalmaktadır, fakat primer lezyon daha az yaygındır ve basillerin kan yolu ile uzak organlara yayılımı azalmıştır.

İmmünolojik kontrol:

Üçüncü evre, basillerin logaritmik çoğalmaları durduğu zaman başlar. Basillerin çoğalmaları iki immünolojik mekanizma ile durdurulur. Makrofajların kendi içlerinde işledikleri basilin antijenik yapılarını Th (CD4+) lenfositlere sunması ile, lenfositlerden salınan bazı lenfokinler (IL–1, IL–6, IL–8, TNF gibi) hem makrofajları aktive eder hem de hafıza T lenfositlerinin oluşmasını sağlar. Aktive olan makrofajların basilleri yok edebilme gücü artar. Böylelikle konakçıda basile karşı hücrel immünite gelişmiş olur. Bu süreçte gelişen ikinci immünolojik cevap olan geçmiş tip aşırı duyarlılık ise inaktif makrofajların elimine edilmesini ve kazeöz nekroz odaklarının ortaya çıkmasını sağlar. Basiller bu kazeöz nekroz alanlarında kolayca çoğalamaz, fakat dormant halde kalır. 6-8 haftada gelişen bağışıklıkla kişinin PPD'si pozitifleşir. İnfeksiyon bu dönem ile sınırlı kalırsa primer infeksiyon evresi tamamlanmış olur.

Erime ve kavite formasyonu:

Basilin çoğalması ile ona karşı gelişen yanıtın etkileşimi hastalık tablolarından sorumludur. Hücresel immünite hasta için yararlı olurken, gecikmiş tipte aşırı duyarlılık basillerle birlikte etraf dokularda da nekroza, kaviteleşmeye yol açan bir reaksiyon olarak ortaya çıkar. Kazeöz nekroz alanlarında artış ve erime, infekte kişilerin %5'inde infeksiyondan hemen sonra meydana gelir, bu tabloya primer tüberküloz denmektedir. Infekte kişilerin %95'inde ise olay sessiz olarak kalır ve yaklaşık bunların da %5'inde yaşamlarının herhangi bir döneminde ilk lezyon yerinde veya basillerin lenfo-hematojen yolla yayıldıkları herhangi bir organdaki odaklarda oluşan erime ve onu takip eden aktivasyonla oluşan hastalığa ise postprimer tüberküloz veya reaktivasyon tüberkülozu denmektedir. Lezyonlardaki erimenin nedenleri tam bilinmemektedir. Fakat bunun hidrolitik enzimlerden ve geç tipte aşırı duyarlılık reaksiyonundan kaynaklandığı sanılmaktadır.

2.1.5. Bulaşma

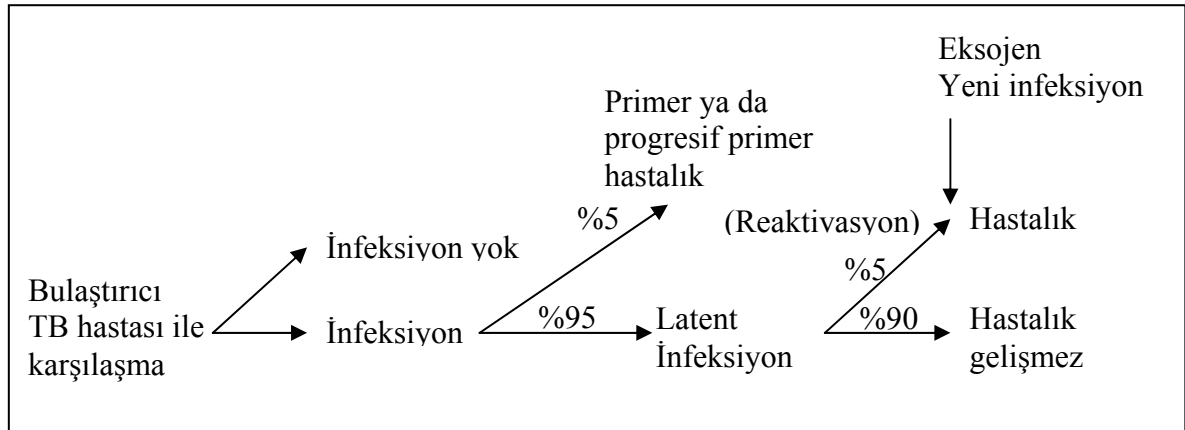
Uzun yıllar genetik geçişli bir hastalık olduğu düşünülen TB'nin bulaşıcı olduğu görüşü 16. yüzyılın ortalarında ortaya konulmuş ve bu dönemde hastaların toplumdan izolasyonu başlamıştır. 1843'de insandan alınan kazeöz materyalin tavşanlara enjeksiyonu ile TB'nin bulaştığı deneysel olarak gösterilmiştir. Robert Koch'un 1882'de TB basilini bulmasından sonra bulaşıcılık ile ilgili çalışmalar artmıştır. Flugge 1897'de hastalığın damlacıklar yoluyla bulaştığını belirtmiştir. Wells 1934 yılında hastalığın hava yolu ve damlacık çekirdekleri ile hastalardan sağlam bireylere geçtiğini varsaymıştır. Riley ve ark. Baltimore Hastanesi pilot koğuşu deneyimlerinde damlacık çekirdeği modeli ve TB bulaşmasındaki ilişkiyi incelemiştir. Öksürük, hapşırma ve konuşma gibi derin solunum hareketleri ile basil yüklü damlacıklar çevre havasına dağılır ve buharlaşarak daha küçük partiküller haline geçer ve damlacık çekirdeklerinin sağlam kişiler tarafından solunum yoluyla alınması ile TB infeksiyonu ya da hastalığı bulaşır (13).

TB'li bir hastanın öksürme, hapşırma ve konuşması ile havaya bol miktarda basil yüklü damlacıklar atılmaktadır. Damlacıkların parçalanması ve içerdiği suyun buharlaşması ile damlacık çekirdekleri denilen daha küçük parçacıklar oluşmaktadır. Her bir damlacık çekirdeği 1-3 basil içermektedir. Damlacık çekirdekleri havada saatlerce kalabilmektedirler. Damlacık çekirdeklerinin çapı arttıkça yere çökme hızları artar. 10 mikrondan daha küçük olanlar havada asılı kalabilirlerse de, 5 mikrondan daha büyük olanlar genellikle burunda tutulurlar. Tersine olarak, damlacık çekirdeklerinin çapı ne

kadar küçük olursa alveollere ulaştıktan sonra orada kalma şansları o derece azalır. Sonuç olarak hastalık etkeni olabilen damlacık çekirdeklerinin çapı 1–5 mikron arasındadır. Normal solunumda oluşan partikül sayısı çok azdır. Öksürme, hapşırma, esneme, şarkı söyleme, konuşma havanın hareketine neden olarak damlacıklar oluştururlar. Solunum sekresyonlarının karakteri ve hacmi de bulaştırıcılığı etkileyen faktörlerdir. İnce ve sulu sekresyonlar, visköz müküse göre daha kolaylıkla solunabilir büyüklükte partiküllere parçalanabilirler (13).

TB hastalığı, MTB basili tarafından oluşturulur. TB hastasından hava aracılığı ile sağlam kişiye bulaşır. En bulaştırıcı olan hastalar balgam mikroskopisinde Aside Rezistan Basil (ARB) pozitif olan akciğer ve larinks tüberkülozlulardır. Yayma negatif tüberkülozlu hastaların bulaştırıcılığı çok daha azdır (14). Hasta ile yakın ve uzun süreli teması olan kişilere bulaşma riski fazladır. Bunlar, aile bireyleri, aynı evi paylaştığı arkadaşları, işyeri arkadaşları olabilir. Kaviteli hastalıkta, larinks tüberkülozunda, fazla öksürmekle, aksırıkla, öksürük yaratan işlemlerde TB hastası daha fazla basil saçar. Bazı suşların daha fazla bulaştırıcı olduğu gösterilmiştir (15). Çeşitli solunum manevralarının aerosol oluşturma potansiyeli farklıdır. Konuşma ile 0–210, öksürme ile 0–3.500 ve hapşırma ile 4.500–1.000.000 partikül oluşur (16).

Basilin alınmasını izleyen 2–10 haftada bağışıklık sistemi, basilin çoğalmasını ve yayılmasını durdurur. Bu dönemde tüberkülin testi pozitif olur. Bu kişilerde yaşam boyu aktif hastalık gelişme riski %10'dur ve bu risk ilk yıllarda en yüksektir. Hücrel bağışıklık sistemini etkileyen hastalıklarda ve durumlarda TB yatkınlığı artmaktadır. Özellikle HIV ile infekte hastalarda TB görülme oranı çok fazla artmaktadır. Tüberküloz ile infekte olunca, HIV pozitif olgular infeksiyonu sınırlayamamakta ve hızla hastalık gelişmektedir (17).



Şekil 2.1.5.1. TB infeksiyonu ve hastalığının gelişimi (Türkiye' de Tüberkülozun Kontrolü için Başvuru Kitabı'ndan alınmıştır).

Günümüzde TB infeksiyonunu gösteren tek test TCT'dir. TCT, kişinin TB basili ile infekte olup olmadığını gösterir, hastalık hakkında bilgi vermez. Hastalık tanısında dolaylı olarak yardımcı olabilir (4).

TCT yapılmaması gereken durumlar belirlenmelidir. Kişinin TB geçirdiği biliniyorsa ya da TB tedavisi aldığı biliniyorsa, geçmişte tüberkülin cilt testinde bülü reaksiyonu olmuşsa, aşırı yanıkları ya da egzeması varsa, son bir ayda kızamık, kabakulak gibi önemli virüs infeksiyonu geçirmiş ya da canlı virüs aşısı olmuşsa TCT yapılmamalıdır (18).

2.1.6. Latent İnfeksiyon Tanısı:

Yirminci yüzyılın başından beri yapılan intradermal TCT tüberküloz infeksiyonu tanısı için kullanılmaktadır. Daha saflaştırılmış şekli olan PPD-S 1939 yılından beri kullanılmaktadır. Tüberkülin cilt testinin BCG aşısı olanlara ve nontüberküloz mikobakteri (NTM)'ye karşı reaksiyon vermesi özgüllüğünü düşürmektedir. Ayrıca testin 48–72 saat sonra okunması da bir diğer dezavantajdır. Pozitiflik değerlendirme kriterleri testin yapıldığı topluma göre değişir. Son yıllarda piyasaya sunulan serolojik testler umut vermektedir. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile yapılan testlerden biri olan Quantiferon-TB testi TCT'ye göre daha az duyarlı ve özgül görülmekle birlikte BCG'den etkilenmemektedir. Yeni ve umut verici bir test, Enzyme Linked Immunospot (ELISPOT) testidir. MTB'de RD1 geni immüniteden sorumludur. BCG ve *M. bovis*'de bu gen bulunmamaktadır. Test, bu genin ürünü olan ESAT-6 (Early secreted antigenic target 6) ve CFP 10 (Culture filtrate protein 10)' a karşı oluşan özgül T hücre yanıtının ölçülmesi esasına dayanır. BCG'den etkilenmemesi TCT'ye göre üstünlük sağlamaktadır (42, 43).

Tüberkülin antijeni

Tüberkülin cilt testinin esası, basilin belirli antijenik bileşenlerinin, TB basili ile infekte olan kişilerde gecikmiş tipte bir aşırı duyarlılık reaksiyonu yapmasıdır. Saflaştırılmış protein türevi = purified protein derivative (PPD), TB basil kültürü filtresinden protein presipitasyonu ile izole edilir. Kültür filtresinde bulunan ve "tüberkülinler" denilen antijenik öğeleri içerir. İçeriğinin çoğunluğu yaklaşık 10.000 Dalton molekül ağırlığı olan küçük proteinlerden oluşur, ayrıca polisakkaritler ve bazı lipidler içerir.

Seibert ve Glenn'in 1939'da ürettikleri bir parti (batch) PPD (lot 49608), PPD-S olarak adlandırılır ve bu uluslararası standart olarak kullanılmaktadır. PPD-S'in standart 5-tüberkülin ünitesi (TÜ) dozunun tanımı şöyledir: 0,1mg/0,1ml dozdaki bir PPD-S'in gecikmiş cilt testi aktivitesi olarak tanımlanır. Ticari PPD solüsyonlarındaki standart test dozu, PPD-S'teki 5TÜ'ndekine biyolojik olarak eşdeğerde doz olarak tanımlanır. Tween 80 deterjanından küçük bir miktar eklenerek, PPD'nin cam ve plastiklere yapışması azaltılır (19). Bu yapışma nedeniyle, tüberkülin bir kaptan diğerine aktarılmamalı, enjektöre çekilince de en kısa sürede uygulanmalıdır. Işık ve ısıya dayanıksızdır. Buzdolabında +2 ile +8°C de saklanır, dondurulmaz. Karanlıkta tutulmalı, ışık almamalıdır. Tüberkülin cilt testi TB infeksiyonunu gösteren tek test olmakla birlikte, TB hastalığı hakkında bilgi vermez. Tüberküloz hastalığına ait klinik ve radyolojik bulgular varsa TCT ancak hastalığa yaklaşım konusunda bilgi verebilir (4).

Tüberkülin reaksiyonu:

Bu reaksiyon geç tip bir aşırı duyarlılık yanıtıdır. Hücresel bir yanıtıdır. İnfeksiyon ile daha önce T hücreleri duyarlılaşmıştır. TCT yapılan yere bu duyarlılaşmış T hücreleri gelir ve ortamda lenfokinler açığa çıkar. Bu lenfokinler, o bölgede vazodilatasyona, ödeme, fibrin birikimine ve diğer inflamatuvar hücrelerin toplanmasına yol açar ve böylece endurasyon (kabartı-sertlik) oluşur. Reaksiyon 5–6 saatte başlar ve 48–72 saatte maksimuma ulaşır. Kaybolması günler alır. Bazen 72 saatte ancak maksimum olur. İlk 24 saatte ortaya çıkan reaksiyonlar geç tip yanıt ile karıştırılmamalıdır (4).

Uygulama tekniği:

Sol önkolun 2/3 üst kısmında iç ya da dış yüzüne, cilt içine yapılır. Kullanılacak alanda cilt lezyonu olmaması ve venlere uzak olması önerilir. PPD'nin 5 TÜ'nden 0,1 ml doz deri içine verilir. Bu, Mantoux yöntemi olarak adlandırılır. TCT 1 ml. lik dizyem taksimatlı, bir kullanımlık 27 gauge kalınlığında iğnesi olan enjektör ile uygulanır. Cilt yüzeyinin hemen altına iğnenin oblik uç kısmı yukarı gelecek şekilde tutularak yapılır. Enjeksiyondan sonra 6–10 mm çaplı bir kabarcık oluşmalıdır. Bu test uygun yapılmamışsa hemen ikinci bir test dozu, birkaç cm uzak bir yere yapılır ve yeri kaydedilir. Şişe ya da ampulün işi bitince tekrar buzdolabı ya da buz kabına konur. Masa üzerinde bekletilmez. Tüberkülin uygulanacak saha herhangi bir antiseptikle silinmez (4) .

Testin okunması:

Test uygulanan kişi daha önce BCG ile aşılanmışsa ya da tüberkül basili ile karşılaşmışsa, 2- 3 gün içinde test yerinde hiperemi (kızarıklık) ve endürasyon (kabartı) oluşur. Hipereminin çapı önemli değildir. Sertlik şeklinde saptanan kabartının (endürasyonun) çapı önemlidir. Endürasyon varlığı inspeksiyonla ve palpasyonla saptanır. Bir tükenmez kalem ucu ile de endürasyonun başladığı noktalar saptanabilir. Test yapıldıktan 48–72 saat sonra (2–3 gün) endürasyon çapı şeffaf bir cetvelle milimetrik olarak ölçülür. Önkolun doğrultusuna dik olan çap okunur. Özel durumlarda ölçüm 96 saate kadar uzatılabilir. Endürasyon yokluğunu not ederken “negatif” değil “0 mm” olarak yazmak doğrudur. Test yerinde bül, vezikül ve benzeri reaksiyonlar görülebilir. Önemli değildir. Kesinlikle pomat vb sürülmez. Ağızdan ağrı kesiciler alınabilir. Birkaç haftada kendiliğinden iyileşecektir (4).

Reaksiyonun değerlendirilmesi:

TCT reaksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan kriterler Tablo 2.1.6.1’de verilmiştir.

Tablo 2.1.6.1. Ülkemizde Tüberkülün cilt testi reaksiyonunu değerlendirme kriterleri: (Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü için Başvuru Kitabı’ndan alınmıştır).

BCG’lilerde	
0–5 mm	Negatif kabul edilir.
6–14 mm	BCG’ye atfedilir.
15 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir, infeksiyon olarak değerlendirilir.
BCG’sizlerde	
0-5 mm	Negatif kabul edilir.
6-9 mm	Şüpheli kabul edilir, 1 hafta sonra test tekrarlanır; yine 6–9 mm bulunursa negatif kabul edilir; 10 mm ve üzeri pozitif kabul edilir*.
10 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir.
Bağışıklığı baskılanmış kişilerde 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir.**	

* Booster olayı: Tek bir TCT ile ufak bir endürasyon oluşabilir, fakat önceden oluşmuş bir bağışıklık yanıtını uyurabilir; böylece, 1 haftadan bir yıla kadar bir sürede yapılacak ikinci TCT ile daha büyük yanıt oluşur. Konversiyondan ayırımı için 1 haftadan sonra (en erken dönemde) TCT yapılmalıdır.

** Bağışıklığı baskılanmış kişiler: kızamık veya boğmaca geçirenler, HIV, AIDS, diabet, lenfoma ve lösemi gibi hematolojik bozukluklar, kronik peptik ülser, kronik malabsorbsiyon sendromları, orofarinks ve üst gastrointestinal sistem karsinomları, gastrektomi, barsak rezeksiyonu, kronik alkolizm, silikozis, pnömokonyoz, kronik böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid ve diğer bağışıklığı baskılayıcı tedavi gerektiren durumlar. (2–4 hafta süreyle, günde 15 mg ve üstü prednizon dozuna eşdeğer steroid dozları yeterli yüksek doz kabul edilmektedir).

TCT uygun bir test olmasına rağmen mükemmel bir test değildir. Çünkü yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik oranları oldukça yüksektir. Testin duyarlılığı, pozitif değeri olanlardan hastalığı olanların yüzdesini göstermesidir. Yalancı pozitifler duyarlılığı etkilemez, çünkü önemli olan sadece hastalığı olanlardan teste pozitif reaksiyon verenlerdir. Hastalık tanısı olduğu halde, TCT negatif olanlar yanlış negatif sonuçlardır. TCT’de yanlış negatiflik oranları azımsanmayacak düzeydedir. Yapılan çalışmalarda bu oranların %12–32 düzeyinde olduğu görülmektedir (44, 45). Yalancı negatiflik yapan nedenler aşağıda Tablo 2.1.6.2’de sunulmuştur.

Tablo 2.1.6.2. Tüberküline yanıtı azaltan faktörler

Test Edilen Kişiyeye Ait Faktörler	<ul style="list-style-type: none"> • İnfeksiyonlar Viral (kızamık, kabakulak, suçiçeği, HIV) Bakteriyel (tifo, tifüs, brusella, boğmaca, yaygın TB, TB plörezi) Mantarlar (Güney Amerika blastomikozu) • Canlı virüs aşılıları (kızamık, kabakulak, polio, suçiçeği) • Metabolik bozukluklar (kronik böbrek yetmezliği) • Proteinlerin düşüklüğü (ciddi protein düşüklüğü, afibrinojenemi) • Lenfoid organları etkileyen hastalıklar (Hodgkin hastalığı, lenfoma, kronik lösemi, sarkoidoz) • İlaçlar (kortikosteroidler ve diğer birçok bağışıklığı baskılayıcı ilaç) • Yaş (yenidoğanlar, “azalmış” duyarlılığı olan yaşlı hastalar) • Stres (cerrahi, yanıklar, mental hastalıklar, graft verus host reaksiyonları)
Kullanılan Tüberküline Ait Faktörler	<ul style="list-style-type: none"> • Uygunsuz depolama (ısı ve ışığa maruziyet) • Uygunsuz sulandırmalar • Kimyasal denatürasyon • Kontaminasyon • Yapışma (adsorpsiyon) (Tween 80 eklemekle kısmen kontrol edilir)
Uygulama Yöntemine İlişkin Faktörler	<ul style="list-style-type: none"> • Çok az antijen enjekte etmek • Cilt altına enjeksiyon • Enjektöre çektikten sonra geç uygulama • Diğer cilt testlerine çok yakın enjeksiyon
Okuma ve Kayıt ile ilgili Faktörler	<ul style="list-style-type: none"> • Deneyimsiz okuyucu • Bilinçli ya da bilinçsiz hatalar • Kayıt hataları

Yanlış pozitif yanıt genellikle PPD antijeni ile paylaşılan diğer mikobakterilerden kaynaklanmaktadır. Bu da NTM ile enfeksiyona bağlı çapraz reaksiyon veya BCG aşılmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. *M. avium* veya diğer mikobakteriler ile enfeksiyon tüberkülin reaktivitesine yol açabilir. Bu çapraz reaksiyonların birbirlerinden ayırt edilebilmesi mümkün değildir. Bunun yanında endürasyon çapının büyük olması

durumunda, TB'li birey ile temas hikayesi olan olguda, ailede TB hastalığı varlığında, ülkede TB infeksiyonu prevalansının yüksek olması durumunda, aşı zamanı ile test arasında uzun bir süre geçmiş olması halinde (aşıya bağlı tüberkülin yanıtı zamanla azalma gösterir ve 10 yıldan daha uzun sürmesi beklenmez) reaksiyonun MTB'ye bağlı olma ihtimali yüksektir. TCT'nin duyarlılığı farklı toplumlarda karşılaştırıldığında çok fazla değişkenlik göstermemektedir. Bunun yanında farklı ülkelerde NTM farklı dağılımlar gösterebileceğinden TCT'nin özgüllüğü hakkında yorumda bulunmak mümkün olmamaktadır. DSÖ'nün 1950'li yıllarda 10 farklı ülkeyi içine alan ve 3600 TB hastasını içeren çalışmasında TCT'nin 16–17 mm arasında yoğunlaştığı ve TB infeksiyonu için duyarlılığın 10 mm endürasyon kriter olarak kullanıldığında %93, 14 mm kriter olarak kullanıldığında %78 olduğu saptanmıştır (46).

Mikobakteriyel infeksiyonu olmayan veya anejisi olanlarda TCT reaksiyonu oluşmaz. TCT pozitifliği için eşik değeri 14 mm ve üzeri alındığında gerçek infeksiyonu olan bazı bireyler tespit edilememiş olacaktır. Bunun yanında infeksiyonu olmayan bazı bireyler ise infekte olarak değerlendirilecektir. Bu nedenle MTB infeksiyonu için TCT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü eşik değerine göre değişkenlik göstermektedir. Bununla birlikte TCT endürasyon çapları toplumun BCG aşılı olup olmamasına veya aşı sayısına göre de değişkenlik gösterebilir (47, 48).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda sınır değerlerin daha yüksek olduğu konusunda bilgiler elde edilmiştir. Uçan ve ark. nın yaptığı çalışmada 21- 60 yaş grubunda ortalama TCT değeri 13.7 mm bulunmuş, çalışmaya alınanların %75'i dikkate alındığında sınır değer 17 mm' ye, %90' ı dikkate alındığında 20 mm'ye çıktığı görülmüştür. Dolayısıyla daha güvenilir sınır değerlerin belirlenmesi, testin özgüllük ve duyarlılığının daha güvenilir düzeylere çekilebilmesi için toplumumuzda yapılacak yeni çalışmalara gereksinim vardır (21).

2.1.7. BCG (Bacille Calmette-Guerin) aşısı

Calmette ve Guerin *M. bovis* suşunun virülansını seri halde safralı ve gliserinli patates üzerinde 231 defa kültürden kültüre aktararak azalttılar. Pasajdan sonra, bu zayıflatılmış basillerin hayvan modellerinde belirgin koruma sağladığını gösterdiler ve 1920'lerin başlarında BCG bir insan aşısı olarak sunuldu (24).

Bu şekilde virulansı azaltılmış, canlı, yani hastalık yapmadan direnç kazandıran basile, basilin ve bulucularının isimlerinin baş harfleri alınarak kısaca BCG ismi verilmiştir. BCG aşısı, ısı ve ışığa çok dayanıksızdır. Doğumdan itibaren uygulanabilir.

BCG, tüberküloz infeksiyonundan koruyucu etki yapmaz, kanla ve lenfatik sistemle basilin yayılmasını engeller. Böylece hayatı tehdit eden miliyer, menenjit TB gibi durumların ortaya çıkışını azaltır (4). BCG aşısının TB hastalığının ağır formlarına (menenjit, miliyer tüberküloz) karşı koruyuculuk sağladığı birçok çalışmada gösterilmiştir. TCT aşılananların tümünde olmasa da çoğunda pozitifleşir. Bu aşının koruyucu etkisi geç tip aşırı duyarlılığa neden olma derecesi ile ilişkili değildir (25). BCG teorik olarak, akciğer ve akciğer-dışı tüberkülozun her ikisini de azaltabilmektedir. İlk kontrollü aşılama çalışmalarından biri 1935 yılında yürütülmüş ve bu çalışmada, hastalığa karşı %75 oranında koruyucu etki görülmüştür (26). Bunu izleyerek çok sayıda çalışma yürütülmüş ve BCG aşısının etkilerinin en fazla %80, ortalama %56 koruyucu olduğu görülmüştür (27). Akciğer TB'ye karşı koruyuculuğu çok değişkendir. Yüksek insidanslı bölgelerde doğumda aşılama önerilir. BCG aşılmasına bağlı yan etkiler lokal subkutanöz abse ve ülserler, süpüratif lenfadenit ve çok ender olarak da yaygın hastalıktır (23).

Kullanma süresi:

Sulandırılmadan, oda sıcaklığında bir ay, buzdolabında +2 ile +8°C de 1–2 yıl etkinliğini korur. Işığa ve ısıya karşı çok dayanıksızdır. Sulandırıldıktan sonra 6 saat içinde kullanılması gerekir. Kendi sulandırıcısı dışında herhangi bir sulandırıcı ile kesinlikle sulandırılmaz. BCG aşısı sulandırıldıktan sonra dağılmayan parçacıklar ya da yabancı madde içeriyorsa, kullanma süresi dolmuşsa, ampüller üzerinde etiket yoksa ampül çatlaksa kesinlikle kullanılmaz. Işığa ve ısıya duyarlı olduğu kadar, donmaya da hassastır. Sulandırılmış aşı buzdolabının içinde saklanır, buzlukta ya da kapağında muhafaza edilmez (4).

Uygulama tekniği:

BCG canlı bir aşıdır. Genellikle sol deltoid bölgeye, tipik olarak cilt altına veya cilt içine inokülasyonla uygulanır; oral yoldan ya da aerosol olarak uygulanması son derece nadirdir. BCG aşısı 1 ml. lik, bir kullanımlık diziyem taksimatlı enjektörlerle sol omuz deltoid bölgesine, deri içine (intradermal) 0–12 aylık bebeklere 1/2 diziyem, daha yüksek yaş gruplarına 1 diziyem (0,1 ml.) uygulanır. Enjektörlere aşı çekilirken, aşı ampulüne hava verilmez. Aşı uygulanacak bölge herhangi bir antiseptikle silinmez. Aşı yapılacak yerin cildi sol elin iki parmağı arasında gerilir ve enjektör cilde paralel gelecek şekilde tutularak cilt içine ilerletilir. Cildin en üst tabakalarına uygulanması BCG'nin komplikasyonlarını azaltır. İğne deri içine sokulurken, açık ucunun yukarı gelmesine ve açık ucunun tamamen

deri içine girmiş olmasına dikkat edilmelidir. İğne deri içindeyse hafif bir direnç hissedilir ve enjeksiyondan sonra ciltte 5–6 mm bir kabarcık (papül) olmalıdır. Eğer bir direnç hissedilmez ise iğne deri altına girmiştir. Ampülün işi bitince tekrar buzdolabı ya da soğuk taşıma kabına konur, masa üstünde bekletilmez. Aşı yerinde oluşan 5–6 mm çapındaki papül 20-30 dakikada kaybolur. Daha önce TB basili ile karşılaşmamış olan kimselerde, aşı yapıldıktan 3–4 hafta sonra, aşı yerinde bir nodül oluşur. Bu nodül kızarır ve 6. haftaya doğru hafif bir şekilde akar, 8. haftada kabuk bağlar ve birkaç hafta sonra kabuk düşerek yerinde bir nedbe (skar) bırakır ve yaşam boyu kaybolmaz. Kabuk, dış tesirlerle zamanından önce düşebilir, bu durumda tekrar kabuk bağlayarak normal sürenin uzamasına neden olabilir. Nedbeleşmeyi çabuklaştırmak için antibiyotikli tozlar ve pomatlar kullanılmaz. Aşıdan sonra kırgınlık, ateş ve benzeri semptomlar görülmez. Aşının deri altına yapılması ya da steril koşullara dikkat edilmemesi sonucu deri altı abseleri oluşabilir (4).

BCG aşısının komplikasyonları:

BCG aşısı yan etkileri az olan bir aşıdır. Aşıdan sonra görülen komplikasyonlar daha çok aşının dozu, aşılama yeri ve derinliği, aşılanan kişinin yaşı ve bağışıklık sisteminin durumuyla ilgilidir. En sık görülen komplikasyonlar, aksiller ve servikal adenopatilerle, lokal apselerdir. Adenopatiler genellikle aşıdan 1-2 ay sonra oluşmaktadır, fakat nadir de olsa 8-12 ay sonra ortaya çıkabilir. Bir tedavi uygulamak gerekmez. Büyük lenfadenopatiler blok olarak cerrahi yolla çıkarılabilir. Fluktuasyon vermeyen (süpüre olmayan) adenopatiler için bir şey yapmak gerekmez. Süpüre olanlar ise iğne ile aspire edilir ve drenaj sağlanır, ya da eksize edilebilir. İzoniyazid verilmesi tedavi süresini kısaltmaz. Aşı yerinde meydana gelen geniş ve deriden yüksek hasır örgüsü görünümündeki anormal skarların (keloid) genetik nedenlerle olduğu düşünülmektedir.

BCG tüberkülin cilt testini bozarak, yeni enfeksiyonu ve böylece koruyucu tedaviye adaylığı gösteren tek pratik aracı sıfırlamaktadır. Yeni enfeksiyon, geleneksel olarak tüberkülin negatifliğinden çeşitli düzeylerde endürasyonlu yanıtı kadar konversiyon ile belirlenir. Bununla birlikte BCG yapılanlardan, %15-90'ının başlangıçta tüberkülin pozitifliği yoktur (25). Aşıdan sonra zaman geçtikçe pozitiflerin yüzdesi azalmakla birlikte, bebekken aşılananlarda veya 5 yaşında aşılananlarda, TCT'ye genç erişkin iken reaksiyon verme oranları sırası ile %8 ile %25'tir (28). Başlangıç TCT'ye cevap vermeyen BCG aşıhıların, sonraki TCT'lerinde ilk teste bağlı önemli reaktiviteyi arttırma

(boosting=hatırlama reaksiyonu) riski taşıdıkları bulunmuştur. Bu durum bireylerin ard arda TCT ile izlenmesini engellemektedir.

Erken aşı reaksiyonu

Aşıdan sonraki bir hafta içinde aşı yerinde akıntı, yara ve şişlik oluşur. Bu, kişinin daha önce TB basili ile enfekte olduğunu (TCT pozitifliğini) gösterir. Bu nedenle üç aylıktan büyük çocuklara BCG aşısı yapmadan önce TCT yapmak gereklidir. Erken aşı reaksiyonuna Koch Fenomeni ya da akselere reaksiyon da denilebilir. Koch Fenomeni, TB basiliyle daha önce enfekte olmuş ve tüberkülin allerji düzeyleri yüksek kişilerin, basille tekrar karşılaştıklarında basilin girdiği yerde 1–3 gün içinde oluşan kuvvetli spesifik reaksiyondur. Akselere (erken) reaksiyon, basille karşılaşmış fakat henüz ante-alerjik devrede olan ya da uzun yıllar önce karşılaştığı için tüberkülin allerjisi zayıflamış olan kimselerde görülür. Böyle bireylere aşı yapıldığında aşı yerinde 3. günden sonra kızarıklık ya da akıntı olabilir. Erken aşı reaksiyonu oluşursa, TCT pozitif gibi davranılır ve TB hastalığı araştırılır. Hastalık yoksa koruyucu tedavi verilir. Kaynak olgu aranır. BCG aşısının nadir de olsa diğer komplikasyonları, aşı yerinde lupus vulgaris, aşı suşuyla sistemik TB infeksiyonu (özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda), aşı suşu ile olan osteomyelit, diffüz lenfadenit, hepatosplenomegali ve genitoüriner lezyonlardır.

Tablo 2.1.7.1. BCG aşısı kontrendikasyonları

- Ateşli hastalığı olanlar
- Kızamık salgını sırasında (Kızamık aşısı yapılmamış olanlar)
- İmmün yetmezliği olan hastalar
- Tüberküloz hastalığı geçirenler
- Deri hastalığı olanlar (egzema vs.)
- Kortizon grubu ilaçlarla tedavi görenler
- Tüberkülin cilt testi pozitif olanlar.

Türkiye’de uygulama

Ülkemizde 1981–1982 yıllarında yapılan prevalans çalışmasının verilerine göre, BCG’nin Türkiye’de bütün yaş gruplarında koruyuculuğu %72,7 bulunmuştur; özellikle

0–6 yaş grubunda %85 olarak hesaplanmıştır (20). T.C.Sağlık Bakanlığı, biri doğumdan 2 ay sonra, diğeri ilkököl birinci sınıfta olmak üzere, çocuklarda iki kez BCG yapılmasını kararlaştırmıştır.

Tablo 2.1.7.2. Altı yaş altı çocuklarda TCT değerlendirilmesi
(Türkiye' de Tüberkülozun Kontrolü için Başvuru Kitabı'ndan alınmıştır)

TCT ölçümü	BCG skarı yok	BCG skarı var
0–5 mm	Aşılır	Aşılır
6–9 mm	1 haftadan sonra TCT tekrarlanır. 10 mm'den az ise aşılır.	Bir şey yapılmaz
10–14 mm	Ailesi birlikte tetkik edilir, hasta bulunmazsa koruyucu tedaviye alınır.*	Bir şey yapılmaz
15 mm ve üstü	Ailesi ile birlikte tetkik edilir, hasta bulunmazsa koruyucu tedaviye alınır.*	Ailesi ile birlikte tetkik edilir, hasta bulunmazsa koruyucu tedaviye alınır.*

*BCG aşısı için TCT 0–6 yaş grubuna yapıldığı için, burada koruyucu tedavi verilen kişiler 6 yaş altındakilerdir

2.2. Sigara

2.2.1. Epidemiyoloji

Tütün, tüm ülkeler için en önemli halk sağlığı problemidir. Ülkemizin de içinde bulunduğu coğrafya, dünya tütün tüketiminde birinci sırayı almaktadır. Türkiye, kişi başına düşen sigara tüketimi yönünden Avrupa'da Yunanistan'dan sonra ikinci sırada yer almakta, gelişmiş ülkelerdeki genel eğilimin tersine sigara içme hızı giderek artmaktadır (49,50)

Dünyada yaşı 15'in üzerinde olan 1,2 milyar kişi (her üç erişkinden birisi) tütün bağımlısı olup bunların %80'i gelişmekte olan ülkelerdedir (51).

Dünya Bankası raporunda her gün dünyada 80.000- 100.000 gencin tütün bağımlısı olduğu bildirilmektedir (53). 1996'da Peto ve ark. mevcut eğilimin devam etmesi durumunda, dünyadaki 2,3 milyar çocuk ve ergenin %30-40'ının, erken erişkinlik döneminde tütün kullanıcısı olacağını saptamıştır (52). Önlem alınmazsa bunların 250 milyonu tütün nedeniyle ölecektir.

Sigaraya başlama yaşı ortalama 16 iken daha az oranda yirmili yaşlara uzanmaktadır. Düşük eğitim düzeyi olanlarda, etnik gruplarda ve psikiyatrik hastalarda sigara kullanma oranı %50 iken, diğerk madde kullanımı da olanlarda bu oran %80'lere

ulaşmaktadır (54). Sigara içenlerin % 70 – 75'i sigarayı tamamıyla bırakmak istemektedir, % 46'sı ise her yıl bırakmayı denerken, %70 içici de her yıl bu amaçla bir hekime başvurmaktadır (54, 55).

Ülkemizde 1988'de yapılan bir araştırmaya göre 15 yaş üzeri nüfus sigara içme prevalansı %43'tür (erkeklerin %63'ü, kadınların %24'ü) (56). Türk Kardiyoloji Derneği tarafından yapılan bir çalışmaya göre ise erişkin erkeklerin %59,4'ü, kadınların %18,9'u sigara içicisidir. 2000 yılındaki taramalarında erkeklerde sigara içme prevalansı %11 azalmışken özellikle genç kadınlarda artış olduğu bildirilmektedir (57, 58). Ülkemizin de içinde bulunduğu Doğu Avrupa bölgesi halen dünyada tütüne bağlı yıllık ölümlerin %25'inden sorumludur ve 2020 yılında bu bölgedeki erişkin erkekler dünyada erken ölüm riski en yüksek grup olarak öngörülmektedir (59).

Günümüzde erişkin sigara içicilerinin %80'inden fazlası 18 yaşından önce sigaraya başlamaktadır (60). Bu yüzden ergenlerin sigaraya başlamasının önlenmesi en önemli sağlık politikalarından birini oluşturmaktadır. ABD'de ergenlerin sigara içme hızı 10 temel sağlık göstergesinden biri kabul edilmektedir (61). Sigaraya bağlı zararların ortaya çıkması ortalama 20 yıl sonra olduğundan, çoğu hastalık 35 yaştan sonra ortaya çıkmaktadır (62). Halbuki sigarayı bıraktıktan 5–20 yıl sonra kronik obstrüktif akciğer hastalığı riski (KOA), 10 yıl sonra ağız, farinks kanseri riski hızla normale düşmekte, 15-20 yıl sonra akciğer kanseri riski ise %50-90 oranında azalmaktadır (61-63). Tütün kullanımının artmasının ardından tütüne bağlı mortalitenin artması 30–40 yılı almaktadır.

Sigara hem içene hem de topluma çok pahalıya mal olmaktadır. Dünya bankası verilerine göre her yıl tütünün yol açtığı ekonomik zarar 200 milyar dolardır. ABD'de 1993'te sigaraya bağlanabilen tıbbi giderler 50 milyar dolar olarak hesaplanmıştır. İşgücü ve üretim kaybı da eklendiğinde kayıp 97 milyar dolar veya kişi başına 373 dolardır. Bu maliyetlerin sigara içenler tarafından vergi şeklinde karşılanabilmesi için her paketin 4 dolar olması gerektiği hesaplanmıştır. 1998 yılında, tıbbi giderlerin maliyeti 75,5 milyara yükselmiş, her sigara içicisinin toplamda (yol açtığı hastalıklar, iş gücü kaybı vb.) 3.391 dolara mal olduğu ve bunun da ABD'de sağlık giderlerinin %8'ini oluşturduğu belirlenmiştir (64). Ekonomik kayıpların günümüzde, sadece ABD'de 157 milyar dolara ulaştığı bildirilmektedir (64). Bunun 75 milyar doları direkt kişisel sağlık harcamaları, 82 milyar doları mortaliteye bağlı iş gücü kaybıdır (64).

İngiltere'de sigara içmeye bağlı hastalıklar ulusal sağlık hizmetlerine her yıl yaklaşık 1,5 milyar sterline mal olmaktadır (65). Tütünün ülkemize verdiği zararın ise

8–10 milyar dolar olduğu hesaplanmaktadır. 2030 yılında sigara içenlerin beşte dördünü geliştirmekte olan ülkelerdeki insanlar oluşturacaktır ve tütün kullanımına bağlı hastalıkların yol açtığı ekonomik maliyetler, büyük olasılıkla bu ülkelerin sağlık hizmetlerine çok büyük yükler getirecektir (66, 67).

2.2.2. Sigaranın Sağlık Üzerine Etkileri

Sigara dumanı içinde bazıları farmakolojik olarak aktif, antijenik, sitotoksik, mutajenik ve karsinojenik olan 4.000'den fazla toksik madde bulunur. Ana akım dumanının %92-95'i gaz fazındadır ve 1 mL'de 0.3–3.3 milyar partikül içerir. Ortalama partikül çapı 0.2–0.5 mm. dir ve solunabilir düzeydedir (68).

Sigara dumanında (ana akım ve çevresel sigara dumanı) toksik veya karsinojenik olduğu bilinen en az 250 kimyasal madde bulunmaktadır. (71, 72). Dilüe olmamış yan duman, ana akım dumana göre, volatil Nnitrosaminler ve aromatik aminler gibi toksik ve karsinojenik maddelerden daha zengindir (73). Tablo 2.2.2.1'de ana akım ve yan dumandaki toksik ve karsinojenik madde örnekleri verilmektedir.

Tablo 2.2.2.1. Sigara dumanındaki bazı maddeler

Kaynak: NIOSH [1991]

Bileşik	Toksosite	Yan dumandaki miktar (sigara başına)	Yan/ana duman oranı
Gaz fazı:			
Carbon monoxide	T	26.8-61 mg	2.5-14.9
Carbonyl sulfide	T	2-3 mg	0.03-0.13
Benzene	C	400-500 µg	8-10
Formaldehyde	C	1.500µg	50
3-Vinylpyridine	SC	300-450 µg	24-34
Hydrogen cyanide	T	14-110 µg	0.06-0.4
Hydrazine	C	90ng	3
Nitrogen oxidler	T	500-2.000 µg	3.7-12.8
N-nitrosodimethylamine	C	200-1.040 ng	20-130
N-nitrosopyrrolidine	C	30-390 ng	6-120
Partikül fazı:			
Tar (Katran)	C	14-30 mg	1.1-15.7
Nikotin	T	2.1-46 mg	1.3-21
Fenol	TP	70-250 µg	1.3-3.0
Catekol	CoC	58-290 µg	0.67-12.8
o-Toluidine	C	3 µg	18.7
2-Naftilamine	C	70 ng	39
4- Aminobiphenyl	C	140 ng	31
Benz(a)anthracene	C	40-200 ng	2-4
Benzo(a)pyrene	C	40-70 ng	2.5-20
Quinoline	C	15-20 µg	8-11
N'nitrosonomicotine	C	0.15-1.7 µg	0.5-5.0
NNK	C	0.2-1.4 µg	1.0-22
N-nitrosodiethanolamine	C	43 ng	1.2
Cadmium	C	0.72 µg	7.2
Nickel	C	0.2-2.55 µg	13-30
Polonium-210	C	0.5-1.6 pCi	1.06-3.7

Kısaltmalar: C (carcinogenic); CoC (co carcinogenic); SC (suspected carcinogen); T (toxic); TP (tumor promoter); NNK (4-methylnitrosamino-3-pyridyl-1-butanone)

Sigara akciğer kanseri, KOAH ve koroner arter hastalığı gibi mortalitesi yüksek hastalıklara ve bunların dışında birçok sağlık sorununa yol açar. Sigara içenler, mortalite etkileri dışında aynı zamanda içmeyenlere göre daha fazla hastalanırlar. Ergenlik çağında sigara içmeye başlayan ve uzun süredir düzenli olarak sigara içen kişilerin yarısı sigaradan ölmekte ve bunların yarısı orta yaşlarda ölmektedir. Bu kişilerin beklenen yaşam süreleri içmeyenlerle karşılaştırıldığında 20–25 yıl daha kısadır (69). 1990 yılında tüm dünyada hastalıklara bağlı ölüm oranı %2,6 iken, 2020 yılında sadece tütüne bağlı hastalıklardan oluşacak ölüm yükü %9 olarak tahmin edilmektedir (70).

Sigara direkt ölümlerle sonlanmayan yaklaşık 50 kadar kronik hastalıkla ilişkilidir (74). (Tablo 2.2.2.2). Sigara akciğer kanseri, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), periferik ateroskleroz, kalp-damar ve beyin-damar hastalıklarının ana nedenidir ve 20 civarında mortalitesi yüksek hastalıkla ilişkilidir (Tablo 2.2.2.3). Yapılan bazı çalışmalarda kadınların sigaradan zarar görme olasılıklarının daha fazla olduğu gösterilmiştir (74). Sigara içimi tüm kronik akciğer hastalıklarının %80'inden, kalp hastalığı ve kansere bağlı ölümlerin de üçte birinden sorumlu bulunmuştur (75).

Tablo 2.2.2.2. Sigara içenlerde oluşabilecek ve/veya kötüleşebilecek hastalıklar

Sigara içenlerde riski artmış hastalıklar	
Akut ülserli dişeti hastalığı	Kas zedelenmesi
Kalp spazmı (20 kez artan risk)	Boyun ağrısı
Sırt ağrısı	Nistagmus (anormal göz hareketleri)
Bacak ve kol damarları tıkanması (Burger hastalığı)	Göz içi mantar hastalıkları
Oniki parmak barsağı ülseri	Osteoporoz (Kemik erimesi) iki cinstede Osteoartrit (eklem zedelenmesi)
Katarakt	Ereksiyon bozukluğu
Kalın barsak polipleri	Periferik damar hastalığı
Crohn hastalığı	Pnömoni
Depresyon	Sedef hastalığı (2 kat artan risk)
Şeker hastalığı (Tip 2)	Cilt kırışıklığı (2 kat artan risk)
İşitme kaybı	Mide ülseri
Grip	Romatizma (ağır içicilerde)
İmpotans (2 kat artan risk)	Tendon zedelenmesi
Görme siniri hastalığı (16 kez artan risk)	Tütün körlüğü
Eklem bağ zedelenmesi	Diş dökülmesi
Maküler dejenerasyon (görme noktası zedelenmesi- 2 kat artan risk)	Tüberküloz
Sigara içicilerde işlev bozuklukları	
Ejakülasyon (hacim azalması)	Sperm sayısı azalması
Doğurganlık azalması (%30)	Sperm hareketi azalması
Bağışıklık sistemi bozulması	Spermin yumurta dölleme yeteneğinin azalması
Erken menopoz (ortalama 1.74 yıl önce)	Sperm şekil bozuklukları
Sigara içicilerde bulguları daha ağır olan hastalıklar	
Astım	Hipertiroidi (Grave's hastalığı)
Kronik nezle	Multipl skleroz
Şeker hastalığı, görme bozukluğu	Görme siniri iltihabı
Sigara içicilerde daha ağır ve inatçı olan hastalıklar	
Nezle	Pnömoni
Crohn hastalığı	Tüberküloz
Grip	

Tablo 2.2.2.3. Sigaraya bağlı ölümcül hastalıklar

Kanserler	Kalp ve dolaşım	Diğerleri
Akciğer	Koroner kalp hastalığı	KOAH
Ağız ve larinks	Aort anevrizması	Pnömoni
Ösefagus	Kalp kası dejenerasyonu	Mide ve duodenal ülser
Mesane	Ateroskleroz	Tüberküloz
Böbrek	Serebrovasküler hastalık	
Mide		
Pankreas		
Primeri bilinmeyen tümör		
Lösemi		
Meme		

Akciğer Üzerine Etkileri

Sigara alt solunum yollarının hemen her yerinde patofizyolojik değişikliklere yol açmaktadır. Bunlar peribronşiyal inflamasyon ve fibrozis, epitel yapı ve fonksiyonunda değişiklikler, vasküler intimal kalınlaşma ve alveoler harabiyettir. Fonksiyonel bozukluklar inhale edilen maddelerin klirensinde bozulma, patojen adherensinde artış, anormal vasküler ve epitelyal permeabilite artışıdır (76, 77).

Sigara içenlerde birçok solunum fonksiyon bozukluğu değiştiiği saptanmıştır. Genel olarak sigara içenlerin FEV₁ değerleri daha düşük, yıllık FEV₁ azalma hızı daha fazladır (62). Bu her iki etki de doz-yanıt ilişkisi gösterir ve kadında erkeğe göre daha dramatiktir. Bu bulguların orta yaşlı bir bireyde gösterilmesi ciddi KOAH riskinin en önemli göstergelerinden birisi olarak kabul edilmektedir.

Solunumsal yakınmalar sigara içicilerinde belirgin şekilde artmıştır. Kronik öksürük, balgam, hırıltı ve dispne arasında doz-yanıt ilişkisi vardır. Hava yolu epitelinde siliyer kayıp, müköz bez hipertrofisi, goblet hücre sayısında artış ve permeabilite artışı bu semptomlardan sorumlu olan değişikliklerdir (62).

Sigara içimi KOAH için esas risk faktörüdür. KOAH ve sigara arasında doğrudan doz-yanıt ilişkisi vardır (78). Proteolitik ve anti-proteolitik dengesizliğe, bronş aşırı

duyarlılığına yol açtığı ve inflamatuvar etkilere yol açtığı gösterilmiştir (62). Sigara içenlerin %10-15'inde klinik olarak belirgin hava akım kısıtlanması ortaya çıkar. Toz ve duman maruziyeti ve çocuklukta geçirilen solunumsal infeksiyonlar da risk faktörü olabilir. Sigara ve akciğer hastalıkları Tablo 2.2.2.4'te özetlenmiştir.

Tablo 2.2.2.4. Sigara ile ilişkili akciğer hastalıkları

Hastalık insidansı veya ciddiyeti artan hastalıklar

- Kanser
- KOAH
- Astım
- Bakteriyel pnömoni
- Tüberküloz
- Varisella pnömonisi
- Pulmoner hemoraji
- Pulmoner metastatik hastalık
- Spontan pnömotoraks
- Eozinofilik granuloma (Langerhans hücreli histiyositoz)
- Respiratuvar bronşiyolitisi- ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (RB-ILD)
- Deskuamatif interstisyel pnömoni
- İdiopatik pulmoner fibrozis
- Asbestozis
- Romatoid artrit-ilişkili interstisyel akciğer hastalığı

Hastalık insidansı veya şiddeti azalan hastalıklar

- Sarkoidoz
 - Hipersensitivite pnömonisi
-

Sigara ve Tüberküloz

Sigara içimi, tüberküloz infeksiyonu ve aktif tüberküloz gelişimi için risk faktörüdür. ABD'de mahkumlarda yapılan bir çalışmada hapis süresince tüberkülin konversiyonu sigara içenlerde 1.78 kat daha fazla bulunmuştur (79). Ev içi temaslı çocuklarda pasif sigara maruziyetinin aktif hastalık riskini 5.39 kat arttırdığı gösterilmiştir (80). Pasif sigara maruziyeti ile aktif hastalık riski özellikle küçük çocuklarda doz-yanıt ilişkisi gösterir. Ev içi temaslı aktif sigara içen gençler ve genç erişkinlerin aktif TB hastalığı riski fazla bulunmuştur (81). Özellikle 20 yıldan fazla süredir sigara içenlerde riskin daha fazla olduğu bir çalışmada gösterilmiştir (82). Sigara Hindistan'da tüberkülozdan ölümleri ikiye katlamaktadır (83).

Bebek ve Çocuk Sağlığı Üzerine Etkileri

Doğumdan sonra anneleri sigara içen, anne sütü ile nikotin alan ya da sigara dumanına maruz kalan bebeklerin idrar kotinin düzeyleri aktif içicilerle aynı düzeyde bulunmuştur (84).

Gebeliği sırasında sigara içen annelerin bebekleri ortalama 200–250 gr daha hafiftir ve daha erken doğma olasılıkları daha yüksektir. Sigara, ani bebek ölüm sendromunun bilinen önlenbilir nedenlerindedir. Ayrıca, ölü doğum, doğum sonrası ölüm riski de sigara içen anne bebeklerinde daha yüksek gözlenmiştir. Yine sigara içen annelerin bebeklerini yeterince emziremedikleri saptanmaktadır. Emziren anne sigara içtiğinde sütle bebeğine nikotin geçirmektedir (85).

Gebelik sırasında sigara içimi doğmamış çocukta birçok ağır sağlık sorununa yol açabilir. Gebelik sırasındaki sigara içimi erken doğumların %14'ünden ve tüm bebek ölümlerinin %10'undan sorumludur. Bazı çalışmalarda annenin sigara içmesinin, bebek ve küçük çocuklarda astım gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (85).

Sigara dumanına maruz kalma ve astım, 0–5 yaşları arasında 4331 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada incelenmiş, anneleri en az yarım paket sigara içen çocuklarda toplam 2,1 kat fazla astım görülme riskinin olduğu; ilk yaşta ise bu riskin 2,6 kat artmış olduğu gösterilmiştir. Sigara ve atopi ilişkisi de gösterilmiştir. Anneleri sigara içen çocuklarda cilt testlerinde allerji daha sık saptanmış; ebeveynleri sigara içen erkek çocukların kan IgE ve eozinofil düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (77). Çocukluktaki pasif sigaranın erişkin astımı için risk olduğu da gösterilmiştir (86). Fakat sigaranın atopi ve allerjik hastalıkların gelişmesinde bir risk faktörü olmadığına, hatta bu atopik hastalıklardan koruduğuna yönelik çalışmalar da mevcuttur.

Gebelik sırasında sigara içimi doğmamış çocuğa önemli oranda sağlık riskleri getirir. Birçok çalışmada gebeliği sırasında sigara içen annelerin bebeklerinin içmeyenlerinkine göre ortalama 200 gr daha hafif ve 1 cm daha kısa olduğu saptanmıştır. Sigaraya bağlı intrauterin büyüme geriliği önemli bir sağlık sorunudur; birçok nedene bağlı perinatal mortalite artışına yol açar (62).

Tütün dumanındaki mutajenik ve karsinojenik maddelerden birçoğu aktif içicilerin kanında bulunur ve plasentadan fetal dolaşıma rahatlıkla geçerler. Ancak tütün dumanında bulunan binlerce maddenin hangisinin hangi miktarda plasentayı geçtiği ve hangi spesifik bileşiklerin gelişmekte olan fetusa zarar verdiği büyük oranda bilinmemektedir. Bununla birlikte prenatal sigaraya maruz kalan infantlarda birçok majör doğumsal defektin ortaya çıktığı bilinmektedir (62).

Son çalışmalar gebelikteki maternal sigaranın rezidüel gelişimsel sonuçları olduğunu da göstermiştir. Akciğer fonksiyonunda bozulma, erken infant döneminde hırıltılı solunum, çocuklukta somatik (boy) büyüme geriliği, standardize testlerde zekada ve davranışlarda küçük defisitler in-utero duman maruziyeti ile ilişkilidir (62).

Pasif Sigara Maruziyeti

Sigara çevreyi kirleten, insan sağlığını etkileyen toksik maddeler içeren zararlı bir alışkanlıktır. Ne yazık ki ülkemizde sigara içme sıklığı ve çocukların sigara ile temas etme oranları oldukça yüksektir. Aktif sigara içimine bağlı birçok zararlı etkinin pasif sigara maruziyetine bağlı olarak da ortaya çıkabileceği artık bilinmektedir. İlk kez 1981'de Japon bir araştırmacı 91.000 ev hanımında yaptığı çalışma ile kocası sigara içenlerde akciğer kanseri riskinin fazla olduğunu göstermiş ve bu birçok çalışma ile doğrulanmıştır (87). Başkasının dumanına maruziyet (pasif sigara, çevresel sigara dumanı- ÇSD) içmeyen insanlarda ölüm ve hastalıklara yol açmaktadır (Tablo 2.2.2.5) (88). Dünya genelinde her yıl 600.000 masum insan başkasının dumanından ölmektedir. En önemli zararları çocuk ve gebelerdir (87). Ülkemizde her yıl 8.750 kişinin başkasının dumanından öldüğü bilinmektedir.

Tablo 2.2.2.5. Pasif sigaranın yaptığı hastalıklar

Erişkinlerde

- Koroner arter hastalığı
- Akciğer kanseri
- Nazal sinüs kanseri
- Non-malign akciğer hastalıkları

Çocuklarda

- Ani bebek ölümü sendromu
- Fetal büyüme geriliği (düşük doğum ağırlığı)
- Bronşit, pnömoni, diğer ASYE
- Otitis media

Olasılıkla yaptığı hastalıklar

Erişkinlerde:

- İnmeler
- Meme kanseri
- Servikal kanser
- Düşükler

Çocuklarda:

- Davranış ve biliş üzerinde olumsuz etki
 - Astım oluşumu
 - Kistik fibrozis alevlenmeleri
-

ÇSD, başlıca yan dumandan ve daha az oranda ana dumandan oluşur. Yan duman yanan sigaranın yanan uç kısmından çıkan dumandır; ana duman sigara içme sırasında ortaya çıkan ve direkt inhale edilen dumandır. Aslında bilinen 4000'den fazla madde ve bilinen 50 karsinojen madde yan dumanda ana dumandan daha fazla miktarda bulunur (89).

1992'de ABD'de çevresel koruma ajansı (EPA) ÇSD'yi Sınıf A (bilinen insan) karsinojen olarak tanımlayan bir rapor yayımlamıştır. Bu rapora göre ABD'de her yıl 3.000 yeni akciğer kanseri, içmeyen kişilerde pasif sigara maruziyetine bağlıdır (89). İstemsiz sigara dumanı maruziyeti ile koroner arter hastalığı riski arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma, içicilerle aynı evde yaşayan içmeyenlerin riskinin %20–50 daha fazla olduğunu göstermiştir. Dahası birçok çalışmada maruziyet dozu-yanıt ilişkisi de gösterilmiştir. Amerikan Kalp Birliği 1,2 kat daha az bir risk bile olsa çevresel sigara maruziyetine bağlı olarak yılda 30.000–40.000 fazladan kalp hastasının ortaya çıktığını bildirmiştir (90).

Ev içinde ÇSD'ye maruz kalan çocuklarla ilgili çalışmalar solunumsal hastalık riskinin belirgin derecede arttığını göstermiştir. Maternal sigaraya maruz kalan infantlarda yaşamın ilk 2 yılında pnömoni, bronşiyolit ve bronşit gibi solunumsal hastalıklar daha fazladır. Babanın sigara içimi ve ev içindeki toplam içici sayısı da riski artırmaktadır. ÇSD, ABD'de her yıl, 18 ay ve daha küçük bebeklerde 150.000–300.000 fazladan alt solunum yolu hastalığına yol açmaktadır (89). Öksürük, balgam ve hırıltı anne-babaları sigara içen çocuklarda daha sıktır. ÇSD mukozada inflamasyon ve havayolu aşırı duyarlılığının artması sonucu astım gelişimi ve astım semptomlarının artışından sorumludur. Pasif sigara ile çocukluk astımı arasında ilişki çalışmalarla gösterilmiştir (62). İngiltere'de her yıl 17.000 çocuğun ÇSD nedeniyle hastanelere yatırıldığı bildirilmektedir (65).

2.2.3. Sigaranın Hücresel Etkileri

Sigara önlenabilir mortalite ve morbitide nedenlerinden biridir. İçerdiği 4000'den fazla kimyasal madde ile insan hayatını tehdit eden sigaranın, hücre üzerinde farmakolojik, mutajenik, kanserojenik, toksik ve inflamatuvar etkileri vardır. Zararlarına rağmen sigara içmek, toplum tarafından halen kabul edilebilir bir davranış olarak görülmektedir. Ancak, sigara içmek bir hastalıktır. Sigaranın bağımlılık yapıcı etkisinin yanı sıra insan vücudunda bir çok sistem üzerine hücresel etkileri mevcuttur. Bu etkilerin sonuçları kliniğe ciddi sağlık problemleri olarak yansımaktadır. Sigaraya bağlı hastalıkların patogenezi anlamada, sigaranın hücresel boyuttaki zararlarını kavramak ilk aşama olmalıdır (91).

Pulmoner Sistemdeki Hücresel Etkileri

Sigara ile akciğer hastalıkları arasındaki bağlantı ilk kez 1870 yılında telafuz edilmişse de, bilimsel anlamda ilk yayın, 1964 yılında Amerikan Cerrahlar Birliği tarafından sunulan ve sigara amfizem arasındaki ilişkiden bahseden rapordur (92). Yine Amerikan Cerrahlar Birliği, 1984 yılında ilk defa sigaranın KOAH için majör risk faktörü olduğunu bildirmiştir (93). Sigaranın içerdiği partiküllerin bölgesel depolanması, akciğer hastalıklarının gelişiminde ilk basamağı oluşturur. Partiküllerin çökme hızı, onların büyüklüğüne, kişinin akciğer yapı-fonksiyonuna ve nefesin akım hızına bağlıdır. Etkilediği bölgeleri santral, periferik ve alveolo-kapiller alan olarak ayırabiliriz. Santral hava yollarında en belirgin olarak gözlenen etkisi, akciğer savunma sisteminde önemli bir yeri olan siliaların sayısı ve fonksiyonlarında azalma yapmasıdır. Sigaranın içindeki karbonmonoksit, nitrik oksit ve sülfüroksit gazları silia üzerinde direkt toksik etki göstermektedir (94). Silia fonksiyonunun bozulması ve mukus salgısının artışı, bakteriyel aderens artışına yol açar (95). Özellikle amfizem gelişiminde sigaranın içerdiği serbest radikaller ve peroksidaz, solunum yollarında hücresel düzeyde görülen pek çok değişiklikten sorumlu tutulmaktadır. Serbest radikaller ve peroksidaz ayrıca, nötrofil elastazın salınımını artırmak suretiyle goblet hücre hiperplazisine, epitel hasarına, IL-8 artışına ve mukus hipersekresyonuna neden olmaktadır (96). Sigara bırakıldıktan sonra aşırı mukus hipersekresyonu olan hastalarda mukus üretimi normale dönmektedir. Akciğer hastalıklarının oluşumunda sigaranın diğer bir etkisi oksidan ve antioksidan sistem üzerinedir. Sigaranın oksidan etkisi belirgin olarak hücre zarının lipid komponentindedir. Sigara ile aktive olan alveolar makrofajlar fibroblastlar üzerinde toksik etki göstermekte, elastin ve kollagen yapımı bundan zarar görmektedir. Fibrozis, alveol komşuluğunda küçük arter destrüksiyonuna ve sonuçta parankim hasarına yol açmaktadır (97). Oksidan stres ve proteazlara bağlı hasar ile kalıcı havayolu hastalıkları gelişmektedir. Sigara içenlerdeki pulmoner hasar, biraz önce sözü edilen hücrelerin sayı ve aktiviteleri ile korelasyon gösterir. Solunum epitel hasarı, sigaranın içerdiği toksik metabolitlerin oluşturduğu DNA hasarının yanı sıra epitele destek veren diğer dokularda meydana getirdiği değişikliklerin sonucudur. Bu etki skuamöz metaplazi ile başlamakta ve sigara içilmeye devam edildiğinde karsinoma insitu ile sonuçlanmaktadır (98).

Tablo 2.2.3.1. Sigaranın solunum yollarında yaptığı değişiklikler

Santral Hava Yolları	Periferik Hava Yolları	Alveol ve kapiller
-Silia kaybı -Mukus bez hiperplazisi -Goblet hücre azalması -Solunum epitelinde histolojik değişiklikler	-İnflamasyon ve atrofi -Goblet hücre metaplazisi -Skvamöz metaplazi -Mukus tıkaçları -Düz kas hipertrofisi -Peribronşiyal fibrozis	-Peribronşiyal alveolar kayıp -Küçük arter sayısında azalma

Sigaranın İmmün Sistem Üzerine Etkileri

Sigaranın üst ve alt solunum yolu infeksiyonları başta olmak üzere birçok infeksiyona zemin hazırlaması, immün sistem üzerinde ciddi bir etkisi olduğunu akla getirmektedir. Bunun yanı sıra başta akciğer kanseri olmak üzere diğer organ kanserlerinin, allerjik hastalıkların ve aterosklerozun gelişiminde sigaranın hücre ve humoral immün sistem üzerinde yaptığı değişiklikler önemli rol oynamaktadır. Sigaranın metabolitleri oksidatif stres oluşturmakta ve immün sistem aktive olmaktadır. Sigaranın içindeki flavinoidlerin pirolizi ile ortaya çıkan hidrokinon (HQ)3 ve katekol, IL-2'nin uyardığı T hücre artışını inhibe etmektedir. Yine sigara içen insanların bronkoalveolar lavajlarında (BAL), HQ3 ve katekolün T hücrelerin mitojenlere verdiği cevabı azalttığı gösterilmiştir (99). Mc Cue ve ark. nın yaptıkları çalışmada, sigaradaki tarın reduktazı inhibe ederek lenfosit proliferasyonunu azalttığı rapor edilmiştir (100).

Tollerud ve ark. nın beyazlarda yaptıkları bir çalışmada, sigara içenlerde anlamlı olarak CD4+ hücrelerinin oranının yüksek, CD4/CD8 oranının biraz yüksek olduğunu ve CD16+ NK hücre oranının anlamlı olarak düşük olduğunu bulmuşlardır. Bir diğer çalışmalarında ise beyazlardan farklı olarak siyah sigara bağımlılarında CD4+ hücre oranları, içmeyenlerden anlamlı düzeyde düşükken ve CD4/CD8 oranı veya CD16+ NK hücre oranlarında içenler ve içmeyenler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Hem siyahlarda hem de beyazlarda doz-yanıt ilişkisini, günlük içilen sigara sayısına bağlı olarak CD4+ hücre düzeyinde belirgin olarak bulmuşlardır. Beyazlarda içilen her 10 sigaraya karşılık CD4+ hücre sayısı %1,2 artarken siyahlarda %2 azaldığını, her iki ırkta da

sigaranın CD4+ hücreleri üzerindeki etkisinin, sigarayı bıraktıktan sonra 2–5 yıl içinde gerilediğini bildirmişlerdir (101).

On yıldan daha fazla sigara içmiş erkek bireylerde, periferik kanda serum immünglobulin, lizozim ve CD16+ doğal öldürücü hücre sayısında düşüklük saptanmıştır. IL–16, CD8+ T hücrelerinden salgılanır ve bulunduğu bölgeye lenfosit göçünü artırır (102, 103). Laan ve ark. ise yaptıkları çalışmada, sigara içen kişilerde BAL’da IL–16 düzeyini yüksek bulmuşlardır (104). Moszczyński ve ark., sigara dumanının immün sistem üzerindeki baskılayıcı etkisine bağlı olarak immünglobulinlerin ve lizozimin serum konsantrasyonlarında düşme, özellikle 10 yıldan fazla sigara içenlerde, (CD16+) NK hücre sayısında düşme ve (CD8+) T sitotoksik lenfosit sayısında artma, buna bağlı olarak da CD4/CD8 oranında düşme saptamıştır (105).

Sigara dumanının lenfositler üzerine etkisini araştıran birçok çalışmada, tüm lenfosit popülasyonlarında artmaya eşlik eden bir lökositozdan bahsedilmektedir. Sigara kullanımının in vitro lenfosit fonksiyonlarına etkisi tartışmalıdır. Bazı yazarlar lenfositlerin T hücre mitojenlerine proliferatif yanıtında önemli düşüşler bildirirken bazı yazarlar da sigara içenler ve içmeyenler arasında bu yanıt açısından önemli bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca bu değişikliklerin etnik yapıdan etkilendiği de bildirilmiştir. Ayrıca sigara kullanımının IgE dışında diğer immünglobulin tiplerinin serum düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. Fakat sigaranın immünglobulin düzeylerine etkisi olmadığını savunan yayınlar da vardır (106). Özellikle T hücre alt kümelerinde farklılaşmalar birçok yazar tarafından belirtilmiştir. Birkaç çalışmada B lenfositlerin değil, sadece T lenfositlerinin dolaşımdaki sayısında ve fonksiyonel alt kümelerinde farklılaşma olduğu gösterilmiştir (107).

Sigaranın, özellikle nikotinin Th₁/Th₂ oranına etki ettiği ve Th1 yanıtı inhibe ederek (hücrel immün yanıtı baskılayarak) infeksiyonlara duyarlılığı arttırdığı gösterilmiştir (106).

Sigara içen kişilerde bronş assosiyel lenfoid dokunun (BALT) sigaradaki antijenik yapıdaki moleküllere karşı geliştiği ve sigara içmeyenlerde bu dokunun oluşmadığı belirtilmektedir (108). Aşırı sigara içicilerde, mukozal yüzeylerde ve BAL’da Ig A seviyesi düşük bulunmuştur (99). Bu kişilerde epitelyal baş ve boyun tümörlerinin görülme sıklığının arttığı da bilinmektedir. Diğer yandan sigaranın, mukus kalitesinde ve içeriğinde meydana getirdiği değişiklikler nedeniyle kronik zeminde, mikroorganizmaların özellikle solunum epiteline bakteriyel adherensinde artışa neden olduğu bilinmektedir. Langerhans hücreleri deri ve oral mukozada yoğunlukta olup hücrel immünitede oldukça önemli

hücrelerdir. Sigara içenlerde, oral kavite, servikal mukoza ve deride Langerhans hücrelerinde azalma saptanmıştır (109,110). Hücresel immüitenin önemli hücrelerinden biri olan alveolar makrofajların yapı ve fonksiyonları sigaradan negatif olarak etkilenir. Sigara içen kişilerin alveolar makrofajlarında, morfolojik değişikliğin bir belirtisi olan inklüzyon cisimcikleri gelişir. Alveolar makrofajların öldürme ve fagositik fonksiyonları sigaradan olumsuz olarak etkilenir (111). Lizozim, mikroorganizmalara verilecek nonspesifik immün cevapta önemli bir enzimdir. Fagositik hücrelerin yapımını kompleman sisteminin ve properdinin aktivasyonunu sağlayan lizozim, uzun süre sigara içen erkeklerde düşük bulunmuştur. Tablo 2.2.3.2’de sigaranın immün sistem üzerine olan etkileri görülmektedir.

Tablo 2.2.3.2. Sigaranın immün sistem etkileri

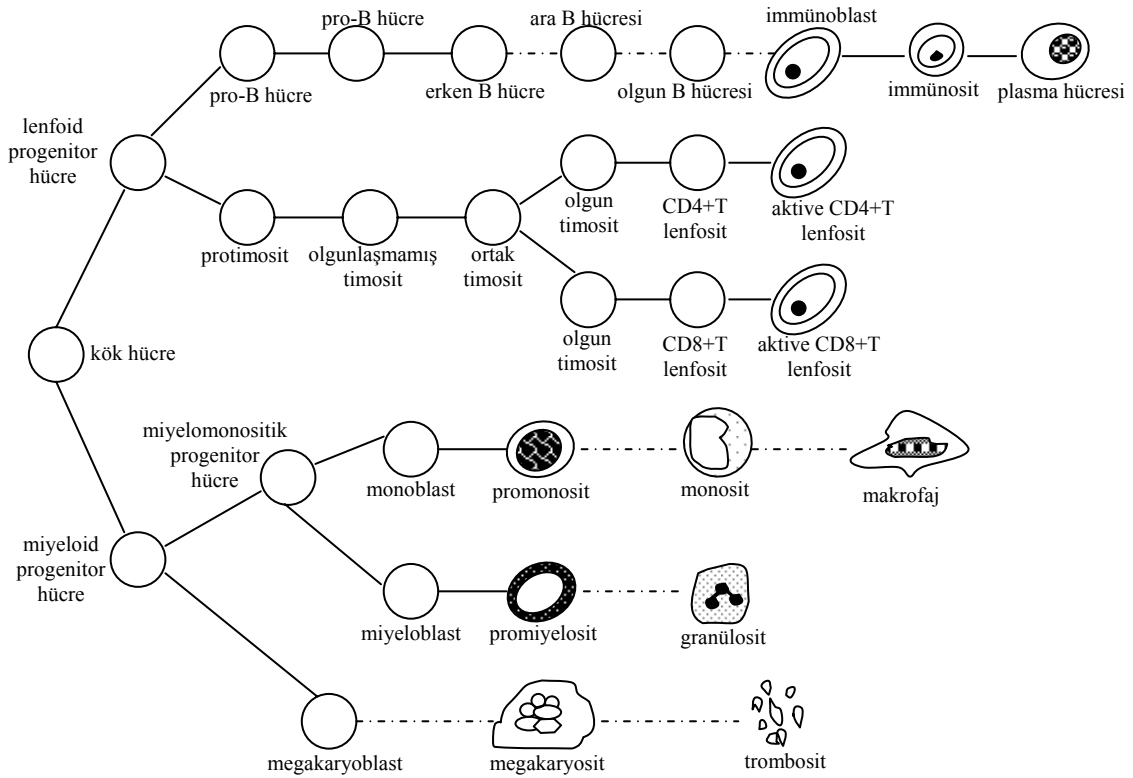
Azalma	Artış
CD4 + T hücre sayısı ve cevabı	CD8 + T sayısı
Doğal öldürücü Hücre sayısı	IL–8 seviyesi
Alveolar makrofaj fonksiyonları	IL–16 düzeyi
Makrofajların IL–1 salınımı	LTB4 düzeyi
IgG ve Ig A seviyesi	Nötrofil elastaz düzeyi
Langerhans hücre sayısı	Nötrofil katepsin seviyesi
Nötrofil fonksiyonu	Alveolar makrofaj sayısı
Serum lizozim düzeyi	IgE düzeyi

Kısaltmalar: Immünoglobülin (Ig), İnterlökin (IL), lökotrien (LT), Cluster of Differentiation (CD), Natural Killer (NK)

2.3. İmmün sistem

Kemik iliğinde kan hücrelerinin gelişimi pluripotent kök hücrelerinden (stem cells) başlar. Pluripotent kök hücrelerinden belli bir serideki hücreleri oluşturmaya atanmış daha spesifik unipotent kök hücreler gelişirler. Bu kök hücreler in vitro ve in vivo koloni oluşturma yeteneğine sahiptir (colony forming unit; CFU). Hem monositler hem de granüositler ortak kaynak hücreden çoğalmaktadır. Kan oluşumundaki bütünlüğün ve doğruluğun sürdürülmesi hematopoetik hücre farklılaşması süresince hücre siklusunun sıkı

biçimde kontrolunu gerektirir. Cyclin bağımlı kinazlar hücre proliferasyonunun ve CD34 hematopoetik kök hücrelerinden eritroid, myeloid ve megakaryosit serilerinin gelişimini regüle etmede önemli rol oynarlar. Böylece unipotent kök hücre (CFU-GM), çeşitli hücrelerden salınan glikoprotein yapısındaki granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) ile T lenfositlerden salınarak CSF gibi etki yapan IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-7 gibi hematopoetik etkili çeşitli faktörlerin etkisi altında bir dizi çoğalma ve farklılaşmaya uğrar (112). Kan hücrelerinin gelişimi şekil 2.3.1’de şematize edilmiştir.



Şekil 2.3.1. Kan hücrelerinin gelişimi

Organizmanın kendisine yabancı olanı ayırdedebilme ve reaksiyon verebilme özelliği nedeniyle, antijenlerle karşılaştığında birçok biyolojik olay meydana gelmektedir. İmmün olaylarda rol alan ve immün yanıtı oluşturan organ, doku ve hücrelere immün sistem denilmektedir. İmmünolojik olaylar daha çok hücre düzeyindedir ve temel görev lenfosit hücrelerindedir. İmmün sistem yapısı üç grup altında incelenir (lenfoid organlar, hücresel yapı, humoral yapı). İmmün yanıtta rol alan lenfoid organlardan santral olanlar kemik iliği, timus; periferik olanlar ise dalak, lenf düğümü, tonsiller ve diğer lenfatik dokulardır. Santral organlar yeni lenfositlerin antijene bağımlı olmaksızın otonom olarak

yapıldıkları ve immün tepki oluşturma yeteneği kazandıkları yerlerdir. Periferik lenfoid organlar ise (lenf düğümü, dalak, mukozalarla ilgili lenfoid doku) lenfositlerin proliferasyon oldukları ve antijenik uyarılara tepki gösterdikleri yerlerdir. İmmün sistemin hücre yapısını oluşturanlar; fagositler (nötrofiller, monosit ve makrofajlar), bazofiller ve mast hücreleri, eozinofiller, dentritik hücreler, foliküler dendritik hücreler, lenfositler, NK hücreleri ve major histokompatibilite kompleksidir. Esas hücre lenfositler olup B ve T-lenfosit olmak üzere iki çeşittir. B-lenfositler antijene karşı özgül antikor sentezi ile sonuçlanan humoral immün yanıtta sorumludur. T-lenfositler ise antijene karşı duyarlı T lenfositler haline gelerek hücre immün cevabı oluştururlar. Makrofajlar organizmaya giren yabancı maddeyi ilk yakalayan hücrelerdir. Makrofajlar ya fagositoz yaparak maddeyi lizise uğrattırılar yada özel bir hazırlıktan sonra antijeni lenfositlere sunarak özgül bir immün yanıtı başlatırlar. İmmünitenin humoral yapısını oluşturanlar ise; immünoglobülinler, kompleman sistemi, sitokinler ve araziidonik asit türevleridir (112).

2.3.1. İmmün yanıtta rol alan hücreler

I- Makrofajlar

II- Lenfositler: B-lenfosit Plazma Hücresi

T-lenfosit Th = T helper lenfosit (Yardımcı / Uyarıcı)

Ts = T cytotoxic/supressor lenfosit (Sitotoksik / Baskılayıcı)

III- NK = Natural Killer = Doğal Öldürücü Hücreler

IV- Diğer Hücreler

- Nötrofiller

- Eozinofiller

- Bazofiller ve Mast Hücreleri

- Trombositler

Makrofajlar

Makrofajlar 15–20 mikron büyüklüğünde, tek çekirdekli, geniş sitoplazmalı lizozomal granüllere ve bakterisidal maddelere sahip hücrelerdir. Vücudumuzda doku ve organlarda yaygın olarak bulunurlar. Bu hücreler buldukları yere göre aşağıdaki biçimde adlandırılırlar.

- Kandaki gezgin **monositler**
- Akciğerlerdeki **alveolar makrofajlar**
- Seröz boşluklardaki makrofajlar

- Kemik dokudaki **osteoklastlar**
- Sinir dokusundaki **mikroglia hücreleri**
- Dalak ve lenf düğümlerindeki **makrofajlar**
- Bağ dokusu **histiyositleri**
- Karaciğerdeki **Kupffer** hücreleri
- Böbrekte **mezangial makrofajlar**

Makrofajlar kemik iliğinde yapılır. Kana geçer ve gezgin makrofaj = monosit adıyla dolaşımında yer alır. Ameboid hareket yetenekleri vardır. Dokulara geçen monositler, kan dolaşımına geri dönemezler ve dokularda yerleşik makrofaj olarak kalırlar. Makrofajlar immün yanıtta rolleri itibariyle iki tipe ayrılır:

A - Fagositik Makrofajlar: Makrofajlar, organizmada bulunan ve uzaklaştırılması gereken madde, mikroorganizma ve tümör hücrelerini fagosite ederek ortadan kaldırırlar. Monosit ve makrofajlar yüzeylerinde IgG, C3b, çeşitli lenfokinler, transferrin, laktoferrin, fibronektin ve kemotaktik maddeler için reseptörler ve diğer nonimmün molekülleri (hormonlar) bağlayan reseptörler ile MHC class-II moleküllerini taşırlar. Eğer mikroorganizmalar özel reseptörleri veya antikor ve komplemanla kaplı olarak makrofaja yapışırsa fagositoz çok hızlı ve güçlü olur. Fagositoz için, fagosite edilecek maddelerin makrofaj yüzeyindeki reseptörlere bağlanmaları gerekir.

B - Antijen Sunan Hücreler: Bu hücreler antijen ile ilk karşılaşan ve onları lenfositlere sunan hücreler olarak immün yanıtta ilk adımı başlatan hücrelerdir. Sunuculuk görevi yapan makrofajlar tarafından alınan antijenlerde fagositoz olayındaki gibi lizise uğratma işlemi oluşmaz. Antijenler sunucu hücrelerde özel bir hazırlık dönemi geçirirler. Daha sonra bu antijenleri, lenfositlere sunarlar ve immün yanıtı başlatırlar. Antijen sunuculuk görevi yapan makrofajlarda, fagositoz yapan makrofajlardan farklı olan yüzey reseptörleri bulunur. Ayrıca B-lenfosit, damar endotel hücresi, derideki Langerhans hücresi de antijen sunuculuk görevi yaparlar (112).

Lenfositler

9–12 mikron çapında, büyük ve yuvarlak nükleuslu dar sitoplazmalı, spesifik immüniteden sorumlu hücrelerdir. Kemik iliğindeki kök hücrelerden gelişirler. Santral lenfoid organlarda (timus veya kemik iliği) olgunlaşırlar. Kan yoluyla periferik lenfoid

doku ve organlara giderek özel bölgelerine yerleşirler. Erişkin bir insanda yaklaşık 10^{12} lenfosit bulunmaktadır ve hergün 2 milyon T hücresi ile 20 milyon B hücresinin yapıldığı hesaplanmıştır. Kandaki lökositlerin %20-30'unu lenfositler oluşturur. Morfolojik olarak birbirine çok benzemekle beraber, birbirinden farklı bir gelişim çizgisi izleyen, görevleri ve antijen yapıları farklı iki lenfosit tipi bulunmaktadır. B ve T lenfositleri olarak tanımladığımız bu hücreler gelişimleri sonrasında fonksiyonlarını işbirliği içinde sürdürürler (112).

B Lenfositler ve İmmünglobulin E

B lenfositler hüморal (antikora dayalı) immüniteden sorumlu hücrelerdir. Memelilerde B lenfositler, fetal karaciğerde, erişkinde kemik iliğindeki özelleşmiş mikroçevre içinde oluşur. Dolaşımdaki lenfositlerin %25 kadarını B-lenfositler oluşturur. B lenfositlerin gelişimi kemik iliğinde pro-B hücreleri ile başlar ve plazma hücreleri ve bellek hücrelerinin oluşmasıyla sona erer. B lenfositler sentezledikleri immünglobulin moleküllerini hücre yüzeylerinde zarla taşırlar ve bu molekül antijene karşı özgül reseptördür. Bu yüzey immünglobulinler IgM ve IgD sınıfı yapı gösterirler. Her bir B lenfosit reseptörü sadece tek bir epitop için spesifiktir ve farklı başka epitoplara tanımaz. Bu duruma allerjik dışlama denir. Bu nedenle immün sistemde, zaman içinde karşılaşma olasılığı olan milyonlarca çeşit antijene karşı özgül reseptör taşıyan milyonlarca B-lenfosit çeşidi hazır durumda bulunmaktadır. Organizmaya antijen girdiğinde, yüzeyinde bu antijene özgül reseptör taşıyan B-lenfositlerini bulur ve uyarır. Uyarılan B-lenfositler başkalaşıma uğrar ve plazma hücresine dönüşürler. Plazma hücresi de uyarılan antijene özgül olan çok miktarda antikor (immünglobulin) sentezler. Plazma hücresinin çoğalma yeteneği yoktur ve ömrü kısadır (~ 2–3 gün). Ancak bir dakikada yaklaşık 20 bin antikor molekülü sentezleyebildiği gösterilmiştir. Uyarılan B-lenfositlerinden bir kısmı ise bellek hücre haline gelir. Bellek B-lenfositleri uzun ömürlüdür (bazen bir ömür boyu) ve aynı antijenle tekrar karşılaştıklarında hızla çoğalarak daha hızlı ve güçlü antikor yanıtı oluştururlar (112).

İmmünglobulinler, B lenfosit ve plazma hücresinden kaynaklanan glikoprotein yapısındaki moleküllerdir. Plazma konsantrasyonlarına göre yüksek konsantrasyondan düşüğe doğru sırasıyla 5 izotipi vardır; IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE. Beş Ig türü içinde serum düzeyi en düşük olan immünoglobulin, IgE'dir. 0–0.0001 g/L konsantrasyon ile toplam serum immünoglobulinlerin %0,004'ünü oluşturur ve yaşa bağlı olarak değişir. Allerjik olgularda ise normale göre 2–10 kat artar. IgE yaklaşık 190 kilo dalton (kd)

ağırlığında, plasental geçiş göstermeyen ve diğer immünoglobülinlerden farklı olarak komplemanı klasik yoldan aktive etmeyen bir moleküldür. IgE ısıya duyarlıdır ve 56°C'de birkaç saat ısıtılırsa fonksiyonunu kaybeder. IgE 10-15 yaşına kadar yaşla birlikte artış gösterirken hayatın 2. dekatından 8. dekatına doğru azalmaya başlar. Allerjik hastalık gelişimine yatkın olan kişilerde daha erken ve daha yüksek bir artış olur. Total vücut IgE'nin %50'si damar içi dolaşımında bulunmaktadır. Geri kalan kısmı yüksek afiniteli reseptörlerine bağlı halde hücre yüzeyindedir. Serbest haldeki IgE'nin yarı ömrü 1-5 gündür.

Tetikleyici spesifik allerjen ne olursa olsun, atopik bir kişideki allerjik yanıt IgE'nin mast hücre ve bazofil yüzeyindeki yüksek afiniteli IgE reseptörüne bağlanmasıyla başlar. Tüm allerjik hastalıkların temelinde IgE bulunmaktadır. IgE spesifik reseptörü olan FcεRI'e yüksek afinite ile bağlanır (113).

IgE antikor sentezi, allerjen maruziyetinde uyarılır ve duyarlanma 2-4 haftada olur. Allerjen IgE'ye bağlandığında etkisini mast hücreleri ve bazofilleri uyarak gerçekleştirir. Daha sonra allerjen maruziyeti sonlanmasına rağmen uzun bir süre antikor sentezi devam eder. IgE üreten hücreler solunum ve gastrointestinal sistemde bulunan lenfoid dokuda yer almaktadır. IgE antikor antijenin vücuda girdiği bölgede sentezlenir ve buradan tüm vücuda yayılır. İmmatür B lenfositlerinin IgE salgılayacak matür hücrelere dönüşümü için aynı antijenle duyarlanmış Th2, IL-4 ve IL-13'e gereksinimi vardır. Th1'den sentezlenen IFNγ, IL-4'ün indüklediği IgE sentezini inhibe eder. Bu yüzden IL-4 ve IFNγ arasındaki denge kritik rol oynamaktadır. Mast hücreleri ve bazofillerde IgE'ye yüksek afinite ile bağlanan reseptörler (FcεRI) bulunmaktadır. Ayrıca; lenfosit (CD40), eozinofil, makrofaj (FcεRII), Langerhans hücreleri ve trombositler gibi inflamatuvar hücrelerde düşük afiniteye sahip IgE reseptörleri bulunur. IgE seviyesindeki artış bu hücrelerin de aktivasyonuna neden olmaktadır (114,115).

T-lenfositler

T lenfositler hücresel tipte bağışık yanıttan sorumludur. Kemik iliğinde yapılan T öncü hücreler timusta olgun T lenfosit haline gelirler. Bu olgunlaşma sırasında T lenfosit yüzeyinde çok fazla reseptör yerleşir. Yenidoğanda T lenfosit sayısı ve total lenfosit sayısı çocuk ve erişkinden fazladır. Doğumdan 6 ay sonra azalarak erişkindeki düzeye iner.

1980 sonrası hücre yüzey molekülleri üzerindeki çalışmalar artmış ve pekçok reseptör çeşidi gösterilmiştir. Ancak bunların isimlendirilmesi sorun yaratmış ve karışıklığı

önlemek için kan hücreleri ile ilgili yüzey reseptörler numaralanmış ve Cluster of Differentiation (CD) ile ifade edilmişlerdir.

T-hücre yüzeyinde yüzey immünglobulin bulunmaz. Antijenik peptitlerin tanınması "T hücre reseptörü (TCR)" ile sağlanır. Bir T lenfosit sadece tek bir çeşit antijen için TCR taşır ve B lenfositlerinde olduğu gibi immün sistemde zaman içinde karşılaşma olasılığı olan milyonlarca çeşit antijene yanıt verebilecek milyonlarca çeşit T lenfosit bulunur. Organizmaya antijen girdiğinde yüzeyinde bu antijene özgül reseptör taşıyan T-lenfositleri bulur ve uyarır. Uyarılan T lenfositler başkalaşıma uğrar ve sonuçta o antijene duyarlı T-lenfositler oluşur.

Olgun T hücreleri kan dolaşımına geçerek dalak, lenf nodülleri, payer plakları gibi sekonder lenfoid dokulara giderler. Dolaşımdaki lenfositlerin %60–80 kadarını T lenfositleri oluştururlar. Periferik kandaki T hücrelerinin üçte ikisi CD4, üçte biri CD8 yüzey molekülleri taşıyan lenfositlerdir.

T lenfositler immün sistemin en önemli hücreleridir. Doğrudan antikora bağımlı olmayan, hücrelerin yönettiği ve katıldığı özgül immüniteyi oluştururlar. İmmün yanıtta rolleri açısından T-hücre topluluğunun homojen olmadığı ve yapı ve işlev özelliği farklı olan alt grupların bulunduğu bilinmektedir. Tüm T lenfositlerde bulunan ortak yüzey molekülleri yanında bu alt gruplardaki farklı yüzey molekülleri onların ayırt edilmesinde kullanılır.

T-lenfositleri başlıca iki alt gruba ayrılırlar:

- Th lenfosit (T helper = yardımcı T lenfosit) CD4 yüzey molekülü taşır.
- Ts lenfosit (T cytotoxic / supressor = sitotoksik / baskılayıcı T lenfosit) CD8 yüzey molekülü taşır.

T helper (Th) = T yardımcı lenfosit

Kandaki lenfositlerin %35–60 kadarını, heterojen bir popülasyona sahip CD4+ Th subgrup hücreleri oluştururlar. Bu lenfositler yardımcı ve uyarıcı rolü olan lenfositlerdir. CD4 yüzey molekülü taşırlar (CD4+, CD8-). CD4 yüzey molekülü taşıyan subgrup, geç duyarlılıktan sorumlu efektör hücrelerle, sitotoksik ve baskılayıcı T hücrelerinin olgunlaşmasına yardımcı T hücrelerini kapsar. Bu grubun hücreleri, B hücrelerinin antikor yapan plazma hücrelerine dönmelerini de uyarır. Bu nedenle CD4 yüzey belirleyicisi taşıyan bu lenfositlere "T helper" hücreler denilmektedir. Th hücre azlığında efektör T ve B hücrelerinin antijene yanıtı zayıflar ve bozulur. Ayrıca çeşitli sitokinler salgılayarak T lenfosit, monosit-makrofaj ve diğer bazı hücrelerin sayıca ve aktivite olarak güçlenmelerini

sağlarlar. Bu özellikleri ile Th lenfosit immün orkestranın şef hücreleri konumundadır (112).

Th1 ve Th2 Hücreleri

Th hücresi sitokin profillerine göre Th1 ve Th2 olmak üzere ikiye ayrılır. Th0 lenfositler immün yanıtın erken döneminde ağırlıklı olarak bulunurlar ve her iki hücre gibi davranarak görev yaparlar. Hastanın genetik ve atopi özellikleri, antijenin yapısı, maruziyetin şekli, zamanı, miktarına bağlı Th0 hücrelerinden Th1 veya Th2 hücresi olarak farklılaşırlar. Eğer, antijen erken dönemde gelişen infeksiyon veya endotoksin ise makrofajlardan salınan IL-12 ve aktif T hücresinden salınan IF- γ etkisiyle Th1'e farklılaşır. Buna karşın, antijen bir allerjen ise mast hücresinden salınan IL-4'ün etkisiyle Th2 oluşumu uyarılır (114). Th2'nin farklılaşması ile IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 sentezi artar. Bunlardan IL-4, IL-13, IL-5 ve IL-3 IgE sentezi ve eozinofilik inflamasyona neden olur (116). Th1 ve Th2 hücreleri arasındaki denge lokal olarak salınan sitokinlerin etkisiyle sağlanır. IL-12 salınımı Th1 aktivasyonuna, IL-4 veya IL-13 salınımı ise Th2 aktivasyonuna neden olur (114). Ayrıca, steroid tedavisinin IL-12 ve IL-13 salınımı arasındaki dengeyi etkilediği düşünülmektedir (114). Regulator T (Tr) lenfositlerinin IL-10 ve transforming growth faktör (TGF)- β gibi sitokinleri baskılayarak Th1 cevabı engellediği düşünülmektedir (114). Ancak, Tr hücrelerinin allerjik hastalıklardaki etkisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (114).

Aktif Th2 kaynaklı IL-4 ve IL-13, normal koşullarda IgG ve IgM üreten B lenfositlerini uyararak, bu hücreleri IgE sentezlemeye yönlendirir. IL-5, IL-3 ve GM-CSF eozinofillerin matürasyonu, inflamasyon bölgesinde birikmesi, aktivasyonu ve yaşam sürelerinin uzamasını sağlayarak, astımda hava yollarında oluşan eozinofilik inflamasyonda önemli rol oynarlar (114, 116).

T sitotoksik / baskılayıcı lenfosit

Öldürücü ve baskılayıcı rolü olan lenfositlerdir. CD8 yüzey molekülü taşırlar (CD4⁻, CD8⁺). T sitotoksik lenfositler virus, bakteri ve parazit ile infekte hücreler, tümör hücreleri, transplante doku ve organ hücreleri gibi organizmaya zararlı veya yabancı hücrelere saldırarak öldüren hücrelerdir. Bu hücreler hedef hücrelere, yüzeylerindeki spesifik reseptör moleküller aracılığı ile bağlanırlar ve onların membranlarının bütünlüğünü bozup hücreyi lizise uğratarak öldürürler. Sitotoksik T lenfositlerinde

immünoglobülin için Fc reseptörü bulunmaz. Bu nedenle de antikor bağımlı hücrel sitotoksiste göstermezler.

T supressor (baskılayıcı) olanlar ise sitotoksik ve yardımcı T-hücre etkinliğini baskılayarak immün reaksiyonun aşırıya kaçmamasını ve dengede kalmasını sağlarlar. Bu hücrelerin IL-4, IL-10, TGF- β sentezleyerek IL-2 sentezleyen T hücrelerini baskıladıkları düşünülmektedir. T lenfositleri uzun ömürlüdür. Bellek T lenfositleri ise antijeni tanımış olan çok uzun ömürlü ve antijenle tekrar karşılaştığında çok hızlı ve güçlü bağışıklık yanıtı oluşturan hücrelerdir.

Organizmada immün yanıtın düzenli bir şekilde işleyebilmesi için Th /Ts lenfosit oranının belirli bir dengede olması gerekir. Normalde bu oran 1,7 civarındadır. Th /Ts oranı, Th lenfosit sayısının artması sonucu bozulursa gereğinden fazla immün yanıt oluşumuna yol açabilir (allerjik olaylar gibi). Ts lenfosit sayısının artmasıyla bu oran bozulacak olursa bağışıklık yanıtında aşırı bir baskılanma olacağı için immünitede zayıflama meydana gelir (112).

Doğal Öldürücü (NK = Natural Killer) Hücreler

Dolaşımdaki lenfositlerin %10–15 kadarını NK hücreleri oluştururlar. Bu hücreler diğer lenfositlerden daha büyük oldukları ve sitoplazmalarında diğer lökositlerdekine benzeyen bol miktarda granül taşıdıkları için "büyük granüllü lenfosit" olarak da adlandırılmışlardır. NK hücrelerin yüzey antijenleri farklıdır ve yüzey immünoglobülini taşımazlar. Bu nedenle farklı bir lenfoid hücre serisi oluşturdukları kabul edilmektedir. Bunlar hedef hücrelere doğrudan saldırarak sitolitik etki gösterirler. Fagositik aktiviteleri yoktur ve lizozom gibi mikrobisidal sistemlere sahip değildirler. Ancak IgG için Fc reseptörü taşıdıklarından antikora bağlı sitotoksik bir etki de gösterebilirler. NK hücreleri, önceden tanıyıp, duyarlı hale gelmeden hedeflediği hücreleri doğrudan tahrip edebilme yeteneğindedirler. Sitotoksik T lenfositlerinden daha önce erken savunma mekanizmasında görev alırlar. Hedef hücreleri genellikle mantar, parazit, bakteri özellikle de virüslerle infekte hücreler ile tümör ve transplante doku hücreleridir. NK hücreleri bu özellikleriyle özgül olmayan vücut savunmasında çok önemlidirler (112).

Diğer Hücreler

Nötrofiller: Nötrofiller, ince dağınık granüller içeren ve soluk boyanan sitoplazma ile kromatin yapısı heterojen dansite gösteren band biçimli veya loblu bir nükleus içerirler. Kandaki lökositlerin %50–65 kadarını nötrofiller oluşturur. Görevleri doğrudan özgül

bağışıklık yanıtı ile ilgili değildir. Fakat güçlü fagositoz yetenekleri (özellikle antikor ve kompleman varlığında çok artar) vücut savunmasında çok önemlidir. Nötrofillerin görevleri mikroorganizmaların, yabancı maddelerin ve doku yıkım artıklarının fagositozu, sekresyon ve akut faz cevabının oluşmasına katkı olarak özetlenebilir. Nötrofillerin yapımı başlıca IL-1, IL-3, GM-CSF, G-CSF gibi sitokinlerle indüklenir. Kemik iliğinde çok hızlı oluşurlar (dakikada 80 milyon) ve kısa ömürlüdür (2-3 gün). Normalde nötrofillerin %90'ı kemik iliğinde (gerekliğinde hemen kana geçmek üzere), %7'si dokuda, %2-3'ü kan dolaşımında bulunur (112).

Eozinofiller: Eozinofiller, bazofil ve eozinofil niteliklerine sahip hibrid prekürsörlerden farklılaşırlar. Kandaki lökositlerin %2-3 kadarını oluştururlar. Allerjik olaylarda ve parazitozlarda sayıları artar. Tembel ameboid hareketlerinin yanında zayıf fagositik kapasiteleri vardır (112).

Allerjik inflamasyonda rol alan hücreler eozinofiller, bazofiller, mast hücreleri, T hücreleri, hatta düz kas hücreleridir. Bu hücreler kendi özellikleri ve aralarındaki etkileşimlerle oldukça kompleks bir patogenez oluştururlar. Fakat allerjik inflamasyonda asıl rolü oynayan temel hücreler eozinofiller ve T hücreleridir (117). Eozinofiller, ışık mikroskopunda sitoplazma içinde parlak kırmızı boyanan iri granüller içeren 12-17 mikron çapında hücreler şeklinde görülür. Granüller eozinofile ait özel proteinlerden oluşur. Bunlar, merkezde majör basic protein (MBP), matrikste ise eozinofil katyonik protein (ECP), eozinofil derivesi nörotoksin (EDN) ve eozinofil peroksidazdır (EPO). Bütün bu proteinler hava yolu epiteline toksiktir, ECP ve EDN'nin aynı zamanda nörotoksik özelliği de bulunur. Aktif eozinofiller PAF, LTC₄, LTD₄, LTE₄, PGE₂ ve TXA₂ gibi araşidonik asit metabolitlerinin ve sitokinlerin salınımına da neden olur (115). Eozinofiller MBP, ECP, EPO gibi sitotoksik proteinler salgılayarak allerjik olayların fizyopatolojisini oluşturan hücrel sitotoksositeye, muskarinik M₂ reseptörlerinin allosentrik modülasyonuna, mast hücresi ve bazofil degranülasyonuna, mukus sekresyonunun stimülasyonuna yol açarlar (117).

Eozinofiller, kemik iliğinde kök hücrelerinden Th₂ kaynaklı GM-CSF, IL-3 ve IL-5 varlığında farklılaşır. Yine aynı sitokinlerin etkisiyle eozinofiller inflamasyon bölgesinde kümelenir ve yarı ömrü uzar. Normalde hava yollarında az miktarda bulunur. Kanda yarı ömrü bir günden azken, dokuda birkaç gündür. Ayrıca, GM-CSF, IL-3, IL-5, PAF ve LTB₄ eozinofillerin aktivasyonuna ve yüzey reseptörlerinin artmasına neden olur. Eozinofillerden de çeşitli uyarılarla granülde depolanmış ve membran lipidlerinden yeni

sentezlenen mediyatörlerin salınımı gerçekleşir. Aktif eozinofillere EG2 hücreleri denir ve ECP'ye özel monoklonal antikör ile boyanarak gösterilebilir (115).

Eozinofiller IL-3, IL-5, GM-CSF varlığında CD34+ pluripotent hücrelerden farklılaşırlar. Bu olay genellikle kemik iliğinde gerçekleşse de son yıllarda farklılaşmanın, inflamasyonun olduğu lokal alanlarda da olduğuna ilişkin çalışma sonuçları mevcuttur. IL5Ra eozinofil prekürsörlerinin en önemli belirleyicileri olarak tanımlanmış ve atopik astımlı bronşlarda MBP+ hücre sayısı ile korele olarak gösterilmiştir. Allerjik nazal mukozada eozinofil altgruplarına farklılaşmanın yüksek oranda IL-5 varlığında ve endojen solubl IL-5Ra tarafından düzenlendiği gösterilmiştir. Eozinofil apoptozunda IL-5, GM-CSF fonksiyonu dışında fonksiyonu yeni bulunan siyalik asit bağlayan immünoglobuline benzeyen lektin-8'in daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Hem doku hasarında hem de tamirinde önemli rol oynayan eozinofillerin allerji patogenezindeki en önemli hücreler olduğu konusunda görüş birliği vardır (118).

Bazofiller ve Mast Hücreleri: Bazofiller, kan lökositlerinin %0,2'sini oluşturur. Dokulardaki mast hücrelerine çok benzerler. Granüllerinde heparin, histamin ve benzeri maddeleri, uygun bir uyarım sonucu hücre dışına salırlar. Bu iki hücre, anaflaktik tipteki allerjik olaylarda önemlidirler.

Kemik iliği kök hücrelerinin IL-3 ve GM-CSF ile uyarılması sonucu bazofil/eozinofil progenitör hücre oluşur. IL-5 varlığında progenitör hücreden bazofil ve eozinofil hücreleri farklılaşır (115).

Bazofiller 5-7 mikron çapında olup, sitoplazmaları bazen nükleolusu da örtebilen kaba, iri mor renkli granüllerle dolu hücrelerdir. Yavaş ameboid hareket ve zayıf fagositik aktivite gösterir. Bu hücreler bazofilik granüler yapıları çok benzesede bir başka dizi elemanı olan mast hücreleri ile karıştırılmamalıdır. Bazofil hücrelerde Charcot-Leyden kristal proteini ve MBP bulunur; bunlar mast hücrelerinde bulunmazlar. Kan bazofillerinin granülleri, mast hücrelerinin aksine, eriyerek kaybolabilirler ve yerine vakuoller kalabilir. Bazofillerin nükleolusları segmentli, mast hücrelerinin ise segmentsiz ve daha büyüktür. Mast hücreleri 10-15 mikron çapında olup, bazofillerden daha büyüktür. Aynı zamanda mast hücrelerinin granülleri de bazofillerle karşılaştırıldığında daha büyüktür. Bu granüllerde heparin, histamin, kondroitin sülfat, triptaz, kimotriptaz, karboksipeptidaz, eozinofil, nötrofil kemotaktik faktörler, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, TNF α , LTB₄, LTC₄, PGD₂, PAF, TxA₂ gibi mediyatörlerin bulunduğu gösterilmiştir (112).

IgE aracılı allerjik reaksiyonda mast hücreleri ve bazofiller esas rolü oynar. Mast hücreleri beyin dışındaki tüm organların (özellikle deri, hava yolu ve gastrointestinal sistem) gevşek bağ dokusunda bulunur ve buradan kana geçer. Hücre aktif hale geldiğinde granüllerdeki mediyatörler dış ortama salınır. Kemik iliğinde kök hücrelerinden GM-CSF ve IL-3'ün uyarısı ile mast hücresi farklılaşır. Prekürsör hücre önce kana, sonra dokuya geçerek matür hale gelir. Ortamda bulunan sitokinlerin etkisiyle bağ dokusu mast hücrelerine veya mukozal mast hücrelerine dönüşür. Bağ dokusu mast hücreleri deride bulunur, triptaz ve kimaz içerir. Mukozal mast hücreleri ise akciğer ve gastrointestinal mukozada bulunur, triptaz içerir. Bu hücreler allerjik reaksiyonlarda burun ve bronş epiteline göç ederek etkisini gösterir (115).

Atopi varlığında allerjenler IgE üzerinde bulunan FcεR1 reseptörlerine bağlanarak mast hücre degranülasyonuna neden olurken, atopik olmayan astma, rinit ve ürtikerde ise tam olarak bilinmeyen mekanizmalarla degranülasyon gerçekleşir. Mast hücre ve bazofiller birkaç farklılık dışında benzer mediyatörlere sahiptir.

İnsandaki mast hücreleri ve bazofiller değişik oranlarda IL-4 ve IL-13 sekrete edebilirler ve her iki hücre grubu da CD40L ekspres eder. Bu gözlemler bu hücrelerin B lenfositler ile etkileşerek IgE sentezi için sinyal gönderebileceklerini veya sentezin daha da artmasını sağlayabileceklerini düşündürmektedir. Zira mast hücreleri ve bazofiller, hücre yüzeylerindeki FcεR1'in allerjen spesifik IgE'ye bağlanmasıyla IL-4 ve IL-13 sentezlerler. Dolayısıyla serum IgE düzeyi ne kadar yüksek ise, mast hücre ve bazofil kaynaklı IL-4 ve IL-13 sekresyonu da artacaktır. Artan sitokin sekresyonu sonuçta, serum IgE düzeyini daha da arttıracaktır. Bu mekanizmayla sadece allerjen spesifik IgE düzeyi değil, poliklonal IgE düzeyi de artar (113).

2.3.2. İmmün yanıtın oluşumu

Kendi genetik yapısına yabancı olan maddeleri, yani antijen (Ag)'leri ayırdedebilen canlıların, bu Ag'lerle karşılaştıklarında meydana gelen reaksiyonların tümüne immün yanıt denir. Bağışıklık yanıtı sonucunda oluşan klinik ve patolojik olaylar çok çeşitlidir ve genel olarak bağışıklık yanıtı canlı organizmanın yararınadır ve organizmayı korumaya yöneliktir. Ag'ler organizmaya ya solunum, sindirim ve genitoüriner sistem mukozalarından ya da deri yoluyla veya parenteral yolla girerler. Organizma içinde sentezlenen yabancı Ag'ler de olabilir (virüs ve tümör Ag'leri gibi).

Bağışıklık yanıtının oluşması için Ag, önce makrofajlarca tutulur, bir hazırlık dönemi geçirir, sonra esas hücre olan lenfositlere sunulur. Ag'i tanıyan lenfositler uyarılır.

Eğer T lenfosit aktive olmuşsa hücreyel tip bağışıklık yanıtı, B lenfosit aktive olmuşsa hüremoral tip bağışıklık yanıtı meydana gelir. Hücreyel bağışıklık yanıtında Ag'e duyarlı T-lenfositler oluşurken, hüremoral tipte Ag'e özgül Ig yapısında antikorlar sentezlenir. Duyarlı T-lenfosit hücresi ve özgül-antikor, kendilerinin oluşmasına neden olan Ag'i etkisiz hale getirerek organizmayı korumuş olur.

Ayrıca Ag'nin ilk kez organizmaya girişinde meydana gelen bu olaylar immün sistemde bellek hücrelerce hiç unutulmaz ve aynı Ag'le daha sonraki karşılaşmalarda daha hızlı ve daha güçlü bağışıklık yanıtları oluşarak, organizma uzun süre (bazen ömür boyu) korunmuş olur. Bazı Ag'ler organizmaya girdiğinde, oluşan bağışıklık yanıtı zarar verici olabilmektedir. Bu tip Ag'lere "Allerjen", bu tip bağışık yanıtı da allerji (aşırı duyarlılık) denir. Gell ve Coombs doku hasarına yol açabilen aşırı duyarlılık reaksiyonlarını başlıca 4 tip altında toplamışlardır.

Tip-I: Deri, solunum sistemi, sindirim sistemi veya parenteral yolla alınan allerjenlere karşı IgE sınıfı spesifik antikorlar oluşur. Erken aşırı duyarlılık reaksiyonunda IgE antikorları önemli rol oynar. Bu antikorlar genelde koruyucu olmaktan çok duyarlandırıcı antikorlardır. Deri ve diğere dokulardaki mast hücreleri ve bazofillere bağlanabilme yeteneği taşırlar. Bunlar mast hücresi ve bazofil lökositlere yapışrlar. Aynı Ag yüksek dozda tekrar girdiğinde çok kısa sürede bu hücreler, yüzeyinde Ag-Ab birleşmesinin etkisiyle uyarılır ve histamin ve benzeri aracı maddeler salgılanarak anaflaktik reaksiyonlar oluşur.

Tip-II: Antikora bağımlı sitotoksik tipte ise dolaşımdaki antikorun (IgG veya IgM) hücre yüzeyinin bir antijenik komponentine veya hücre ile sıkıca birleşmiş bir antijene bağlanması sonucu ortaya çıkan immünopatolojidir. Bu reaksiyonlarda çoğu kez kompleman da aktive olmaktadır. Kompleman aktivasyonu ile oluşan sitotoksik etki, hücre hasarına ve lizisine neden olur. Eritrosit yüzeyinde oluşursa hemolitik anemiye; trombosit yüzeyinde oluşursa trombositik purpuraya; lökosit yüzeyinde oluşursa granülositopeniye neden olabilir. Yine yenidoğanların hemolitik hastalığı olan eritroblastozis fetalis, sitotoksik aşırı duyarlılık için tipik bir örnektir.

Tip-III: Organizma yabancı bir proteine maruz kaldıktan 7–10 gün sonra, bu antijenik maddeye karşı antikorlar oluşturmaktadır. Sentezlenen bu antikorlar ile antijenin reaksiyona girmesi immün komplekslerin oluşumu sonucunu doğurur. Oluşan bu

immünkompleksler retikuloendotelyal sistem hücreleri tarafından fagosite edilerek ortadan kaldırılır. Bazı durumlarda immün kompleksler organizmaya hasar vermeden temizlenememekte ve immünkompleks hastalıklarına yol açmaktadır. Hayvanlarda hazırlanan bağışık serumların kullanılmasında karşılaşılan serum hastalığı bu mekanizma ile oluşur.

Tip-IV: Belli antijene karşı duyarlanmış lenfositler, antijen ile yeniden karşılaştıklarında, lenfokinleri aracılığı ile bu bölgede büyük sayıda mononükleer hücre infiltrasyonuna neden olmaktadır. Hücresel immün reaksiyonlara temel oluşturan olayların, geç tip aşırı duyarlılık oluşması ve gelişmesindeki reaksiyonların da temelini oluşturdukları kabul edilmektedir. Geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu antijen spesfik bir allerjik reaksiyondur ve ilişkili olduğu antijene karşı gelişen koruyucu hücresel immünitinin bir göstergesi gibi kabul edilir. Geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu, antijeni daha önce tanımış konakta, aynı antijenin deri içine verilmesinden sonra, 24–72 saatte gelişen lokal hücresel bir tepki ile oluşur. Lezyon yerinde endurasyon ve eritemli şişme vardır. Bu mekanizma ile oluşan en güzel örnek daha önceden MTB ile enfekte olmuş kişilerde, deri içine 5 TU PPD enjeksiyonundan 48–72 saat sonra, enjeksiyon yerinde çapı 10 mm’den büyük eritemli endurasyonun oluşmasıdır (112).

Allerji ile ilgili kavramların isimlendirilmesi çeşitlilik göstermektedir. Bu önemli konuya açıklık getirmek ve en iyi iletişimi sağlamak amacıyla Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI) tarafından “Allerji için Yenilenmiş bir Adlandırma” adı altında yapılan bir yayında aşağıda verilmiş olan terminolojinin kullanılması tavsiye edilmektedir (119,120).

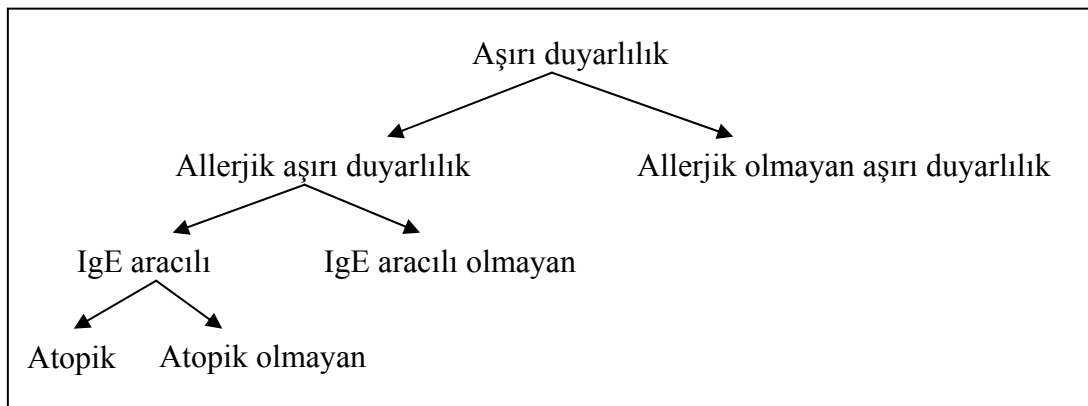
Atopi: Atopi, genellikle çocukluk ve ergenlik döneminde, sıklıkla protein yapıdaki allerjenlerle doğal karşılaşma sonucu duyarlı hale gelmeye (sensitizasyon) ve IgE antikorları yapmaya kişisel ve/veya ailevi eğilimi tanımlar. Atopinin sonucu olarak bu bireyler astım, rinokonjonktivit veya egzemaya ait tipik semptomlar geliştirebilirler. “Atopi” ve “atopik” terimleri yalnızca, çevrede sıklıkla rastlanan ve tüm toplumun karşılaştığı fakat büyük çoğunluğun uzamış bir IgE yanıtı oluşturmadığı allerjenlere karşı IgE duyarlılaşmasına olan genetik yatkınlığı belirtmek için kullanılmalıdır. Yani atopi, yüksek IgE yanıtının klinik tanımıdır. Atopi terimi, serumda IgE antikorları veya pozitif deri testleri ile IgE duyarlılığı gösterilmeden kullanılmamalıdır. Atopik bir bireydeki allerjik semptomlar “atopik astım” örneğinde olduğu gibi atopik olarak nitelendirilebilir.

Allerji: Allerji, immünolojik mekanizmaların başlattığı bir aşırı duyarlılık (hipersensitivite) reaksiyonudur. Allerji antikor veya hücre aracılıklı olabilir. Olguların çoğunda allerjik reaksiyondan sorumlu olan antikor IgE izotipindedir. Atopik bireylerde IgE aracılı allerjik reaksiyonların tümü ortaya çıkmayabilir. IgE aracılı olmayan allerjide antikor IgG izotipinde olabilir. Örneğin dekstran içeren immün komplekslere bağlı anafilaksi; ve bunun klasik örneği, günümüzde nadiren görülen, eskiden bir tip III reaksiyonu olarak anılan serum hastalığıdır. Allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA)'de IgE ve IgG antikorları bulunur. Allerjik kontakt dermatit lenfosit aracılı allerjik hastalıkların tipik bir örneğidir.

Allerjenler: Allerjenler allerjiye neden olan antijenlerdir. IgE ve IgG antikorları ile reaksiyona giren allerjenlerin çoğu sıklıkla karbonhidrat yan zincirli proteinlerdir, ancak bazı durumlarda saf karbonhidratların da allerjen olabileceği varsayılmıştır. Nadir durumlarda düşük molekül ağırlıklı kimyasal maddeler, örneğin hapten gibi davranan izosiyanat ve anhidridler, halen IgE antikorları için allerjen olarak kabul edilirler. Allerjik kontakt dermatitte klasik allerjenler T hücreleri ile reaksiyona giren, krom, nikel ve formaldehid gibi düşük moleküllü kimyasal maddelerdir.

Aşırı duyarlılık: Aşırı duyarlılık, normal bireyler tarafından tolere edilen, belirlenmiş bir uyarının başlattığı, objektif olarak tekrarlanabilen semptomlara veya bulgulara neden olan bir reaksiyondur.

Allerjik olmayan aşırı duyarlılık: Allerjik olmayan aşırı duyarlılık; temelinde immünolojik mekanizmaların gösterilemediği aşırı duyarlılıklar için tercih edilen bir terimdir.



Şekil 2.3.2.1. Aşırı duyarlılık sınıflaması

2.3.3. Alerjik Hastalıkların Tanısında Temel Testlerin Değerlendirilmesi

Allerjik hastalıkların tanısında kullanılan temel testler, genelde hasta olan kişinin allerjik yapısının ve bu hastalığa neden olan allerjenlerin saptanmasına yönelik olarak yapılmaktadır. Ayrıca organ tutulumları ve bunların ağırlıklarının saptanmasına yönelik testler de uygulanmaktadır. Tüm bunlar için uygulanan testler iki grupta toplanmaktadır:

- I. İnvitro testler
- II. İnvivo testler

İnvitro testler: İnvivo testlere göre daha sıklıkla kullanılırlar.

- Nazal eozinofil
- Total serum IgE
- Serum spesifik IgE
- Hücresel testler (Bazofil histamin salınımı, lenfosit transformasyonu, sitotoksik testler)
- Total eozinofil sayımı

İnvivo testler:

- Deri testleri
- Provokasyon testleri olarak uygulanmaktadır.

Kanda Total Eozinofil Sayımı

Periferik yaymada %5–20 arası eozinofili olarak değerlendirilmektedir. Tanıda mm^3 deki sayım daha değerli ve $250 \text{ hücre} / \text{mm}^3$ üstündeki eozinofili varlığı patolojik kabul edilmektedir. Eozinofiller diurnal ritme bağlı olarak gece daha yüksek, sabah saatlerinde ise düşük seviyededir. Endojen ve eksojen glikokortikoid salınımı, stres, bazı viral ve bakteriyel infeksiyonlar eozinofili sayısını baskılayabilir. Eozinofili atopik hastalıkların tanısında kullanılan bir laboratuvar verisi olmakla birlikte atopik hastalıklar dışında bazı farklı hastalıklarda da saptanabilir (121).

Eozinofiliye neden olan hastalıklar:

- Parazit infeksiyonları
- Mantar infeksiyonları
- Nonallerjik rinit, nazal polipozis
- Eozinofilik akciğer hastalıkları
- Vaskülitler (Churg-Strauss, eozinofilik vaskülit)

- Kollajen vasküler hastalıklar (Romatoid artrit)
- İmmünolojik hastalıklar (Hiper IgE sendromu, eozinofilik gastroenterit)
- Hematolojik neoplastik hastalıklar (lösemi, lenfoma, solid tümörler)
- İlaçlara bağlı nedenler olarak sayılabilir.

Total IgE

Allerjik hastalıkların tanımlanmasında en sık kullanılan testlerden biri de serum total IgE ölçümüdür. Yenidoğanda ölçülebilir düzeyde IgE plasental geçiş olmadığından fetal orjinlidir. Kordon kanında 1–2 kU/L'dir. Genelde RAST ve ELISA yöntemleriyle ölçülmektedir. Birimi bir allergen spesifik IgE antikor ünitesidir (kUa/L=1U/mlt=2.4mikrogram/L). IgE düzeyi doğumdan itibaren 10–15 yaşına kadar yükselir. 20 yaşından sonra ise seviye giderek düşer. Total IgE allerjik hastalıklar dışında pek çok hastalıkta da yükselebilir. Bunlar; paraziter hastalıklar, infeksiyonlar, neoplastik hastalıklar, immün yetmezlikler, kollajen vasküler hastalıklar, interstisyel akciğer hastalıkları şeklinde sayılabilir (121).

Deri Testleri

Allerji pratiğinde ilk akla gelen testlerdir. Bu testler deriye uygulanan provokasyon testleridir. Uygulanan allerjenler, allerjik kişinin derisinde bulunan mast hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlere bağlanmış antijen spesifik IgE'lere bağlanarak mast hücrelerinin degranüle olmasına neden olur. Histamin ve diğer mediatörlerin salınımına yol açar. Sonuçta erken reaksiyon olarak vazodilatasyon, permeabilite artımı, akson refleksine bağlı olarak kaşıntı, kızarıklık ve kabartı oluşur. 6-8 saat sonra geç reaksiyon gelişir.

Test sonucunu etkileyen faktörler:

- Enjekte edilen antijenin gücü ve miktarı
- Testin yapıldığı bölge (en duyarlı sırt bölgesidir)
- Süt çocukları ve yaşlılardaki yanıt zayıftır.
- Polen mevsimi deri duyarlılığını etkiler.
- Anaflaksiden sonraki 6 haftada deri reaktivitesi azdır.
- Test için antihistaminikler en az 24–48 saat önce, hidrosizin 5 gün önce, asetamizol 3–6 hafta önce kesilmelidir.

Öksürük şurupları, antigripaller, anksiyolitikler, antihistaminik içermekte olup testten 4 gün önce kesilmelidir (121).

Deri testleri 3 yöntemle uygulanmaktadır:

- Prick (delme)
- Scratch (çizme)
- İntradermal

Kullanılan antijenler

- w/v (ağırlık/volüm)
- PNU (protein nitrojen ünitesi)
- AU (Alerjen Ünitesi) ya da BAU (Biyolojik Antijen Ünitesi)
- Serum fizyolojik (-) kontrol
- Histamin (+) kontrol olarak uygulanmaktadır.

Uygulama

Prick ve scratch testlerde genellikle 1/10–1/20 w/v antijenler kullanılır. İntradermal testlerde ise 1/100–1/1000–1/1500 w/v dilüsyonlar tercih edilir. Gıda allerjilerinde ise testler prick veya scratch olarak 1/10–1/20 w/v gliserinli ekstrlerle uygulanır, intradermal testler tercih edilmez. İntradermal testler genelde prick testlerinin negatif olduğu durumlarda yapılır (121).

Deri prick testleri (DPT) derideki spesifik IgE cevabını göstererek allerjeni tespit etmede sık olarak kullanılan, kolay ve ucuz bir yöntemdir. Ancak, gerçek deri reaksiyonunu etkileyebilecek antihistaminikler gibi ilaçların kullanımı ve deri testlerinin yapılmasını engelleyecek derecede ciddi deri reaksiyonları gibi durumlar zaman zaman deri testlerinin kullanımını etkileyebilmektedir. İn vivo testlerin kullanılmadığı atopik dermatit, ürtiker ve artmış deri reaktivitesi gibi durumlarda ise in vitro testlerin yapılması önerilmektedir (122). Deri prick testi uygulaması için allerjen solüsyonu deri üzerine bir damla damlatılarak steril 1 mm derinliğindeki delicilerle epidermisi kaldıracak şekilde yapılır. Her allerjen için ayrı delici kullanılır. Pozitif kontrol için histamin fosfat, negatif kontrol için serum fizyolojik kullanılır (123).

Testin değerlendirilmesi

Delme işleminden 15 dakika sonra yapılan değerlendirmede, 3 mm veya daha fazla çaplı ödem reaksiyonu pozitif olarak kabul edilir (123).

Deri testlerinin yalancı (+) olduğu durumlar:

- Atopik egzema
- Gıda testleri
- İyi standardize edilmemiş solüsyonlar
- Fazla volüm enjeksiyonu

Deri testlerinin yalancı (-) olduğu durumlar

- İnfantlar ve yaşlı hastalar
- Uzun süre steroid, antihistaminik ve trisiklik antidepresan kullananlar
- Periferik nöropati
- 4–6 hafta önce anaflaksi geçirmiş hastalar.

2.3.4. Allerjik Hastalıklarda Risk Faktörleri

Allerjik hastalıklar her geçen gün artış göstermektedir. Her yaş grubunda olmakla birlikte özellikle çocuklarda ve gençlerde önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Allerjik hastalıklarda risk bilinir ve önlenabilir olanlar ile başa çıkılmaya çalışılırsa bu hastalıkların görülme oranı ve hastalığın şiddeti azaltılabilir. Risk faktörlerinin bir kısmı önlenebilirken, bir kısmı da önlenememektedir. Allerjik hastalıkta risk faktörlerini iki gruba ayırabiliriz (124).

A-Kişisel risk faktörleri:

- Atopi pozitifliği
- Yaş
- Doğum ayı
- İrk
- Cinsiyet
- Geçirilen infeksiyonlar
- Aşılar
- Beslenme

B-Çevresel risk faktörleri:

- Sigara
- Allerjen konsantrasyonu
- Hava kirliliği
- Yaşam biçimi
- Meslek
- Ekonomik durum
- Eğitim düzeyi
- Psikolojik faktörler

Allerjik hastalıklarda bilinen en önemli risk faktörü atopidir. Ebebeynin birinde atopi varsa çocukta allerjik hastalık riski %30–50, iki ebebeynde varsa %50–70 olarak gösterilmiştir. Yaşayan akrabaları ile 191 astımlı ve 200 kontrol vakasını izleyen Schwartz, astımı, ailesinde astım olanlarda daha sık tespit etmiştir. Ruitz RG ve ark. maternal atopinin daha önemli olduğunu vurgulamıştır. Annesinde atopi olan 19 çocuğun 9’unda, babasında atopi olan 20 çocuğun 2’sinde atopik dermatit gelişmiştir. Atopi gelişim nedenleri arasında genetik ve çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır. Çevresel faktörlerden sigara ve tüberküloz ile atopi-allerji ilişkisini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır (124).

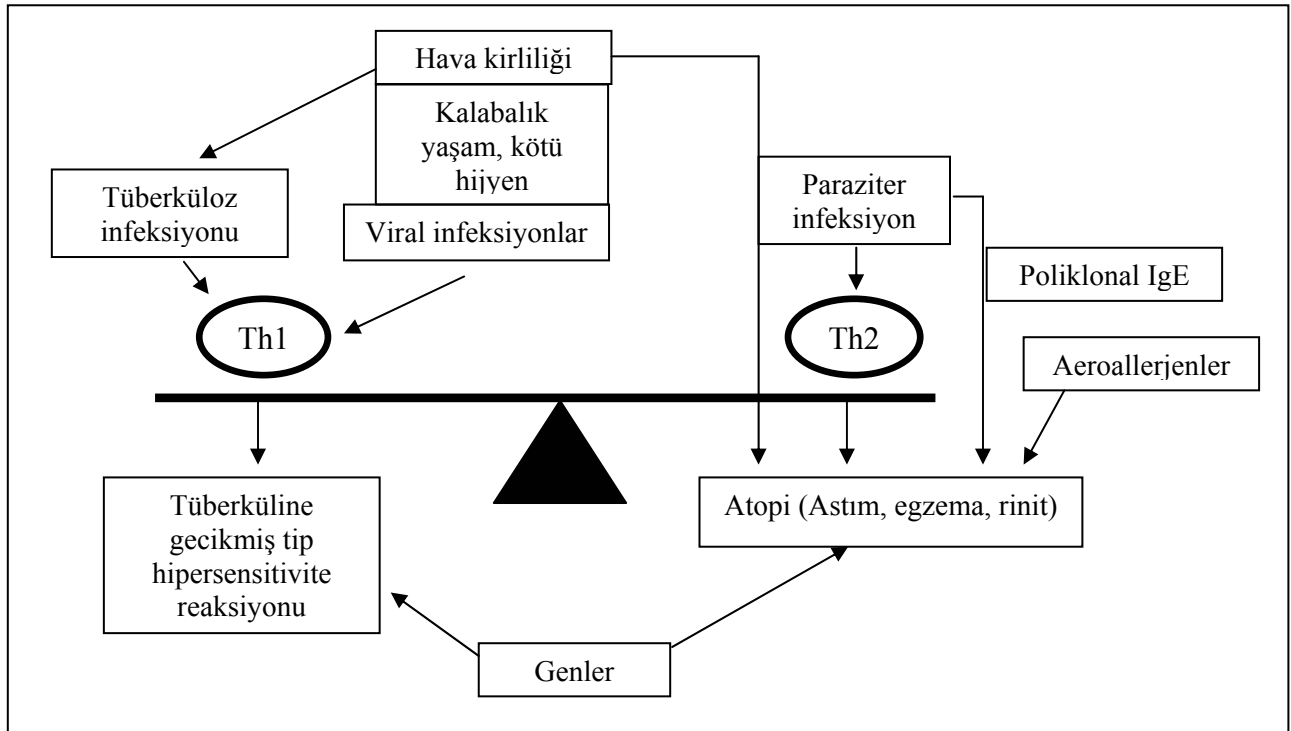
2.4. Tüberküloz ve BCG Aşısı ile Atopi İlişkisi:

Son yıllarda gelişmiş olan ülkelerin toplumlarında allerji ve astım prevalansındaki dikkat çekici artış, sadece genetik faktörler ya da tanı yöntemlerindeki ilerlemeler ile açıklanamamaktadır. Hijyen hipotezi, günümüzde allerjik hastalık sıklığındaki artış için en akla yatkın açıklamayı dile getirmektedir: “Çocukluk döneminde enfeksiyöz ajanlara yetersiz düzeyde maruz kalma, astım ve allerjik hastalık gelişme riskini artırmaktadır. Hijyen koşullarındaki iyileşmeler, bu maruziyetin azalmasından kısmen sorumlu olabilir.” Hijyen hipotezine göre, viral ve/veya bakteriyel infeksiyonlar, infeksiyonlara karşı gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde yanıt oluşturan Th1 bağışıklık yanıtını uyararak, atopik reaksiyonlardan sorumlu olan Th2 bağışıklık yanıtını baskılayabilmektedir (125).

Atopik hastalıkların son iki dekatta belirgin artış göstermesi, özellikle endüstrileşmiş ülkelerde prevalansın 2–3 kat kadar artması hijyen hipotezi ile açıklanmaya çalışılmıştır. Hijyen hipotezinin en önemli dayanağı, allerjik hastalık prevalansı ile artmış infeksiyon yükünün dolaylı belirleyicileri arasındaki negatif korelasyonun gösterildiği epidemiyolojik çalışmalar olmuştur. Yaşamın erken döneminde bağışıklık sisteminin gelişimi üzerine yapılan çalışmaların, bu hipotezin biyolojik temellerini oluşturan veriler sağladığı bildirilmektedir (126). Hipoteze göre yaşamın erken dönemindeki olaylar (özellikle infeksiyon), bağışıklık sisteminin gelişmesinde temel rolü oynamaktadır (127).

Hijyen hipotezinin immünolojik temelinde tip Th1 ve Th2 hücrelerin rol oynadığı iki ana immünolojik yoldan söz edilmektedir. Bu iki efektör hücre grubu karşılıklı inhibitör ve regülatör özelliklere sahiptir. Çevresel faktörlerin, özellikle çocukluk döneminde sistemik infeksiyonların varlığı ya da yokluğunun genetik yatkınlığı olan

çocuklarda dominant Th hücre fenotipinin belirlenmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (128). Th1 ve Th2 hücreler, ya gecikmiş hücresel yanıt ve düşük serum IgG düzeyi (Th1) ya da yüksek IgE düzeyi, eozinofili, atopi, hava yolu aşırı duyarlılığı (Th2) ile sonuçlanan sitokin ve kemokin etkileşim sürecini başlatır (129). Th2 hücreler IL-4, IL-5, IL-10 üretirken, Th1 hücrelerde antagonistik sitokinler üretilmektedir (IFN- γ , lenfotoksin, IL-2) ve bu sitokinler, mikrobiyal antijenlere bir yanıt olarak yapılmaktadır. Gebelik süresince, doğumda ve yaşamın ilk aylarında Th2 bağışıklık yanıtı baskındır (130). Bu dönemde atopi gelişimini belirleyen faktörler arasında genetik predispozisyon, allerjenlere anne karnında maruz kalış, annenin atopik bünyesi, pasif sigara maruziyeti gibi faktörler bulunmaktadır. Yaşamın erken döneminde mikrobiyal ajanlar, özellikle intrasellüler patojenler, bağışıklık sisteminin doğuştan var olan hücrelerinden olan makrofajlardan IL-12 üretimine neden olur. IL-12, Th1 hücrelerin farklılaşmasında gerekli en önemli faktördür. Bu sitokinin üretiminin mikroorganizmalar tarafından tetiklenmesi, başarılı bağışıklık yanıtının başlangıcında önemli rol oynar. Hijyen hipotezine göre eğer IL-12 üretimi, çocukluk çağında ilk sistemik infeksiyonun erken evresinde meydana gelmezse Th2 hücreler baskın olacak ve genetik olarak yatkın çocuklarda atopi gelişecektir (131). Başka bir deyişle Th1 yolunu güçlendirecek infeksiyonlara maruziyetin engellenmesi, allerjik hastalık riskini artıracaktır.



Şekil 2.4.1. Th1/Th2 dengesini etkileyen parametreler

Kısaltmalar: T helper (Th), İmmüoglobülin (Ig) Kaynak: A.B. Dursun, D Mungan. Mikobakteriler ve allerjik hastalıklar. Allerji İmmünoloji 2004;2(2):89-94

İnfeziyoz patojenler arasında en çok ilgi çekenini seksenden fazla türü mevcut olan ve doğada yaygın olarak bulunan mikobakterilerdir. Birçok bakteri ve viral ajan gibi güçlü bir Th1 tipi immün yanıt uyarıcısıdır. Bu nedenle çocukluk çağında mikobakterilerle karşılaşmanın azalmış olması atopik hastalıkların artan insidansından sorumlu önemli bir faktördür.

Mikobakterilerin lipoproteinleri makrofajlardaki “toll-like” reseptörlere (TLR) bağlanarak, IL-12 yapımına neden olmaktadır. Salınan IL-12, T-hücre ve doğal öldürücü hücreleri uyararak IFN- γ yapımına yol açmaktadır. IFN- γ makrofajları uyararak IL-12 yapımının artmasına ve bu hücre içi mikroorganizmanın yok edilmesine yardımcı olmaktadır. Makrofaj ve nötrofillerden kaynaklanan IL-12 Th1 tipi T-hücrelerin gelişimi ve farklılaşmasına neden olmaktadır (132).

Günümüzde allerjik hastalıkların tedavisinde önemli gelişmeler kaydedilmesine karşın atopik hastalık prevalansı artmakta ve gelişmiş ülkelerde %30 oranlarına ulaşmaktadır (133). Bu durumun nedenleri arasında; hava kirliliği, sigara, diyet, yaşam koşullarındaki değişiklikler, çocukluk çağı infeksiyonlarının azalması, uygulanan aşılama programları, yükselen hayat standartları, batı tipi yaşam tarzı, allerjen maruziyetinin artması gibi faktörler sorumlu tutulmaktadır. Uygulanan aşılama programları ile infeksiyon hastalıklarının da giderek azaldığı dikkat çekmektedir (134). Yapılan çalışmalarda da atopi ile viral infeksiyonlar ve TCT duyarlılığı arasında karşıt bir ilişki saptanması bu konuya yönelmeye neden olmuştur (134,135). Çalışmalarda cinsiyet farklılığının da bu ilişkiyi etkileyebileceği bildirilmiştir (136). Th lenfositler; allerjik inflamasyonda merkezi düzenleyiciler olup ürettikleri sitokinlere göre subgruplara ayrılırlar. Th1 hücreleri, IFN- γ salgılayarak B hücrelerinde IgE üretimini inhibe ederken, Th2 hücreleri IgE yapımını uyarırlar (137). İmmün sistemi etkileyen herhangi bir durum, yukarıdaki etkileşim nedeniyle dengeyi bir yöne kaydırabilir. Örneğin; hücrel immüitenin potent bir uyarıcısı olan BCG aşısı IFN- γ 'yı indükleyerek Th1 tipi immün cevaba yol açar (138).

Tip I bağışıklık yanıtını uyardığı bilinen MTB'nin atopi ile ilişkisi de dikkati çeken bir konu olmuştur. *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dpt) ile IgE sentezi uyarılmış PPD (-) olan atopik çocuklarda, BCG aşısından sonra IgE sentezinin azaldığının gösterilmesi, aşının Th2' yi baskıladığı yorumuna yol açmıştır (139). Japonya'da yapılan epidemiyolojik bir çalışmada, 6 ve 12 yaşlarında BCG aşısı öncesi rutin TCT uygulanan 867 çocuk üzerinde, TB ve azalmış atopi riski arasında olası bir ilişki olduğu

saptanmıştır (135). On iki yaşında tüberkülin yanıtı ile aynı yaşta total ve allerjen spesifik IgE düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir.

Allerjik hastalıklarla TB infeksiyonu arasında negatif korelasyon varsa, geçtiğimiz yüzyılda pek çok ülkede TB insidansındaki azalmanın, astım ve diğer allerjik hastalıkların artmasına katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir (127). Amerika, Kanada, Yeni Zelanda ve Avrupa'da 23 farklı ülkeden 85 merkezde yürütülen bir çalışmada, yaşları 13–14 olan 235.477 çocukta TB kayıt oranları ile astım ve rinokonjunktivit semptomları arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu araştırmaya göre TB kayıtlarında her 100.000'de 25'lik artış, hışıltılı solunum prevalansında %4,7 mutlak azalma ile ilişkilidir (140). 31 inaktif ve 66 aktif TB olgularının atopi açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada TB infeksiyonu seyri sırasında halen mevcut allerjik hastalık sıklığı, inaktif olgulara kıyasla daha düşük bulunmuştur (141). Bu sonuç, MTB'nin Th2 gelişimini önleyen sitokin üretimini artırarak allerjik hastalıkları önleyebileceği hipotezini desteklemektedir.

Çocuklarda TB ve atopi ilişkisini inceleyen ilk çalışmayı, Arkwright ve ark. atopik dermatitli çocuklarda çift-kör plasebo-kontrollü olarak yapmışlardır (142). Bu çalışmada tek doz intradermal uygulanan *M. vaccae* (SRL 172)'nin atopik dermatit bulgularını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Bu konuda deneysel yapılan bir çalışmada allerjik rinit modeli geliştirilen farede intranazal yoldan uygulanan PPD'nin bu hastalığın başlangıcını engellediği ancak hastalığın alevlenmesini etkilemediği saptanmıştır (143).

Mikobakterilerin Th2 tipi immün yanıtı baskılayıcı özelliğinden tedavide yararlanmak amacı ile BCG veya *Mycobacterium vaccae*'nin kullanıldığı bir çalışmada, ısı ile öldürülmüş *M. vaccae*'nin subkütan yolla uygulanımı deney hayvanlarında IgE yapımını baskılamış ve splenik hücrelerden IL-5 yapımını engellemiştir. Yine başka bir fare deneyinde Erb ve ark. BCG'nin intranazal kullanımının pulmoner eozinofiliyi ve ovalbumine karşı IL-5 yapımını bloke ettiğini saptamışlardır. Herz ve ark. ise 1998 yılında yaptıkları fare deneyinde BCG'nin IV olarak uygulandığında IFN- γ 'yı arttırdığını ve IL-4, IL-5, IgE/IgG1 oranını, hava yolu eozinofilisini azalttığını göstermişlerdir (132).

Erken yaşta BCG ile aşılmanın allerjik hastalıklara karşı koruyucu olabileceği görüşünü ileri süren ilk epidemiyolojik çalışma ise Shirakawa ve ark. tarafından bildirilmiştir (135). Bu çalışmada 867 okul çağı Japon çocuğunda PPD deri yanıtı pozitif olanların, negatif olanlara göre allerjik hastalığa yakalanma olasılığının daha az, ayrıca serum total ve spesifik IgE düzeyinin ve Th2 tipi sitokinlerin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar bu çalışmanın sonunda gelişmiş ülkelerde giderek artan allerjik hastalık prevalansından TB hastalığındaki azalmanın sorumlu olabileceğini ileri

sürmüşlerdir. Başka bir çalışmada yaşları 3–14 arasında değişen 400 çocuk, doğumda BCG yapılmış olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılmış ve aeroallerjenlere karşı deri testi duyarlılıkları değerlendirilmiştir (144). BCG aşısı yapılmış olan grupta allerji deri testi pozitifliği %21 iken, BCG aşısı yapılmamış olanlarda %40 olarak saptanmıştır. Ayrıca başka bir çalışmadan çıkan ilginç bir sonuç da aşının uygulanma zamanı ile ilgili olmuştur. BCG aşısı hayatın ne kadar erken döneminde uygulanırsa, atopiyi o kadar çok engellediği bulunmuştur. Aşının hayatın ilk bir haftası içinde uygulandığı çocuklarda üç allerjenden birine karşı pozitif deri reaksiyonu verme olasılığı %5'ten az iken, birinci aydan sonra uygulandığında bu oran %10, 183. günden sonra ise %15 olarak tespit edilmiştir (145).

BCG aşısının Th2 tipi yanıt üzerine baskısını araştıran bir başka çalışmada in vitro ortamda allerjik çocukların periferik kan mononükleer hücreleri fitohemaglutinin ve Dpt ile stimüle edilmiş ve polimeraz zincir reaksiyonu ile IFN- γ ve IL-5 mRNA ekspresyonu değerlendirilmiştir. Sonuçta stimülasyon sonrası IFN- γ ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenmiştir. Uyarılar sonrasında IL-5 mRNA ekspresyonunda azalmaya eğilim olmakla birlikte sadece fitohemaglutinin ile uyarımda aşı sonrasında anlamlı bir azalma elde edilmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda BCG aşısı sonrasında Th1 dominansı olduğu gösterilmiştir (146).

Tüm bu çalışmaların yanında TB ve BCG aşısı ile atopi arasında herhangi bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.

2.5. Sigara ve Atopi

Allerjenlerle duyarlılaşmış kişilerde hastalığın ortaya çıkması genellikle mevcut olan risk faktörlerinin varlığında daha kolay olmaktadır. Sigara dumanı allerjik hastalıklara zemin hazırlayabilmektedir.

Sigaranın atopi prevalansını arttırıcı etkilerinin yanında, sigaranın astım ve allerjik hastalıkların gelişimini önlediğini öne süren çalışmalar da mevcuttur.

İsveç'te yapılan bir çalışmada sigara içen bayanlarda astım riski 1,6 kat fazla iken, erkeklerde fark saptanmamıştır (147).

Sigara dumanına maruz kalma ve astım, 0–5 yaşları arasında 4331 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada incelenmiş, anneleri en az yarım paket sigara içen çocuklarda toplam 2,1 kat daha fazla astım görülme riskinin olduğu; ilk yaşta ise bu riskin 2,6 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Yine anneleri sigara içen çocuklarda cilt testlerinde allerji daha sık saptanmış; ebeveynleri sigara içen erkek çocukların kan IgE ve

eozinofil düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (77). Çocukluktaki pasif sigaranın erişkin astımı için bir risk faktörü olduğu da gösterilmiştir (86).

Astımlı hastaların aktif sigara içimi, semptomların daha şiddetli olmasına, yıllık FEV1 azalma hızının fazlalığına, steroidlere yanıtın azalmasına, ölümcül astım riskinin artmasına ve havayolu inflamasyonunda değişikliklere yol açmaktadır.

Aileleri sigara içen çocuklarda yapılan cilt testlerinde çevresel allerjenlere karşı duyarlılık, sigarasız ortamda bulunan çocuklara göre daha yüksek bulunmuştur (148). Sigara alışkanlığı olan ailelerin çocuklarında kanda eozinofil ve total IgE düzeyleri ile günlük içilen sigara sayısı arasında korelasyon saptanmıştır (149).

Aktif sigara içiminin total IgE düzeyini arttırıcı etkisi olduğu genel kabul görmektedir (150). Yüksek IgE düzeyine sahip astımlılarda sigaranın IgE düzeylerini daha da arttırdığı gösterilmiştir (151). Sigara ile total IgE düzeyleri arasındaki ilişki iki mekanizma ile açıklanmaya çalışılmıştır. Birincisi, sigaranın IgE yapımına hücresele düzeyde direkt etkisidir. IgE Th hücreler tarafından yapılmakta, sigara Th/Ts oranını değiştirmektedir (152). İkinci mekanizma ise sigaranın solunum yolu permeabilitesini arttırarak allerjenlerle teması kolaylaştırmasıdır. Sigara içenlerde solunum yolları permeabilitesi artmaktadır (153). Hava yollarındaki bu permeabilite artışının artmış oksidan stres üzerinden olabileceği ileri sürülmüştür (154). Birçok inflamatuvar akciğer hastalığında olduğu gibi astımda da oksidatif stres ve reaktif oksijen radikallerinin rolü vardır. Son yıllarda İngiltere'deki astım prevalansındaki artış diyetle alınan antioksidanların alımındaki azalmaya bağlanmaktadır (155).

Bazı çalışmalarda sigaranın değişik aeroallerjenlere yanıtı etkilediği ileri sürülmüştür. Özellikle somon balıkçılığıyla uğraşanlarda sigaranın astım gelişimini arttırdığı gösterilmiştir. Barcelona'da astım epidemisinde, sigaranın soya fasülyesine karşı allerjik reaksiyonu arttırdığı saptanmıştır (156, 157).

Danimarka'da 19–29 yaş arası gençlerde astım prevalansı değerlendirilmiştir. Aktif sigara içimi ile astım arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (158). Jonson ve ark. nin pasif sigara dumanına maruz kalan 7882 kişi arasında yapmış oldukları çalışmada astım ile pasif sigara maruziyeti arasında ilişki bulunmuştur (159). Önemli bir halk sağlığı problemi olan atopik dermatit ile sigara ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada sigara içenlerde allerjik kontakt dermatit riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Piipari ve ark. nin yapmış olduğu bir çalışmada ise sigara içiminin erişkin dönemdeki astım için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Sigaranın allerjik hastalık gelişiminde bir risk faktörü olmadığına, hatta atopik hastalıkları önleyici rol oynadığına yönelik çalışmalar da mevcuttur.

Sigaranın sık rastlanan aeroallerjenlere karşı deri reaksiyonunu etkilemediği gösterilmiştir (160). Yine allerjik alveolitler ile sigara arasında negatif ilişki bulunması ise sigaranın potansiyel immünsüpressif etkisine bağlanmıştır (161).

İsveç'te 6909 erişkin ve bunların çocukları (4472) üzerinde yapılan bir çalışmada sigara içiminin atopik hastalıklar gelişimi üzerine etkisi incelenmiştir. Bu epidemiyolojik çalışmanın sonucunda aktif sigara içimi ile polen ya da hayvan tüyü gibi solunumsal allerjenlere bağlı atopik hastalık gelişim riskinin azaldığı görülmüştür (162). İnflamatuar ve vazodilatör bir mediatör olan nitrik oksit (NO) astımda ve diğer inflammatuar hava yolu hastalıklarında arttığı bilinmektedir (163). Astımda artmış olan NO Th2 lenfositlerin uyarısına bağlı gelişen eozinofilik inflamasyonun sonucudur (164). Astımda NO düzeylerine inhaler steroidlerin ve sigaranın etkisinin incelendiği bir çalışmada sigaranın inhaler steroidlere benzer şekilde NO düzeylerini düşürdüğü görülmüştür (165). Verleden ve ark. nın, astımlı hastalarda artmış olan NO düzeyi üzerine sigaranın azaltıcı etkisini gösterdikleri çalışmalarının aksine, çevresel sigara dumanına maruz kalan genç çocuklarda, ekshale NO düzeyinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise NO seviyelerinde anlamlı artış saptanmıştır (167). Astım üzerine genetik ve çevresel faktörlerin incelendiği başka bir epidemiyolojik çalışmada sigara içiminin erişkin tip astım için bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir (166).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Olgu Seçimi

Çalışmamıza, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde görev yapmakta olan gönüllü, bilinen sistemik hastalığı olmayan 60 sağlık çalışanı alındı. Sağlık çalışanları, hastane ortamında çalışarak TB hastalığına maruziyet riski taşıyan kişilerin tümünü kapsamaktadır. Bu tanımın içine; doktor, hemşire, yardımcı sağlık personeli, diş hekimi, teknisyen, laboratuvar ve morg çalışanı, acil servis personeli, yarım gün çalışan personel, geçici kadro ile hastane ortamında çalışanlar, diyetisyen, sekreter ve kapı görevlileri girmektedir.

Olgular sigara içim özelliklerine göre iki gruba ayrıldı. İlk grubu en az 5 paket-yılı sigara içme öyküsü olan sağlıklı 30 kişi, ikinci grubu hiç sigara kullanmamış sağlıklı 30 kişi oluşturdu. Olgularda, yenidoğan ve erken çocukluk dönemindeki ev-içi sigara içim durumu sorgulanarak pasif sigara maruziyeti değerlendirildi.

İlk grupta 15 kadın, 15 erkek bulunuyordu ve yaş ortalamaları $28,5 \pm 2,7$ yıldır. 2. grupta 15 kadın, 15 erkek vardı ve yaş ortalamaları $27,9 \pm 3,2$ yıldır. Sağlık çalışanlarına yaş, hastanede çalıştığı süre, ailesinde TB hastalığı öyküsü, geçirilmiş TB öyküsü olup olmadığı soruldu. BCG skarları değerlendirildi ve TCT yapıldı. TCT sonucu 6–14 mm olanlar BCG'ye atfedildi. 15 mm ve üzeri olanlar ise pozitif olarak kabul edildi.

Kişilerin çalışma anında ve çalışmadan önceki bir ay içinde herhangi bir sisteme ait infeksiyon geçirmemiş olmasına dikkat edildi. Kişisel ve ailesel atopi öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı. Her iki gruptaki olguların hiçbirinde astım, alerjik rinit, atopik dermatit, eksternal otit, ürtiker, anjiödem, anafilaksiyi düşündürebilecek semptom ve bulgu yoktu. Fizik muayene bulguları normaldi. Aktif infeksiyon olmadığını göstermek amacıyla tüm olgularda tam kan sayımı, C-reaktif protein ve akciğer grafisi değerlendirildi.

Çalışmamız, fakültemiz Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu onayları alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir.

3.2 Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Eozinofillerin diurnal ritim göstermesi nedeniyle çalışmaya alınan kişiler standardizasyon açısından sabah aç olarak geldiler. Tüm olgulardan araştırılacak parametrelerin ölçümü için periferik venöz kan örnekleri fizik muayene sonrası alındı. Çalışmaya alınan olgulardan, total eozinofil ve tam kan sayımı için K-EDTA'lı tüpe 3ml, total IgE ve CRP için katıksız biyokimya tüpüne 5 ml periferik venöz kan örneği alındı.

Total IgE değeri *türbidoimmunometrik yöntem ile (Roche Hitachi Modüler Sistem)*, total eozinofil ve lökosit sayımı *cell-dyn-3700* ile, CRP düzeyi *türbidoimmunometrik yöntem ile (Roche Hitachi Modüler Sistem)* ölçüldü. Serum total IgE düzeyi 0–100 IU/ml, total eozinofil sayısı 0-500 / µl, CRP düzeyi 0-10 mg/L olması durumunda ve kan periferik yaymasında eozinofil oranı <%7 ise, bu ölçümler normal olarak değerlendirildi.

3.3. Allerji Deri Testinin Uygulanması

Olgular, gıda allerji öyküleri olmamasına rağmen, gıda allerjenlerine yönelik DPT uygulamadığımız için sabah aç olarak geldiler. Standart allerjenler kullanılarak ön kol iç yüzüne, 13 adet genel aeroallerjen (*D. pteronyssinus*, *kedi*, *köpek*, *A. vulgaris*, *P. pratense*, *C. avellana*, *B. alba*, *C. herbarum*, *lateks*, *hamamböceği*, *Parietaria officinalis*, *Olea europea*, *Alternaria alternata*) içeren test paneli ile yapıldı (Stallergenes, France). Hastaların işlem öncesi en az 1 hafta içinde deri testi cevabını etkileyebilecek antihistaminik veya benzeri ilaçlar almamalarına dikkat edildi. Allerjen ekstreleri hastanın koluna damlatıldıktan sonra epidermis ince bir lanset yardımıyla delinerek 15 dakika beklendi. Allerjen ekstreleri, aralarındaki mesafe 2 cm. den fazla olacak şekilde uygulandı. Allerjene verilen deri cevabı, 20 dakika sonra oluşan ödem reaksiyonunun çapı ölçülerek belirlendi. Negatif kontrol cevabından 3 mm ve daha fazla olan endürasyon pozitif allerjik duyarlılık olarak kabul edildi. Tüm sonuçlar bu konuda deneyimli bir doktor tarafından değerlendirildi.

3.4. Ekspiryum Havasında Karbonmonoksit Ölçümü

Sigara içimi ekshale karbonmonoksit (CO) testi ile değerlendirildi. Olgulara ölçüm yöntemi ve cihaz hakkında bilgi verildikten sonra, ölçüm için “Portable MicroCO Meter” (Micro Medical, England) cihazı kullanıldı. Tüm değerlendirmeler aynı kişi tarafından yapıldı. Ekshale CO ölçümünde burun bir mandalla kapalı iken derin bir inspirasyon yapıldı, 20 saniye kadar nefes tutulduktan sonra bir ağızlık yoluyla cihaz içine yavaş ve tam bir ekspirasyon yapıldı. Ölçümler COHb(%) ve CO(ppm) değerine göre heavy smoker, light smoker ve nonsmoker olarak yorumlandı. Sigara alışkanlığı olanlarda, sigara içme düzeyi paket-yıl olarak hesaplandı ve sigara başlama yaşları ile sigara içme süreleri kaydedildi.

Tablo 3.1. Ekshale CO değerine göre sigara tüketiminin değerlendirilmesi

CO(ppm)	%COHb	Sigara tüketimi
0-5	0-0,8	Non smoker
6-10	1-1,6	Light smoker
11-72	1,8-12	Heavy smoker
>72	>12	Suspected Poisoning (CO zehirlenmesi şüphesi)

3.5. Tüberkülin Cilt Testi Yapılması ve Değerlendirilmesi

TCT uygulanacak saha herhangi bir antiseptikle silinmeden, mümkün olduğunca kılsız, venlerden uzak ve cilt lezyonunun olmadığı bölgeye uygulandı. Sol önkolun 2/3 üst kısmının iç ya da dış yüzüne, intradermal olarak yapıldı. PPD'nin 5 TÜ'nden 0,1 ml doz deri içine verildi. TCT 1 ml. lik dizyem taksimatlı, bir kullanımlık 27 gauge kalınlığında iğnesi olan enjektör ile cilt yüzeyinin hemen altına iğne ucunun kesik kısmı yukarı gelecek şekilde uygulandı. Enjeksiyondan sonra 6–10 mm çaplı bir kabarcık oluşması ve enjeksiyon sırasında hafif dirençle karşılaşılması testin doğru uygulanması olarak kabul edildi. Bu test uygun yapılmamışsa hemen ikinci bir test dozu, birkaç cm uzak bir yere yapıldı.

TCT yapıldıktan 72 saat sonra test sonucu okunurken hipereminin çapı göz önüne alınmayıp, sertlik şeklinde saptanan endürasyonun çapı ölçüldü. Endürasyon varlığı inspeksiyonla ve palpasyonla saptandı. Bir tükenmez kalem ucu, deriye 45 derece açıyla test yapılan bölgeye doğru ilerletildi. Endürasyon sınırına gelindiğinde kalem ucu deriye takıldığında bu nokta endürasyon sınırı olarak kabul edildi. Endürasyonun başladığı noktalar belirlendi. Endürasyon çapı şeffaf bir cetvelle milimetrik olarak ölçüldü. Önkolun doğrultusuna dik olan çap okundu. TCT testi sonucu 15 mm ve üzerinde olanlar latent tüberküloz infeksiyonu olarak kabul edildi. 6–14 mm arasında olanlar ise daha önceden uygulanmış olan BCG aşısına atfedildi.

3.6. İstatistiksel Yöntem

Çalışmamızda, istatistiksel değerlendirme “ SPSS 11.5 for Windows” yazılım programı ile yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma veya yüzde olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar Student’s t, Mann Whitney U, Ki-kare ve Fisher’s exact testleri ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için, p değerinin 0,05’in altında olması kriter kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza, en az 5 paket yılı sigara kullanma öyküsü olan sağlıklı 30 kişi ile, hiç sigara kullanmamış sağlıklı 30 kişi olmak üzere toplam 60 kişi dahil edildi. Her iki grupta da cinsiyet ve yaş ortalamaları benzerdi. Sigara içen grupta ortalama sigara kullanımı $7,82 \pm 3,32$ paket-yıl olarak hesaplandı. Olguların hepsi, yenidoğan ve çocukluk dönemi rutin aşılama programları uygulanmış, kentsel yaşam sürdüren ve sosyoekonomik durumları kötü olmayan kişilerdi.

Çalışmaya alınan tüm olgulara TCT uygulandı. Olguların tümünde TCT sonucu 10 mm üzerinde saptandı. 10-14 mm arasındaki TCT değerleri BCG aşısına atfedildi. 15 mm ve üzeri TCT değerleri ise pozitif kabul edilerek latent TB infeksiyonu olarak yorumlandı. TCT 15 mm ve üzeri olanlar 39 kişi (%65), 14 mm ve altı olanlar (10–14 mm arası) 21 kişi (%35) idi. Olguların hiçbirinde TB öyküsü mevcut değildi. Çalışmaya alınan kişilerin tümüne direkt akciğer grafisi çekildi. Geçirilmiş ve aktif akciğer TB hastalığını düşündürecek radyolojik görünüm saptanmadı. Olgularda aktif infeksiyonu gösteren akut faz reaktanlarından kan lökosit sayımı ortalama $6849,83 \pm 1418,53$ /mm³ (minimum 4.530/mm³, maksimum 10.500/mm³) iken, C-reaktif protein düzeyi ortalama $1,03 \pm 1,16$ mg/L (minimum 0 mg/L, maksimum 5,50 mg/L) idi. Kan lökosit sayımı ve CRP düzeyleri normal olarak değerlendirildi. 2 olgu dışında, 58 (%96,66) olgunun en az bir BCG skarı mevcuttu. Ortalama skar sayısı $1,58 \pm 0,67$ adet olarak hesaplandı. Çalışmaya katılanların hiçbirisinde allerjik hastalık semptom ve bulgusu yoktu ve fizik muayeneleri normaldi. Atopi, deri prick testi pozitifliği ile değerlendirildi. Buna göre atopisi olan asemptomatik olgu sayısı 16 (%26,7) saptanırken, atopisi olmayan olgu sayısı 44 (%73,3) olarak saptandı. En sık saptanan aeroallerjenler sırasıyla; *D. pteronyssinus* 7 kişide (%11,7), *P. pratense* 5 kişide (%8,3), *hamamböceği* 4 kişide (%6,7) saptandı. DPT'si pozitif olan olguların 11'inde (%68,8) tek bir alerjene, 5'inde (%31,25) ise 2 veya daha fazla allerjene karşı duyarlılık mevcuttu.

Tablo 4.1. Olguların genel özellikleri

Cinsiyet	30 K, 30E
Yaş (yıl)	28,2±3,0
Sigara (n) (%)	30 (50)
Pasif sigara maruziyeti (n) (%)	43 (71,7)
BCG aşısı (n) (%)	58 (96,7)
TCT (mm endurasyon)	16,4±4,3
Atopi (n) (%)	16 (26,7)
CRP (mg/L)	1.0±1,1
BK (/mm ³)	6849,8±1418,5

Kısaltmalar: CRP (C- Reaktif Protein), BK (Beyaz Küre), TCT (Tüberkülin Cilt Testi), BCG (Bacillus Calmette Guerin)

Sigara içen grupta, TCT 15 mm ve üstünde olan olgu sayısı %70 iken, sigara içmeyenlerde bu oran %60 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Deri prick testleri karşılaştırıldığında; sigara içen grupta, 5 kişide (%16,7), sigara içmeyenlerde ise 11 kişide (%36,7) deri prick testi pozitifliği saptandı. Sigara içmeyen grupta deri prick testi pozitifliği daha fazla olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Her iki gruba uygulanan ekshale CO testi sonucunda, sigara kullananlarda ekshale COHb yüzdeleri ve COppm ortalamaları sırasıyla $1,58 \pm 0,92$ ve $9,96 \pm 5,71$ iken, sigara içmeyen grupta ise sırasıyla $0,48 \pm 0,27$ ve $2,66 \pm 1,24$ olarak saptandı. COHb ve COppm ortalamaları iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$, $p<0,0001$).

Serumda total eozinofil seviyeleri incelendiğinde, sigara içenlerde ortalama total eozinofil sayısı $141,66 \pm 116,02 / \mu\text{L}$, ortalama total IgE düzeyi $23,07 \pm 29$ IU/ml olarak saptandı. Diğer grupta ise total eozinofil sayısı $103,33 \pm 81,93 / \mu\text{L}$, ortalama total IgE düzeyi ise $43,62 \pm 62,22$ IU/ml olarak hesaplandı. Bu değerlerde, her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$).

Aktif sigara içenlerde ve içmeyenlerde atopi prevalansı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.2. Sigara içen ve içmeyen olguların karşılaştırılması

	Sigara içen (N:30)	Sigara içmeyen (N:30)	P değeri
Yaş (yıl)	28,5 ± 2,7	27,9 ± 3,2	p>0.05
Cinsiyet	15 K / 15 E	15 K / 15 E	p>0.05
TCT ≥ 15mm	%70	%60	p>0.05
TCT 10-14mm	%30	%40	p>0.05
Atopi varlığı	% 16,7	% 36,7	p>0.05
Pasif sigara maruziyeti	24 (%80)	19 (%63,3)	p>0.05
COHb (%)	1,58 ± 0,92	0,48 ± 0,27	p<0,0001
CO (ppm)	9,96 ± 5,71	2,66 ± 1,24	p<0,0001
Total IgE(IU/ml)	23,07 ± 29	43,62 ± 62,22	p>0.05
Total eozinofil (/ µl)	141,66 ± 116,02	103,33 ± 81,93	p>0.05

Atopisi olanların 10'u (%62,5) erkek, 6'sı (%37,5) kadın idi. Atopisi olmayanların ise 20'si (%45,5) erkek, 24'ü (%54,5) kadındı. Cinsiyet açısından iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı (p>0.05). Yaş grupları değerlendirildiğinde; atopisi olanların yaş ortalaması 27,3 ± 3,0 iken, atopisi olmayanlarda 28,6 ± 2,9 olarak saptandı (p>0.05). Yaş ortalamaları açısından atopisi olan ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p>0.05).

Atopisi olanlarda TCT'si 14 mm ve altında olanlar 9 (%56,3) kişi iken atopisi olmayanlarda 12 (%27,3) kişi idi. TCT ölçümü açısından atopisi olan ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,03).

Atopisi olanlarda, yenidoğan ve çocukluk dönemindeki ev-içi sigara içim durumu değerlendirildi. Atopisi olanların %43,8'inde pasif sigara maruziyeti saptanırken, atopisi olmayanların %81,8'inde pasif sigara maruziyeti saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.008).

Atopisi olan grupta, ortalama total IgE düzeyi 62,89 ± 77,86 IU/ml, ortalama total eozinofil sayısı 128,12 ± 70,63 / µl olarak hesaplandı. Atopisi olmayanlarda ise bu oranlar sırasıyla 22,60 ± 27,70 IU/ml ve 120,45 ± 111,18 / µl idi. Atopisi olan ve olmayanlar

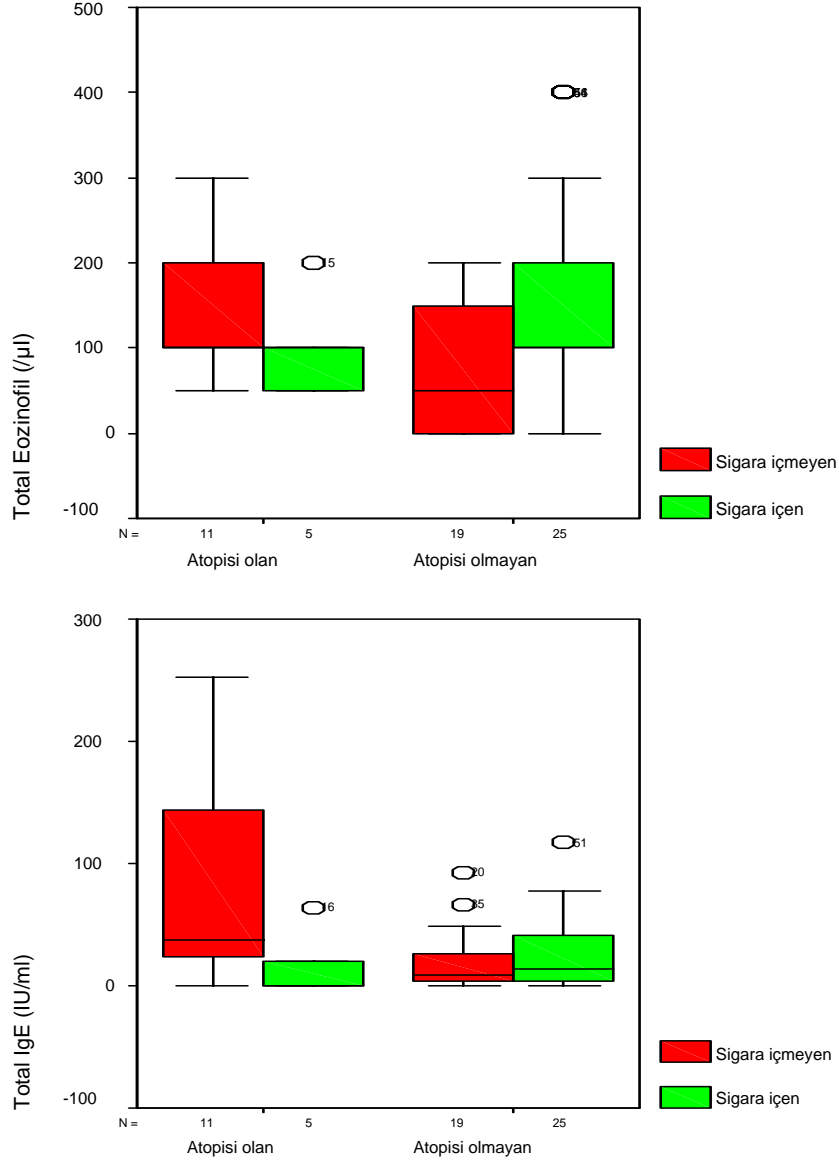
arasında total eozinofil, total IgE düzeyleri yönünden fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo 4.3. Atopisi olan ve olmayan olguların karşılaştırılması

	Atopisi olan (N:16)	Atopisi olmayan (N:44)	P değeri
Yaş (yıl)	27,3 ± 3,0	28,6 ± 2,9	$p>0.05$
Cinsiyet	10 E / 6 K	20 E / 24 K	$p>0.05$
TCT 10-14 mm	9 (%56,3)	12 (%27,3)	P=0,03
Pasif sigara maruziyeti	%43,8	%81,8	p=0.008
Total IgE (U/L)	62,89 ± 77,86	22,60 ± 27,70	$p>0.05$
Total Eozinofil (/ µl)	128,12 ± 70,63	120,45 ± 111,18	$p>0.05$

Atopisi olmayan grupta hiç sigara kullanmamış kişilerin ortalama total eozinofil sayıları $81,57 \pm 80,29 / \mu\text{l}$ olarak saptanırken, sigara kullananlarda bu değer $150,0 \pm 123,32 / \mu\text{l}$ olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.04$). Atopisi olmayan grupta sigara içenlerin ortalama total IgE düzeyi $24,34 \pm 29,61$ IU/ml saptanırken, içmeyenlerde ise $20,31 \pm 25,59$ IU/ml olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Atopisi olan grupta hiç sigara içmemiş olgularda total IgE ortalama $83,88 \pm 85,05$ IU/ml iken, sigara içenlerde total IgE ortalama $16,72 \pm 27,83$ IU/ml saptandı. Atopisi olanlarda sigara içiminin total IgE üzerine etkisi değerlendirildiğinde bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.04$). Atopisi olanlarda, sigara içiminin total eozinofil üzerine etkisi değerlendirildiğinde, sigara içenlerde total eozinofil sayısı $100 \pm 61,23 / \mu\text{l}$, sigara içmeyenlerde ise $140,90 \pm 73,54 / \mu\text{l}$ olarak hesaplandı. Total eozinofil açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$).



Şekil 4.1. Gruplara göre Total Eozinofil ve Total IgE düzeyleri

Hiç sigara kullanmayanlarda ekshale CO düzeyi üzerine atopinin etkisi değerlendirildiğinde; atopisi olanlarda %COHb ve COppm sırasıyla $0,5 \pm 0,21$ ve $3 \pm 1,26$ ölçülürken atopisi olmayanlarda sırasıyla $0,47 \pm 0,31$ ve $2,47 \pm 1,21$ olarak ölçüldü. Atopisi olanlarda ekshale CO parametrelerinde yükseklik olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

TCT 15 mm ve üzerinde olanlardan 21'i (%53,8) erkek, 18'i (%46,2) kadın idi. 14 mm ve altında olanlarda ise 9'u (%42,9) erkek, 12'si (%57,1) kadın olarak saptandı. Cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$). TCT 15 mm ve üzerinde olanlarda ortalama yaş $28,4 \pm 3,2$, 14 mm ve altında olanlarda $27,9 \pm 2,5$

saptandı. Yaş dağılımları açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

TCT 15 mm ve üzeri olanlarda ortalama skar sayısı $1,53 \pm 0,68$ saptanırken, TCT 14 mm ve altında olanlarda $1,66 \pm 0,14$ saptandı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Total IgE ve total eozinofil değerleri, TCT 15 mm ve üstünde olanlarda sırasıyla $33,1 \pm 51,9$ IU/ml ve $121,8 \pm 112,7$ / μ l olarak saptanırken, 14 mm ve altında olanlarda sırasıyla $33,7 \pm 45,1$ IU/ml ve $123,8 \pm 101,4$ / μ l olarak saptandı. Bu sonuçlara göre BCG aşısına atfedilen olgular ile, latent TB infeksiyonu kabul edilen olgular arasında total IgE ve total eozinofil oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.4. TCT pozitif olanlarla olmayanların karşılaştırılması

	TCT \geq 15mm (N:39)	TCT \leq 14 mm (N:21)	P değeri
Yaş (yıl)	$28,4 \pm 3,2$	$27,9 \pm 2,5$	$p>0.05$
Cinsiyet	21 E / 18 K	9 E / 12 K	$p>0.05$
Pasif sigara maruziyeti	%65	%71,4	$p>0.05$
Skar sayısı	$1,53 \pm 0,68$	$1,66 \pm 0,14$	$p>0.05$
Total IgE (IU/ml)	$33,1 \pm 51,9$	$33,7 \pm 45,1$	$p>0.05$
Total Eozinofil (/ μl)	$121,8 \pm 112,7$	$123,8 \pm 101,4$	$p>0.05$

5. TARTIŞMA

Allerjik hastalıklar son 10–20 yılda özellikle endüstrileşmiş ülkelerde belirgin artış göstererek bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Allerjik hastalıklar gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre belirgin olarak daha az görülmektedir. Hatta aynı ülke içerisinde kentsel bölgelerde allerjik hastalıkların prevalansı kırsal bölgelere göre daha yüksek saptanmıştır. Gelişmiş ülkelerdeki bu belirgin artışın sadece genetik etkenler ve tanı olanaklarının artışı ile açıklanamayacağı düşünülmektedir. Aile yapısının küçülmesi, kentsel yaşamın ön plana geçmesi, infeksiyon hastalıklarının azalması, kişisel hijyenin artması, katkı içerikli maddelerin artması gibi çevresel etkenlerin ve yaşam biçiminin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (hijyen hipotezi strachnan).

Aktif sigara içiminin ve pasif sigara maruziyetinin atopi ve allerjik hastalıklar gelişimi üzerine etkisini inceleyen epidemiyolojik ve klinik birçok çalışma yapılmıştır. Sigara içiminin atopi gelişimi üzerine etkili olduğunu gösteren yayınlar olduğu gibi, atopi gelişimini etkilemediğini hatta atopi ve allerjik hastalık gelişiminde koruyucu rol oynadığını savunan yayınlar da mevcuttur. Fakat genel kabul gören görüş, atopi prevalansını arttırdığı yönündedir. Yine son yıllarda allerjik hastalıkların artmasını açıklamaya yönelik görüşlerden en çok kabul göreni hijyen hipotezidir. Çocukluk çağında uygulanan aşılama programları, infeksiyon hastalıkları ile karşılaşmanın azalması atopi gelişiminde suçlanan faktörlerdir. Özellikle gelişmiş ülkelerde, son yıllarda atopik hastalıkların artışı ile TB infeksiyonunun ters korelasyon göstermesi dikkatleri MTB üzerine çekmiştir. Biz de çalışmamızda, atopi ve allerjik hastalıkların gelişimi üzerine sigara içimi ve latent TB infeksiyonunun etkisini değerlendirdik.

Çalışmamızda sigara içen grupta, TCT 15 mm ve üstünde olan olgu sayısı %70 iken, sigara içmeyenlerde bu oran %60 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Yenidoğan ve çocukluk dönemindeki pasif sigara maruziyeti değerlendirildiğinde; sigara içenlerin 24'ünde (%80) maruziyet olduğu, içmeyen grupta ise 19'unda maruziyet olduğu (%63,3) saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Deri prick testleri karşılaştırıldığında; sigara içen grupta, 5 kişide (%16,7), sigara içmeyenlerde ise 11 kişide (%36,7) DPT pozitifliği saptandı. Sigara içmeyen grupta DPT pozitifliği daha fazla olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Serumda total eozinofil seviyeleri incelendiğinde, sigara içenlerde ortalama total eozinofil sayısı $141,66 \pm 116,02 / \mu\text{L}$, ortalama total IgE düzeyi $23,07 \pm 29 \text{ IU/ml}$ olarak saptandı. Sigara içmeyenlerde ise total eozinofil sayısı $103,33 \pm 81,93 / \mu\text{L}$, ortalama total IgE düzeyi ise

43,62 ± 62,22 IU/ml olarak hesaplandı. Bu değerlerde de, her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$). Sonuçta, aktif sigara içenlerle, içmeyenler arasında atopi prevalansı açısından farklılık saptanmadı. Bu da sigara içiminin Th1/Th2 tip hücreler üzerine atopi gelişmesini uyaracak yönde belirgin bir etkisi olmadığını düşündürmektedir.

Atopi için belirtilen risk faktörleri arasında çocukluk döneminde uygulanan aşılar, yenidoğan dönemi pasif sigara maruziyeti, TB enfeksiyonu yer almaktadır. Çalışmamızda atopi için risk faktörü oluşturabilecek bu faktörler ayrı ayrı incelenmiştir.

Çalışmamıza alınan sağlıklı olgulardaki aeroallerjen duyarlılığı %26,7 olarak saptandı. Bu oran Türkiye' nin farklı bölgelerinde yapılmış benzer çalışmalara göre yüksektir. En sık aeroallerjen duyarlılığı ise literatürle uyumlu olarak ev tozu akarlarına karşı saptandı. DPT'si pozitif olan olgularda en sık *Dermatophagoides pteronyssinus* %43,7 *perietaria officinalis* %31,2 ve *hamamböceğine* %25 oranında duyarlılık gösterildi.

İzmir'de kırsal ve kentsel bölgelerden seçilen 9–11 yaş grubu öğrencilere, atopik hastalıklara yönelik anket ve DPT uygulanarak astım, rinit, egzema ve atopi prevalansının değerlendirildiği bir çalışmada atopi prevalansı %8,8 olarak saptanmıştır. Ayrıca bu çalışma da duyarlılığın çoğu ev tozu akarlarına karşı gösterilmiştir (168). Diyarbakır'da 3040 öğrencinin anketle değerlendirildiği çalışmada, astım, hırıltı, allerjik rinit, atopik dermatit sırasıyla %14,1, %22,4, %12,9, %7,8 olarak saptanmıştır. Pasif sigara, evde hayvan besleme, evde yaşayan kişi sayısı, sosyoekonomik durum allerjik hastalıklar açısından risk faktörü olarak anlamlı bulunmamış ve allerjik hastalıklar için en belirgin risk faktörünün atopi olduğu saptanmıştır(169). Antalya'da atopi prevalansının araştırıldığı bir çalışmada da astım, allerjik rinit, atopi prevalansı sırasıyla %9,4, %27,7, %31,1 olarak saptanmıştır. Duyarlılığı en sık saptanan allerjen ise %20,9 ile ev tozu akarlarında gösterilmiştir. Astım ve allerjik riniti olanlarda birden fazla allerjene karşı duyarlılık gösterilmiştir. Antalya'daki astım, allerjik rinit, atopi prevalansının Türkiye'nin diğer bölgelerinde yapılan çalışmalara göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (170). Eskişehir'de üniversite öğrencilerinin astım ve allerji prevalansı açısından değerlendirdiği bir çalışmada ise, asemptomatik öğrencilerde DPT pozitifliği %8,3 olarak saptanmıştır (11). Çelik ve ark. nin Ankara'da erişkinlerdeki atopi ve allerjik hastalıkların prevalansını araştırmaya yönelik yaptıkları iki aşamalı, populasyon temelli epidemiyolojik çalışmada, atopi prevalansı %25 olarak saptanmıştır (171). Bizim çalışmamızda atopi oranı bu çalışmaya benzer olarak %26,7 olarak bulundu. Fakat çalışmamıza alınan olguların tümü asemptomatik kişilerden seçilmiştir. Ayrıca ailede atopi öyküsünün olmaması, TB ve diğer enfeksiyon oranlarının yüksek görüldüğü hastane çalışanlarında yapılmış olması ve de

TCT'nin tüm olgularda 10 mm üzerinde olması gibi atopi ve allerjik hastalıkları azaltacak risk faktörlerinin bulunmasına rağmen, atopi oranı %26,7 olarak saptanmıştır.

Erişkinlerde atopi prevalansının araştırıldığı başka bir çalışma da Sin ve ark. nın İzmir'de genç sağlıklı popülasyonda yapmış olduğu araştırmadır. Coğrafik özelliklerin (bitki türleri, iklim, nem gibi) atopi prevalansı üzerine etkisi olup olmadığını değerlendiren çalışma, yaşları 15–25 arasında olan 277 kişiyi araştırmıştır. Kendilerinde ve ailelerinde allerjik hastalık semptomlarını sorgulayan ankette katılımcıların 123'ünde (%44,4) pozitif atopi öyküsü saptanmış, 277 kişinin 127'sinde (%46) ise en az bir allerjene karşı pozitif DPT cevabı saptanmıştır. En sık allerjen ise ev tozu akarı olarak saptanmıştır. Anket sonuçlarına göre atopik öykü tarifleyen 123 kişinin 68'inde (%55,2), atopi öyküsü tariflemeyen 154 kişinin ise 59'unda (%38) DPT pozitifliği belirlenmiştir. Atopi öyküsü tarifleyenlerde DPT pozitifliği anlamlı şekilde daha fazla saptanmıştır. Ortalama total IgE düzeyi DPT'si pozitif olanlarda 105,5 kU/L, DPT'si negatif olanlarda ise 57,7 kU/L olarak saptanmış ve DPT ile total IgE arasında korelasyon saptanmıştır (172). Çalışmamızda ise atopisi olan grupta, ortalama total IgE düzeyi $62,89 \pm 77,86$ IU/ml, ortalama total eozinofil sayısı $128,12 \pm 70,63 / \mu\text{L}$ olarak hesaplandı. Atopisi olmayanlarda ise bu değerler sırasıyla $22,60 \pm 27,70$ IU/ml ve $120,45 \pm 111,18 / \mu\text{L}$ idi. DPT pozitifliği olanlarla olmayanlar arasında total IgE ve total eozinofil düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Bu sonuç, atopisi olan asemptomatik kişilerde total eozinofil ve total IgE sentez mekanizmalarının farklı olabileceğini düşündürmektedir. Ya da çalışmaya alınan olguların tümünde TCT 10 mm üzerinde olması Th1 hücrelerden salınan sitokinleri arttırarak, atopide Th2 yönüne kaymış olan immüneyi dengelemiş olabilir. Bir başka mekanizma da atopisi olan asemptomatik kişilerde T regülatör sitokinlerin ve regülatör hücrelerin artması ve Th1/Th2 dengesinin sağlanması olarak düşünülmüştür. Ayrıca Sin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada DPT pozitifliği saptanan grupta semptomatik kişilerin olması ve bunların yüksek oranda olması ile total IgE değerleri, DPT negatif olanlara göre yüksek saptanmıştır.

Uzaslan ve ark. nın yapmış oldukları çalışmada, astma polikliniğine düzenli olarak kontrole gelen hastalar arasından seçilen 30 atopik, 20 nonatopik astmalı olgunun DPT'leri, atopik astmalıların intradermal test ile radioallergosorbent testleri (RAST) değerlendirilmiştir. Nonatopik astmalılarda sık rastlanan allerjenlerin standart hazırlanmış solüsyonları ile yapılmış olan DPT'de pozitif reaksiyon saptanmamıştır. Atopik astmalılarda ise prick ve intradermal deri testlerinde en sık pozitif reaksiyon veren allerjenleri ev tozu akarı (%87), hayvan epitel tüy ve kepekleri ile çim polenleri

oluşturmuştur. RAST yöntemi ile yüksek spesifik IgE antikor en sıklıkla akar (%87), çimen, hayvan epitel tüy ve kepeklerinden kaynak alan allerjenlere karşı saptanmıştır. Atopik astmalıların hepsinde, tüm astmalıların %60'ında ev tozu akarlarına karşı oluşmuş spesifik bir immün yanıt saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da atopik kişilerde en sık rastlanan allerjen ev tozu akarları idi. Fakat Uzaslan ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada, atopi öyküsü olmayan astmalı hastalarda hiç DPT pozitifliği saptanmamıştır. Bizim olgularımızda ise, atopi öyküsü olmayan sağlıklı kişiler olmasına rağmen %26,7'lik bir atopi oranı saptandı. Çalışmalarda iç ortamdaki allerjenlere maruz kalım ve duyarlılığın oluşması ile astma gelişimi arasında kuvvetli bir korelasyon saptanmıştır. Ev tozu akarları, astma ile ilişkisi en iyi tanımlanmış aeroallerjenlerden biridir. Türkiye'de iç ortamdan alınan tozların %11'inde yani her 9 tozlu ortamdan 1'inde akar enfestasyonu saptanmıştır. Allerjene maruz kalımı takiben bütün popülasyondaki kişilerin %10-20'sinde duyarlılık gelişmekte ve IgE üretimi ile birlikte spesifik immün yanıt oluşmaktadır. Ev tozu akarının ise özellikle daha immünojen olduğu bilinmektedir. Bu allerjene yüksek oranda maruz kalan atopik çocukların hepsinin duyarlılık gelişimi allerjene maruz kalım süre ve miktarına bağlı olarak her yaşta olabilmektedir. Dpt ve *D. farinae*'nin içinde bulunduğu I. grup ev tozu akarı için duyarlılık geliştiren eşik doz miktarı 2 mcg akar/1 gr ev tozudur. Duyarlı astmalılarda 10 mcg/1 gr ev tozu akut atağa yol açabilmektedir (173). Çalışmamızda da en sık ev tozu akarı duyarlılığı saptanmasına rağmen, immünojenitesi güçlü olan böyle bir allerjene karşı semptomların oluşmaması, bu allerjene maruziyet süresinin ve yoğunluğunun semptomatik olanlara göre daha az olması ile açıklanabilir. Ya da duyarlı kişilerde semptomları ortaya çıkaran yoldaki genetik değişimler (FcεRI polimorfizmi, FcεRI ile ilişkili hücrelerin aktivasyonunu düzenleyen genetik faktörler) buna neden olabilir. 1991 ve 1992 yılları arasında Kalyoncu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise ülkemizdeki astım hastaları atopi ve allerjen spektrumu yönünden incelenmiştir. Hastaların kontrol grubunda aralarında kan bağı bulunmayan eşleri alınmıştır. Atopi oranı astımlılarda %42, kontrol grubunda ise %26,1 olarak bulunmuştur. Astımlıların %30,8'i ev tozu akarlarına, %17,8'i çeşitli polenlere, %12,2'si hamamböceğine, %8,3'ü ev hayvanlarına, %5,2'si funguslara deri duyarlılığı gösterirken, sağlıklı kontrol grubundaki kişilerde ise; %19,8 ev tozu akarları, %7,3 polen, %11,1 hamamböceği, %2,9 ev hayvanları ve %2,2 ise funguslara karşı duyarlılık saptanmıştır (174).

İzmir'de perennial semptom tanımlayan 25 allerjik olgunun evinden toz örnekleri alınarak "dustscreen" yöntemi ile tozlardaki akar değerlendirilmiştir. Otuz dokuz evin 21

(%53,8)'inde *D.farinae* ya da Dpt'den birisi saptanmış. Evlerin çoğunda Dpt bulunduğu gözlenmiştir. Allerjik olguların evlerindeki Dpt düzeyi sağlıklı kontrolde elde edilen değerden yüksek olarak bulunmuştur (175). 1990'da Stockholm/Uppsala bölgesindeki 205 Türk üzerinde yapılmış olan bir araştırmada ise astım prevalansı %15,5 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada rastgele seçilen 71 kişide yaygın aeroallerjenler ile uygulanan deri testlerinde bulunan atopi prevalansı %32,4 olarak saptanmıştır. İsveç'e yeni gelenler ile, burada 10,5 yıldan uzun süre kalanların deri prick testleri karşılaştırıldığında, uzun süre İsveç'te kalanların allerjik durumlarının giderek İsveç'lilerin allerjen spektrumlarına benzedikleri görülmüştür. Türklerin allerjen spektrumlarındaki en önemli fark; Türkiye'de önemli bir allerjen olmayan huş ağacı polenine karşı ve evde hayvan besleme alışkanlığının daha yaygın olmasına bağlı kedi, köpek gibi hayvan duyarlılıklarında belirgin artış olmasıdır (176). Bizim çalışmamızda da atopisi olan kişilerde ev tozu akarlarına karşı duyarlılığının fazla saptanması, bu kişilerin evlerinde akarların sayıca fazla olduğunu ve maruz kalma sürelerinin uzun olduğunu düşündürmektedir.

Yapılan başka bir araştırmada herhangi bir ilaç reaksiyonu öyküsü olmayan ve son bir yıl içinde en az 3 kez bir penisilin preparatını herhangi bir problem olmaksızın kullanmış olan 147 çocukta penisilin majör determinantı (PPL) ve minör determinant karışımı ile "prick" ve intradermal testler yapılmıştır. Sonuçta %10.2 oranında testlerde pozitiflik bulunmuş. Bu sonuçlar doğrultusunda penisilin sık kullanımının çocuklarda duyarlanmaya neden olabileceği vurgulanmıştır. Bu çalışmadan yola çıkarak allerjenlere maruziyet sıklığının artması durumunda kişilerde semptomatik olmadan da DPT pozitifliği gelişebileceği söylenebilir. Bu nedenle çalışmamızdaki olguların asemptomatik olmasına rağmen DPT pozitiflik oranının yüksek saptanması, bu allerjenlerle karşılaşmanın atopisi olmayan sağlıklı olgulara göre daha sık olmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (177).

Adana bölgesinde aeroallerjenlerin dağılımını araştıran bir çalışmada, 2001–2002 yılları arasında bir yıllık polen sayımı yapılmıştır. Sonuçlara göre en fazla polenin ağaçlar tarafından (%82) oluşturulduğu gözlenmiştir. Mart ve Haziran ayları arasında *Gramineae* ve *Herb* polenleri ile nemlilik ve yağış arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Benzer bir ilişki, Mayıs ve Haziran aylarında ağaç polenleri ile ısı ve nemlilik arasında saptanmıştır. Semptomlar ile polen sayımları arasında kuvvetli bir korelasyon bulunmuştur. Sonuçlar doğrultusunda aeroallerjenlerin lokal olarak monitörize edilmesi ve bu doğrultuda allerjik hastaların test ve tedavi edilmeleri gerektiği vurgulanmıştır (179). Ankara atmosferindeki dominant olan polenleri belirlemeyi hedefleyen bir çalışmada,

Burkard cihazı ile üç ardışık yıl polen sayımı yapılmıştır (1994–1997). Elli iki polen tipi tanımlanmıştır. Ağaç polenleri total polen sayısının %85,9'unu oluşturmuştur. En erken polen ocak ayında atmosferde görülmüştür. Allerjik polenlerden, *Gramineae*, *Chenopodiaceae*, *Betula*, *Plantago*, *Acer*, *Qercus* Ankara atmosferinde yüksek konsantrasyonlarda saptanmıştır (178). Çalışmamızda ise ağaç poleni duyarlılığı düşük oranda saptanmıştır. Ağaç poleni duyarlılığının düşük oranda saptanması, çalışmamızın kasım-aralık ayları içerisinde yapılmış olmasına bağlanabilir.

Egzematöz eksternal otit ve gıda hipersensitivitesi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada egzematöz eksternal otit grubunda cilt testi pozitifliği (%48.1) ve spesifik IgE pozitifliği (%51.9) kontrol grubuna göre (cilt testi pozitifliği %12.5, spesifik IgE pozitifliği %12.5) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.02$). Bu sonuca dayanarak, egzematöz eksternal otit olgularının gıda hipersensitivitesi açısından irdelenmesi gerektiği vurgulanmıştır (180). Bu çalışmada kontrol grubunda olanlar asemptomatik olmasına karşın DPT pozitifliği %12,5 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda, gıda allerjisi olanlar çalışma dışı bırakıldı, bu nedenle çalışmaya alınan olgulara gıda allerjenlerine yönelik DPT uygulanmadı. Ülkemiz coğrafyasında yaygın bulunan 13 aeroallerjene karşı yapılan DPT'de %26,7 oranın saptanması, asemptomatik kişilerde aeroallerjen duyarlılığının, gıda duyarlılığından daha fazla olabileceğini düşündürmektedir. Bunun nedeni de uygulanan aeroallerjenlerin o coğrafyaya hatta bölgeye uygun seçilmesi, çevrede yaygın olması ve belirli mevsim dönemlerde yoğunluğunun artması olabilir. Ayrıca bu durumun gastrointestinal yolla alınan allerjenlere karşı oluşan immün toleransın, solunum yolu ile alınan allerjenlere karşı oluşan immün toleranstan daha etkili olmasına da bağlanabilir. Çalışma grubumuzdaki olgulara gıda allerjenlerine yönelik DPT uygulaması yapılarak, aeroallerjenlere karşı oluşan deri cevapları ile karşılaştırılmasının yapılmasının daha objektif bir değerlendirme sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Hijyen hipotezi ilk defa 1989 yılında David Strachan tarafından ileri sürülmüş ve bu hipotez daha sonra yapılan çeşitli çalışmalarla da doğrulanmıştır. Hijyen hipotezinin immünolojik temelini Tip1 (Th1) ve Tip2 (Th2) T helper hücreler arasındaki denge oluşturmaktadır. Gebelik süresince, doğumda ve yaşamın ilk aylarında Th2 yanıtı baskındır. Yaşamın erken dönemindeki olaylar, çevresel faktörler, özellikle sistemik infeksiyonlara neden olan patojenlere sınırlı maruz kalınması, yetersiz Th1 stimülasyonuna ve bunun sonucunda Th2 yanıtının baskın olmasıyla, genetik yatkınlığı olan kişilerde allerjik hastalıklara neden olmaktadır (181). Bizim sonuçlarımızda da doğumda ve doğum

sonrası dönemde evde sigara içiminin atopi prevalansını azalttığı belirlendi. Atopisi olanların %43,8'inde pasif sigara maruziyeti saptanırken, atopisi olmayanların %81,8'inde pasif sigara maruziyeti saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.008$). Bu sonuç yenidoğan döneminde baskın olan Th2 yanıtının pasif sigara dumanı ile baskılanmış olabileceğini düşündürmektedir. Pasif sigara içiminin atopi sıklığını arttırdığına ilişkin çalışma sonuçları ile, bu bulgumuz çelişmektedir. Bu açıdan da olgu sayısının arttırılarak pasif sigara içimi ile atopi ilişkisinin irdelenmesi uygun olacaktır.

Martinez ve ark. tarafından 1246 bebek doğumdan hemen sonra izleme alınmış ve astım gelişimi ile devamlılığını etkileyen faktörler uzun dönemde değerlendirilmiştir. Bu çocuklar 11 yaşına geldiklerinde, risk faktörleri ve prognozları birbirinden farklı 3 ayrı fenotip tanımlanmıştır. Bu fenotiplerden biri olan, geçici erken hışıltılı solunumu olan grupta, solunum yollarının gelişimi intrauterin hayatta olumsuz yönde etkilenmiştir ve bu grup sağlıklı bebeklere göre daha düşük solunum fonksiyonları ile doğmuştur. Bunun için en önemli nedenler; gebelikte içilen sigara, anne yaşının küçük olması, düşük doğum ağırlığı ve prematürelidir. Bu grubun atopi ve eozinofilik inflamasyonları bulunmamaktadır. Ayrıca astımda solunum fonksiyon testleri (SFT) doğumda normal düzeylerde olduğu halde, geçici “wheezing” olan çocukların SFT’leri, henüz hiç “wheezing” atağı geçirmeden önce bozuk bulunmaktadır. Viral solunum yolu infeksiyonları sırasında, allerjik inflamasyondan ziyade solunum yollarının yapısal özelliği nedeniyle hışıltı atakları ortaya çıkar. Bu çocuklar büyüdükçe solunum yollarının boyutları da değişir ve artık viral infeksiyonlar hışıltıya neden olmaz. Ancak SFT’leri hiçbir dönemde yaşitlarını yakalayamaz. Erken yaşlarda (<3 yaş) hışıltı ataklarının sonlanması nedeniyle prognoz çok iyi gibi görünse de, erişkin hayatta özellikle sigara da içerlerse kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gelişme olasılığı çok yüksektir. Günümüzde bu çocukları erken yaşta kolayca tanımlayabilecek bir kriter yoktur. Astımda pasif sigara içiciliğinin semptomları ve akut atakları tetiklediği, acil servislere başvuru sayısı ile ilaç gereksinimini artırdığı, çocuklarda geçici hışıltılı solunuma neden olduğu genel kabul görmektedir. İntrauterin sigara maruziyeti de solunum yollarının daha küçük boyutlarda kalmasına yol açarak akciğer gelişimini bozmaktadır. Bu tür çocukların doğumdan hemen sonra bakılan solunum fonksiyonları kontrollerden daha düşük bulunmaktadır (182). Ancak literatürde halen aktif ve pasif sigara içimi ile atopi ilişkisi tartışmalıdır ve çelişkili sonuçlar bildirilmektedir.

Adana'da 3164, Payas'ta 1353 öğrenciyi kapsayan bir çalışmada allerjik rinit prevalansı Adana'da %13,6, Payas'ta %16,1 olarak saptanmıştır. Ailesel atopi, egzema,

astım, bronşit geçirme, sinüzit ve riniti son 12 ayda veya daha önce geçirme gibi durumlar, her iki yerleşim birimindeki öğrencilerde allerjik rinit için risk oluştururken, ısınma şekli, annenin sigara içmesi, cinsiyet, evde bir paket ve üzerinde sigara içilmesi, evdeki oda sayısının dördün altında olması gibi faktörlerin ise risk oluşturmadığı saptanmıştır (183).

Sivas'ta yapılan bir çalışmada rastgele seçilen 569 olgunun 171'inde (%30,5) allerjik hastalık saptanmıştır. Yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum ve sigaranın astım prevalansını etkilemediği tespit edilmiştir. Allerjik rinit prevalansı %5.4 (n=37) bulunmuştur. Yaş, cinsiyet allerjik rinit prevalansını etkilemezken, düşük sosyoekonomik düzeyin allerjik riniti arttırdığı saptanmıştır. Allerjik dermatit prevalansı %3 (n = 17) saptanmıştır. Yaş ve cinsiyetin, prevalansı etkilemediği gösterilmiştir. Buna karşın yüksek sosyokültürel düzeyde allerjik dermatit prevalansı daha yüksek saptanmıştır. 171 vakanın %30'unda serum total IgE, %20'sinde total eozinofil sayısı yüksekmiş. Allerji saptanan grupta ortalama total IgE, periferik eozinofil sayısı, nazal yaymada eozinofil sayısı ve solunum fonksiyon testleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Dünyada allerjik hastalıkların sıklığındaki artış, allerjik hastalıkların epidemiyolojisi üzerine çalışmaların yoğunlaşmasına yol açmıştır. Bu prevalans artışıda, beslenme alışkanlıkları, sigara, hava kirliliği, işyeri şartları, iklim, coğrafik bölge, nem, ev tozu gibi faktörler üzerinde durulmuş ve atopinin bir halk sağlığı problemi olarak ele alınmasını gündeme getirmiştir. Bu çalışmada astım prevalansını etkileyen faktörlerden önemli olduğu düşünülen pasif sigara maruziyetinin prevalans ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Saraçlar ve ark. astım ve diğer allerjik hastalıklarla sigara arasındaki ilişkinin daha ayrıntılı sorular ile araştırılması gereğini savunmaktadırlar. Sonuçta pasif sigara maruziyeti ve aktif sigara içimi ile atopi ve allerjik hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklayan iki karşıt görüşte yayınlar mevcuttur (184).

Ülkemizde sigara içme sıklığı ve çocukların sigara dumanı ile temas etme oranı oldukça yüksektir. Bu durum bilgi eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Son yıllarda kadınlarda da sigara içme oranları giderek artmıştır. Gelişmiş ülkelerde ise sigara içme oranlarının giderek azalması, sigara pazarının bizim gibi gelişmekte olan ülkelere kaymasına ve sigara içme oranlarının artmasına neden olmaktadır. Yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda TB ve atopik hastalıklar arasında ters bir korelasyon bulunmuştur. TB prevalansının azalmasıyla atopik hastalıkların arttığı, bu etkininde TB infeksiyonunun Th1/Th2 dengesini Th1 yönüne kaydırma etkisinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Sigara içiminin de son yıllarda gelişmiş ülkelerde giderek azalması, toplumsal bilinçlenmenin daha da artması çocukluk dönemi sigara maruziyetinin azalmasına yol

açmıştır. Çalışmamızda, yenidoğan ve çocukluk dönemi pasif sigara maruziyeti olan kişilerde atopi daha az oranda saptanmıştır. Bu durumun nedeni, yenidoğan döneminde baskın olan Th2 yolunun sigara maruziyeti ile Th1 tarafına kayması ve Th1/Th2 dengesinin sağlanması olabilir.

Türkiye'deki çocuklardaki atopik sensitizasyon prevalansının ve sensitizasyonda etkili nedensel ve koruyucu faktörlerin incelendiği bir çalışmada atopi prevalansı %20,6 olarak bulunmuştur. Gündüz bakımevine devam etme, ailenin eğitiminin yüksek olması, erkek cinsiyet, annede astım olması atopi için anlamlı risk faktörleri olarak bulunmuştur. Altı aydan daha uzun anne sütü almak (0–6 ay ile karşılaştırıldığında), gebelikte maternal sigara içimi ve doğum ağırlığının 2500 gramın altında olması atopik sensitizasyon ile ters orantılı olarak bulunmuştur. Maternal atopinin, hastalık risk faktörlerinin paterni üzerinde anlamlı etkiye sahip olduğu ortaya konulmuştur. Maternal atopi hikayesi olan çocuklarda, düşük doğum ağırlığı, gündüz bakım evine gitmek, annenin ilk bir yılda sigara içmesi atopik sensitizasyon için bağımsız risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Cinsiyet, emzirme, babanın eğitim durumu bu çocuk grubunda atopi ile ilişkisiz olarak bulunmuştur. Kızamık hikayesi, düşük gestasyonel yaş; mite sensitizasyonu için anlamlı koruyucu faktörler olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak, bu çalışma atopik annelerin çocuklarının diğer çocuklar ile karşılaştırıldığında atopik sensitizasyon açısından farklı risk faktörü profiline sahip olduğunu ve prenatal ve erken çocukluk olaylarının atopik sensitizasyon ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmada gebelik döneminde maternal sigara içimi atopi ile ters ilişkili bulunurken, maternal atopi öyküsü olan çocuklarda annenin ilk bir yılda sigara içmesi ise atopi için risk faktörü olarak saptanmıştır. Çalışmamızda da olguların hiçbirisinde ailesel atopi öyküsü olmaması ve atopinin yenidoğan ve çocukluk döneminde pasif sigara maruziyeti olan kişilerde daha az görülmesi, bu çalışmanın sonuçları ile paraleldir (185).

Bir çalışmada, aileleri sigara içen çocuklarda yapılan cilt testlerinde çevresel allerjenlere karşı duyarlılık, sigarasız ortamda bulunan çocuklara göre daha yüksek bulunmuştur (148). Sigara alışkanlığı olan ailelerin çocuklarında kanda eozinofil sayıları ve total IgE düzeyleri yüksek olarak saptanmış ve eozinofil sayısı ile günlük içilen sigara sayısı arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (149). Yapılan bazı çalışmalarda aktif sigara içiminin total IgE düzeyini arttırdığı ve yüksek IgE düzeyine sahip astımlılarda sigaranın IgE düzeylerini daha da artırdığı gösterilmiştir (151).

İnflamatuar ve vazodilatör bir mediatör olan nitrik oksit (NO) astımda ve diğer inflammatuar hava yolu hastalıklarında arttığı bilinmektedir (163). Astımda artmış olan NO

Th2 lenfositlerin uyarısına bağı gelişen eozinofilik inflamasyonun sonucudur (164). Astımda NO düzeylerine inhaler steroidlerin ve sigaranın etkisinin incelendiğı bir başka çalışmada sigaranın inhaler steroidlere benzer şekilde NO düzeylerini düşürdüğü görülmüştür (165). Steroid tedavisi almayan astmatik grupta NO düzeyleri bronş hiperreaktivitesi ile korelasyon gösterirken, inhaler steroid alan ya da sigara içen gruplarda NO ile bronş hiperreaktivitesi arasındaki ilişki kaybolmuştur. Yine sigara sağlıklı grupta da sigara içmeyenlere göre daha düşük NO düzeylerine yol açmıştır. Astım üzerine genetik ve çevresel faktörlerin incelendiğı başka bir epidemiyolojik çalışmada sigara içiminin erişkin tip astım için bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir (166). İsveç'te 6909 erişkin ve bunların çocukları (4472) üzerinde yapılan bir çalışmada sigara içiminin atopik hastalıkların gelişimi üzerine etkisi incelenmiştir. Bu epidemiyolojik çalışmanın sonucunda aktif sigara içimi ile polen ya da hayvan tüyü gibi solunumsal allerjenlere bağı atopik hastalıkların gelişme riskinin azaldığı görülmüştür. Bu sonucun sigaranın doğrudan atopiyi önleyici etkisinden kaynaklanabileceğı gibi, var olan bir atopik hastalığın sigara içme paternini değıştirmesinden de kaynaklanabileceğı düşünölmüştür. Ancak atopi gelişiminin doğrudan dozla ilişkili bulunması ve sigarayı bırakmışlarda da atopik hastalıkların az görülmesi sigaranın koruyucu etkisinin ağırlık kazanmasına yol açmıştır. Bu etkinin Holt ve ark. nın gösterdiği gibi sigara dumanının T lenfositlerin sayı, Th/Ts oranının artışı ve fonksiyonları üzerine olan etkisinden kaynaklanabileceğı ileri sürölmüştür (162). Ayrıca sigara dumanına bağı solunum yollarında oluşan mukozal ödem ve hipersekresyonun allerjenler için relatif bir bariyer oluşturabileceğı de düşünölmüştür. Bu çalışmada allerjik astım ve rinokonjonktivit riskinin, artan sigara içimi ile azaldığı görülmüştür. Yine sigara içenlerin çocuklarında atopik hastalıkların az görüldüğü saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da sigara içenlerde atopi daha az görölmekle birlikte, fark istatistiksel olarak anlamlı değıldi. Ayrıca yenidoğan dönemi sigara maruziyeti olanlarda anlamlı olarak atopi daha az oranda saptandı. Çalışmaya alınan olguların tümü asemptomatik olduğı için sigaranın atopi üzerine olan etkisinin, atopik hastalığın sigara içme paternini değıştirme etkisinden kaynaklanamayacağı düşünöldü.

Allerjik inflamasyonda rol alan hücreler eozinofiller, bazofiller, mast hücreleri, T hücreleri, hatta düz kas hücreleridir. Bu hücreler kendi özellikleri ve aralarındaki etkileşimlerle oldukça kompleks bir patogenezi oluştururlar. Fakat allerjik inflamasyonda asıl rolü oynayan temel hücreler eozinofiller ve T hücreleridir. Eozinofiller MBP, ECP, EPO gibi sitotoksik proteinler salgılayarak, allerjik olayların fizyopatolojisini oluşturan hücresel sitotoksositeye, muskarinik M2 reseptörlerinin allosentrik modölasyonuna, mast

hücreleri ve bazofil degranülasyonuna, mukus sekresyonunun stimülasyonuna yol açarlar. Eozinofiller allerjik patogeneizde yer alan önemli hücrelerden biridir. Çalışmamızda dikkat çekici olan ise atopisi olanlar ile olmayanlar arasındaki total eozinofil ve total IgE düzeyleri açısından fark saptanmamıştır. Atopisi olan grupta, ortalama total eozinofil sayısı $128,12 \pm 70,63/ \mu\text{L}$, ortalama total IgE düzeyi $62,89 \pm 77,86 \text{ IU/ml}$ saptanırken, atopisi olmayanlarda ise sırasıyla $120,45 \pm 111,18 / \mu\text{L}$ ve $22,60 \pm 27,70 \text{ IU/ml}$ olarak saptandı. Atopik hastalıklarda genellikle yüksek saptanan bu değerlerin bizim çalışmamızda normal olarak saptanması ve sağlıklı atopik olmayanlara göre anlamlı bir yükseklik saptanmaması, olguların hepsinin asemptomatik olmasından kaynaklanabilir. Ya da başka bir deyişle total IgE ve total eozinofili düzeyleri normal olan atopik kişilerin asemptomatik klinik gidişat gösterebileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda hiç sigara kullanmamış atopisi olmayan kişilerin ortalama total eozinofil sayıları $81,57 \pm 80,29/ \mu\text{L}$ olarak saptanırken, sigara kullananlarda bu değer $150,0 \pm 123,32 / \mu\text{L}$ olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.04$). Eozinofil artışı sigara kullananlarda inflamatuvar hücrelerin artması ve buna bağlı bu hücrelerden salınan sitokinlerin artmasına ikincil gelişmiş olabilir. Yapılan çalışmalarda genelde sigara içiminin total IgE seviyesini yükselttiği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise atopisi olmayanlarda sigara içen ve içmeyen gruplar arasında total IgE düzeyleri yönünden farklılık saptanmadı. Atopisi olmayan grupta sigara içenlerin ortalama total IgE düzeyi $24,34 \pm 29,61 \text{ IU/ml}$, içmeyenlerde ise $20,31 \pm 25,59 \text{ IU/ml}$ idi. Sigaranın eozinofil sayısını arttırıp, total IgE sayısı üzerine etkisinin olmaması, sigaranın neden olduğu inflamatuvar hücre profiline ve bu hücrelerden salınan mediatörlere bağlı olabilir. Sigara içiminin CD34 pluripotent hücrelerden eozinofil yapımını arttırabileceği düşünülmüştür.

Doğal immünite ile bir çevresel allerjenin etkileşmesi sonucunda allerjen, antijen sunan hücreler tarafından alınır ve T hücrelerine sunulur. T hücreleri tarafından Th2 tip yanıtı oluşturan IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinler üretilir. Bu sitokinler IgE üretimi, mast hücre ve eozinofillerin sayısını arttırarak solunum sistemindeki inflamasyonun oluşumunu sağlar (189). Allerjik hastalıkların prevalansının, Th1 yanıtını uyaran infeksiyonlara maruziyetin azalması ile Th2 yanıtının baskın hale gelmesi sonucunda arttığı düşünülmektedir (190). MTB'ye bağlı latent TB infeksiyonu da Th1 yanıtını uyarır. Türkiye'de BCG aşısının rutin aşılama programında olması nedeniyle latent TB infeksiyon prevalansı net olarak bilinmemektedir. Fakat yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Bizim çalışmamızda, atopisi olanlarda TCT'si 15 mm ve üzerinde olanların sayısı 7 (%43,7) iken, atopisi olmayanlarda

32 (%72,7) kişi idi. TCT değeri açısından atopisi olan ve olmayanlar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Yani latent TB infeksiyonu olan kişilerde atopinin daha az görüldüğü saptandı. Ülkemizde BCG aşısı rutin uygulandığı için olguların tümünde TCT 10 mm üzerinde bulundu. Verem Savaşı Daire Başkanlığı'nın Türkiye'de tüberküloz için başvuru kitabı referans alınarak TCT 10–14 mm olanlar BCG aşısına atfedildi. 15mm ve üzeri olanlar ise latent TB infeksiyonu olarak yorumlandı. Bu nedenle TCT'si 5 mm altında olan sağlıklı gruplarla karşılaştırma yapılamadı. Yapılan çalışmalarda BCG aşısının da atopi riskini azaltabileceği gösterilmiştir. Ülkemizde BCG aşısının rutin uygulanması ve latent TB infeksiyonu prevalansının yüksek olması, diğer Avrupa ülkelerine göre allerjik hastalıkların daha az sıklıkta görülmesinin nedeni olabilir. Türkiye'de de atopik hastalıkların prevalansı son yıllarda artmıştır. Bundan dolayı TB infeksiyonu ve BCG aşısına rağmen allerjik hastalıkların artması diğer bazı çevresel faktörleri akla getirmektedir. Kentleşme, hijyen koşullarının artması, batılı yaşam tarzı ve rutin aşılama programları ülkemizdeki atopi prevalansının artmasının nedeni olabilir. Çalışmamızdaki olguların hepsine çocukluk dönemi rutin aşılama programlarının uygulanmış olması, kentsel yaşam sürdürmesi ve sosyoekonomik durumlarının kötü olmaması, olguların asemptomatik olmasına rağmen atopinin yüksek saptanmasının nedeni olabilir.

BCG aşısının allerjik hastalık ve atopi gelişimi üzerine etkisini prospektif olarak araştırmak amacı ile Tayland, Arjantin ve Türkiye'de yürütülen çok merkezli bir çalışma yapılmıştır. Bu ülkelerin üçünde de çocuklara doğumda standart olarak BCG aşılması yapılmaktadır. Çalışmaya dahil olmayı kabul eden 1704 ailenin çocuklarına 9–12 aylıkken PPD ve iki yaşında yaşa ve bölgeye uygun allerjenlerle cilt testi yapılmıştır. Ailelere International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) anketi uygulanmıştır. Negatif PPD cevabının Türkiye'de (rölatif risk: 2.11, %95 CI: 1.25–3.55; p: 0.005) ve Tayland'da (rölatif risk: 2.16, %95 CI: 1.18–3.94; p: 0.02) allerjik hastalık gelişimi için bir risk faktörü olduğu, ancak Arjantin'de böyle bir riskten bahsedilemeyeceği (rölatif risk: 1.09, %95 CI: 0.70–1.68; p: 0.70) ortaya konulmuştur. Sonuçta, bu çalışmanın astım ve allerji gelişiminde infeksiyonların modülatör rolünü desteklediği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, ülkemizde BCG aşısı rutin olarak uygulandığı ve olgular hastane çalışanlarından seçildiği için TCT negatif olan grup oluşturulamadı. Bu nedenle BCG aşısının atopi üzerine etkisi değerlendirilemedi (186).

Son yıllarda atopik hastalıkların prevalansındaki artış özellikle gelişmiş ülkelerde dikkat çekici konuma gelmiş ve allerjik hastalıkların etiyopatogenezine yönelik birçok epidemiyolojik, klinik ve deneysel araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Son 20 yılda bu

lkelerdeki genetik yapının önemli derecede değişiklik göstermediği göz önüne alınırsa, bu artışta çevresel faktörlerin önemli bir yeri olduğu düşünölmektedir. Öte yandan allerjik hastalıklarda hakim olan Th2 tipi immün yanıtta yol açan faktörler net olarak bilinmemektedir. İnfeksiyon ajanlarının Th1 tipi immün yanıtı baskınlaştırarak, Th2 tipi immün yanıtın kısıtlanmasına yol açtığı ve böylece atopik hastalıklarda önemli rol oynadığı düşünölmektedir. Patojenler arasında en çok ilgi çekenini doğada yaygın olarak bulunan ve immün yanıtı Th1 yönüne çevirebilme potansiyeline sahip olan mikobakterilerdir. Bu nedenle çocukluk çağında mikobakterilerle karşılaşmanın azalmış olmasının atopik hastalıkların artan insidansından sorumlu önemli bir faktör olduğu görüşü yaygın olarak kabul edilmektedir. Fakat atopik hastalıklarla BCG aşısı ve TB infeksiyonu arasında ilişki olmadığının gösterildiği çalışmalar da mevcuttur.

Çocuklarda TB ve atopi ilişkisini inceleyen ilk çalışmayı, Arkwright ve ark. atopik dermatitli çocuklarda çift-kör plasebo-kontrollü olarak yapmıştır (142). Bu çalışmada tek doz intradermal uygulanan *M. vaccae* (SRL 172)'nin atopik dermatit bulgularını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Bu konuda deneysel yapılan bir çalışmada allerjik rinit modeli geliştirilen farede intranasal yoldan uygulanan PPD'nin bu hastalığın başlangıcını engellediği, ancak hastalığın alevlenmesini etkilemediği saptanmıştır (143).

Allerjik hastalıklarla TB infeksiyonu arasında negatif korelasyon varsa, geçtiğimiz yüzyılda pek çok ölkede TB insidansındaki azalmanın, astım ve diğer allerjik hastalıkların artmasına katkıda bulunabileceği ileri sürölmektedir (127). Amerika, Kanada, Yeni Zelanda ve Avrupa'da 23 farklı ölkeden 85 merkezde yürütölen bir çalışmada, yaşları 13-14 olan 235.477 çocukta TB kayıt oranları ile astım ve rinokonjonktivit semptomları arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu araştırmaya göre TB kayıtlarında her 100.000'de 25'lik artış, hışılıtlı solunum prevalansında %4,7 mutlak azalma ile ilişkilidir (140). İnaktif ve aktif TB olgularının atopi açısından karşılaştırıldığı bir araştırmada TB infeksiyonu seyri sırasında halen mevcut allerjik hastalık sıklığı, inaktif olgulara kıyasla daha düşük bulunmuştur (141). Bu sonuç, MTB'nin Th2 gelişimini önleyen sitokin üretimini artırarak allerjik hastalıkları önleyebileceği hipotezini desteklemektedir.

Mikobakterilerin Th2 tipi immün yanıtı baskılayıcı özelliğinden tedavide yararlanmak amacı ile BCG veya *M. vaccae*'nin kullanıldığı hayvan deneylerinde, ısı ile öldürölmüş *M. vaccae*'nin subkütan yolla uygulanımı IgE yapımını baskılamış ve splenik hücrelerden IL-5 yapımını engellemiştir. Ayrıca başka bir fare deneyinde Erb ve ark. BCG'nin intranasal kullanımının pulmoner eozinofiliyi ve ovalbumine karşı IL-5 yapımını bloke ettiğini saptamışlardır. Herz ve ark. ise 1998 yılında yaptıkları fare deneyinde

BCG'nin IV olarak uygulandığında IFN- γ 'yı arttırdığını ve IL-4, IL-5, IgE/IgG1 oranını, hava yolu eozinofilisini azalttığını göstermişlerdir (132).

Erken yaşta BCG ile aşılmanın allerjik hastalıklara karşı koruyucu olabileceği görüşünü ileri süren ilk epidemiyolojik çalışma ise Shirakawa ve ark. tarafından bildirilmiştir (135). Bu çalışmada 867 okul çağı Japon çocuğunda PPD deri yanıtı pozitif olanların, negatif olanlara göre allerjik hastalığa yakalanma olasılığının daha az olduğunu saptamışlardır. Ayrıca serum total ve spesifik IgE düzeyinin ve Th2 tipi sitokinlerin (IL-4, IL-10, IL-13) daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Araştırmacılar bu çalışmanın sonunda gelişmiş ülkelerde giderek artan allerjik hastalık prevalansından, TB hastalığındaki azalmanın sorumlu olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bir başka çalışmada yaşları 3-14 arasında değişen 400 çocuk, doğumda BCG aşısı yapılmış olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılmış ve aeroallerjenlere karşı deri testi duyarlılıkları değerlendirilmiştir (144). BCG aşısı yapılmış olan grupta allerji deri testi pozitifliği %21 iken, BCG aşısı yapılmamış olanlarda %40 olarak saptanmıştır. Ayrıca başka bir çalışmadan çıkan ilginç bir sonuç da aşının uygulanma zamanı ile ilgili olmuştur. BCG aşısı hayatın ne kadar erken döneminde uygulanırsa, atopiyi o kadar çok engellediği bulunmuştur. Aşının hayatın ilk bir haftası içinde uygulandığı çocuklarda üç allerjiden birine karşı pozitif deri reaksiyonu verme olasılığı %5'ten az iken, birinci aydan sonra uygulandığında bu oran %10, 183. günden sonra ise %15 olarak tespit edilmiştir (145).

Fakat yapılan pek çok çalışmada da çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. İskandinav ülkelerinde yapılan çalışmalarda, hayatın ilk dönemlerinde BCG aşısı uygulanan okul çağı dönemindeki çocuklarda, BCG ile atopi gelişimi arasında ters ilişki saptanmamıştır. Shirakawa ve arkadaşlarının verilerinden farklı bulgular elde edilmesinin, BCG aşısının orta düzeyde PPD yanıtı oluşturması yanında, İskandinav ülkelerinde MTB'ye çevresel maruziyetin çok düşük olmasıyla da ilişkili olabileceği bildirilmektedir (192).

Norveç'te Omenaas ve ark. 14 yaşında BCG aşısı yapılmış 20-44 yaş arası bireylerde PPD ile atopi arasında ilişki saptamamışlardır (193). Araştırmacılar, İsveç ve Almanya'da yapılan çalışmalara da dayanarak, gerçekte TB maruziyeti ve atopi arasında ilişki olmadığını, eğer böyle bir ilişki varsa bile bunun erken çocukluk döneminde aşılanan bireylere özgü olabileceğini düşünmüşlerdir (136). Buna karşılık, yaşamın erken döneminde tüm bireylerin aşılandığı ülkemizde yapılan bir çalışmada 538 atopik, 198 atopik olmayan çocuk değerlendirilmiştir. TCT ve atopi arasında korelasyon saptanmamış ve serum IgE düzeyi ile TCT yanıtı arasında da anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Nuhoğlu ve ark. nın yapmış olduğu astımlı çocuklarda atopi ve TCT ilişkisinin değerlendirildiği bir

çalışmada, TCT ile atopi arasında ilişki saptanmamıştır (194, 195). Avustralya'da yapılan bir araştırmada da 7–14 yaş grubunda, doğumdan sonra BCG aşısı yapılan ve yapılmayan çocuklar arasında allerjik duyarlılık farklı bulunmamıştır (196). Atopi ve TB arasında ilişki saptamayan çalışmalar incelendiğinde, değerlendirilen toplulukların ya TB'ye sadece BCG aşılması ile maruz kaldığı, ya da Türkiye'de olduğu gibi henüz aşı dışında maruziyet yaşamamış yaştaki bireyler olduğu görülmektedir (136). Fakat BCG aşısının etkinliği değişebilmektedir. BCG aşısından 3 ay sonra olguların %80'inde PPD (+) iken, bu oran 10 yıl sonra %60'a düşmektedir (197). Atopi ve TB maruziyeti arasındaki ilişki tek başına BCG aşısı ile oluşan immünite ile açıklanamaz, tüberküloza çevresel maruziyet derecesi ve yoğunluğu da diğer önemli faktörlerdir (136). BCG aşısı ve atopi arasındaki ilişkinin çalışmalar arasında farklılık göstermesi çalışma yapılan toplumun genetik özelliklerine, BCG yapılma zamanına, dozuna ve aşı süşunun immünojenitesine bağlanabilir (136). Ortalama PPD yanıtı 4,8 mm bulunan Norveç'te TB insidansı 1/100.000'den azdır (198). Yılmaz ve ark. ortalama PPD yanıtını, atopik grupta $6,8\pm 5,6$ mm, nonatopik grupta $7,4\pm 5,9$ mm bulmuşlardır (194). Çalışmamızda ise, bu değerler sırasıyla $15,1\pm 4,2$ mm ve $16,9\pm 4,3$ mm olarak saptanmıştır. Ülkemizde sağlıklı bir kayıt sistemi olmadığı için TB insidansı ve bölgesel farklılıklar tam bilinmemekle birlikte resmi verilere göre 1990'da 43.8/100.000 olup, Norveç'in en az 50 katıdır (136). Japonya'da atopi ve MTB'ye maruziyet arasında ilişki saptanan çalışmanın yapıldığı bölgede de 1994 yılında insidans yüksek ($52.1/100.000$) oranlarda bildirilmiştir (136). Çalışmamıza alınan olgularda TCT değerleri 10 mm üzerinde saptandı. Bu sonuç iki nedene bağlanabilir. Birincisi 60 olgunun 58'inde en az bir BCG aşısı yapılmış olmasıdır. Bir diğeri de olguların hepsinin hastane çalışanı olması ve bu yüzden MTB basiline maruziyet riskinin normal sağlıklı popülasyona göre daha fazla olmasıdır. Bu çalışmanın sonuçları MTB'ye subklinik maruziyetin atopi sıklığını azalttığını göstermektedir. Çalışmamızda TCT yanıt düzeyi arttıkça atopi sıklığının azaldığı saptanmıştır. Tümü sağlık çalışanı olan 60 olgunun latent TB enfeksiyon oranı %65 idi. 2003 ulusal TB uzlaşi raporunda bu gruba TB profilaksisi uygulanması önerilmektedir. Ancak klinik deneyimlerimiz ışığında ülkemizde bu yüksek TCT pozitiflik oranları sürpriz değildir ve TB profilaksisinde bu nedenle çok da uygulanabilir görülmemektedir. Aynı zamanda TB profilaksisi sadece TB reaktivasyonunu önleyebilmekte, profilaksi sonrası tekrar basille karşılaşma sonucu gelişebilecek reinfeksiyonda koruyuculuğu olmamaktadır.

Mungan ve ark. yapmış oldukları çalışmada aktif TB'li hastalarla inaktif TB'li olan hastalarda atopi prevalansı karşılaştırılmıştır. Aktif TB'si olan hastalarda atopi

prevalansının anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir. MTB'nin atopik hastalıklara karşı koruyucu etkisi, Th2 gelişimine antagonistik etki eden sitokinlerin üretimini uyarıcı etkisine bağlı olabileceği belirtilmiştir. Altmış altı aktif TB hastasında deri prick testi pozitifliği %15, geçirilmiş TB öyküsü olan 31 hastada ise %48,4 olarak saptanmıştır (141). Çalışmamıza alınan olguların tümünün atopik hastalıklar açısından asemptomatik olmasına ve tümünde TCT 10 mm üzerinde saptanmasına rağmen atopi oranının %26,7 olarak bulunması atopi için genetik ve çevresel diğer risk faktörlerinin rolünü ön plana çıkarmaktadır. Fakat çalışmamızda TCT 15 mm ve üzeri saptanan olgularda atopinin, TCT 14 mm ve altında saptananlara göre düşük yüzdede görülmesi TB infeksiyonunun kişilerde atopi riskini azalttığını göstermektedir.

TB maruziyeti ve atopi arasındaki ilişki belli bir TCT değeri oluşturan TB maruziyetinden sonra ortaya çıkmaktadır. Keskin ve ark. yapmış olduğu çalışmada 10 mm üzeri TCT değerlerinde atopi sıklığının azaldığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise TCT ölçüm değeri 15 mm ve üzeri olanlarda atopi sıklığının azaldığı gösterilmiştir.

Allerjik rinit, allerjik astım gibi allerjik hastalıkların gelişebilmesi için allerjen spesifik IgE sentezinin oluşması gereklidir. Fakat, allerjen spesifik IgE pozitif olan bazı kişilerde, semptom gelişmez (asemptomatik kişi). Allerjen spesifik IgE'si mevcut olan kişilerin klinik olarak allerjik duruma dönüşüp dönüşmeyeceği birçok faktörün karşılıklı kompleks etkileşimine bağlıdır. Bunlar; ailesel atopi öyküsü, serum total IgE düzeyi, allerjen spesifik IgE ya da IgG, IgE'nin epitop özelliği, allerjen duyarlılığının derecesi, T regülatör ve Th1/Th2 hücrelerinin dengesi, FcεRI polimorfizmi, FcεRI ile ilişkili hücrelerin aktivasyonunu düzenleyen faktörlerdir. Atopisi olan asemptomatik kişilerde tek bir allerjene karşı duyarlılık semptomatik hastalardan daha fazladır. Çoklu allerjen duyarlılığı ise daha çok semptomatik hastalarda asemptomatik kişilere göre daha fazladır. Allerjik hastalık semptomlarının minimal olduğu hastalarda da tek allerjene duyarlılık gösterilmiştir. Çalışmamızda da olguların 11'inde (%68,8) tek bir allerjene, 5'inde (%31,25) ise 2 ve/veya daha fazla allerjene karşı duyarlılık mevcuttu. Bu sonuç, atopisi olan bazı kişilerde semptomatik kliniğin oluşmamasında monosensitizasyonun önemli bir etken olduğunu desteklemektedir. Fakat IgE duyarlılığının nasıl klinik allerjiye dönüştüğü sorusunun cevabı henüz net olarak açıklanamamıştır. Semptomatik ve asemptomatik kişiler arasındaki farkları açıklayabilmek için Avrupa Birliği aracılığı ile Global Allergy and Asthma European Network çatısı altında değerlendirmeler yapılmıştır. Bu farkları açıklayabilmek için birtakım hipotezler ortaya atılmıştır (187).

European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) çalışmasında, genel inhaler allerjenlere spesifik IgE pozitif olan kişilerin %43'ünün respiratuvar semptom göstermediği saptanmıştır. Longitudinal çalışmalarda, asemptomatik kişilerde DPT pozitifliğinin varoluşu, astım dahil allerjik semptomların başlangıcının bir göstergesi olduğu saptanmıştır. Yani DPT'si pozitif olan asemptomatik kişilerde daha sonradan allerjik hastalıkların ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (187). Bu nedenle bizim olgularımızda da ilerleyen dönemlerde allerjik hastalıkların ortaya çıkabileceği söylenebilir.

ECRHS çalışmasında asemptomatik kişiler ile semptomatik kişiler arasında ailesel atopi öyküsü açısından da farklılıklar bulunmuştur. Allerjen spesifik IgE ve ailesel atopi öyküsü olanlarda respiratuvar semptomlar %80'in üzerinde saptanırken, ailesel atopi öyküsü olmayanlarda %65 olarak saptanmıştır. Çalışmamıza ailesel atopi öyküsü olmayan asemptomatik kişilerin seçilmesi nedeniyle, ailesel atopisi olan semptomatik olgularla karşılaştırma yapılamadı (187).

Genetik yatkınlığı olan kişilerde çevrede sık rastlanan allerjenlere karşı IgE antikoru sentezlenmesi sonucunda atopik bünye gelişir. Aeroallerjen duyarlılığı erişkin hayata doğru artarak pik yapar ve 20–40 yaşları arasında stabilize olur. Daha sonra azalsa da tamamen kaybolmaz. Atopi, allerjik hastalıkların gelişimi için en önemli risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Hatta astım gelişmesinde atopinin erken yaşta edinilmesinin, geç yaşta edinilmesinden daha önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen çokmerkezli, ileriye yönelik bir kohort çalışması (German Multicentre Allergy Study) karşımıza sürpriz sonuçlar çıkararak, bu görüşlerin değişmeye başlamasına öncülük etmiştir. Bu araştırmada, 1317 infant doğumdan 7 yaşına kadar izlenmiş ve allerjen ile temasın sadece atopik duyarlılık gelişimine neden olduğu, astım gelişiminin bu durumdan hiç etkilenmediği ortaya çıkmıştır. Atopik çocuklar, allerjenle temas etmelerine rağmen sadece ailelerinde astım/atopi öyküsü varsa, diğer bir deyişle genetik yatkınlıkları varsa astım olmuşlardır. Araştırmacılar bu nedenle astım ve atopi için farklı genetik geçişler olduğunu, astım gelişimini esas olarak genetik faktörlerin belirlediğini belirtmişlerdir. Ancak, astım ortaya çıktıktan sonra allerjenle temasın sürmesi halinde semptomların artması ve hastalığın ilerlemesi kaçınılmazdır. Astımlı çocukların yaklaşık %90'ı atopiktir. Astımda virüsler, aeroallerjenler gibi birbirinden farklı çevresel faktörlere karşı gelişen immün yanıtın regülasyonunda önemli bir değişiklik olduğu bilinmektedir. Günümüzde herhangi bir özgül allerjene karşı duyarlılık gelişiminin astım riskini doğrudan artırmadığını savunan yayınlar da mevcuttur. Astımlı çocuklarda immün yanıt anormalliği

bulunduğu, bu nedenle immün sistemin Th2 aktivasyonuna doğru yönelerek çocukların çevrede sık karşılaştıkları aeroallerjenlere karşı duyarlılık geliştirdikleri ileri sürülmektedir. Bir başka deyişle atopik duyarlılığın, astımın nedeni değil bu hastalıkta bulunan anormal immün yanıtın sonucu olduğu düşünölmektedir. Sonuçta atopi ve allerjik hastalıklar arasında ki sebep-sonuç ilişkisinde de farklı görüşler mevcuttur (182). Bu nedenle çalışmamızdaki asemptomatik kişilerde ileride allerjik bir hastalık ortaya çıkmaması da şaşırtıcı olmamalıdır. Asemptomatik bronş aşırı duyarlılığı diye bir kavram vardır. Bu çalışma da asemptomatik atopi grubu varlığını tartışmaya ve ileri incelemeye açabilir.

Çalışmamızda atopi oranının fazla görülmesinin bir nedeni de, tüm olguların sosyoekonomik olarak iyi gelişmiş kentsel bölgede yaşaması ve parazitik infeksiyon öykülerinin olmayışı olabilir. Fakat böyle bir değerlendirmenin net olarak yapılabilmesi için paraziter infeksiyonlara yönelik serolojik ve mikrobiyolojik çalışmaların yapılması daha uygun olacaktır. Ülkemizde sosyoekonomik olarak az gelişmiş illerimizden Şanlıurfa'da gelişmiş batı bölgelerine göre astım ve allerjik hastalıkların prevalansı anlamlı derecede düşük bulunurken, yüksek oranda parazit pozitifliği bildirilmiştir. Bu epidemiyolojik veriler de hijyen hipotezini doğrulamaktadır. Venezuela'lı ve Gabon'lu çocuklarda oldukça ilginç olarak antihelmintik tedavi sonucunda ev tozu akarlarına karşı atopik reaktivitenin arttığı bildirilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar allerjik hastalıklar ile paraziter infeksiyonlar arasında ters ilişki olduğunu göstermekte ve bu bulgu paraziter infeksiyonların allerjik hastalıkların gelişimini önlediğine işaret etmektedir. Helmintik parazitler allerjik inflamasyonu modüle edebilir ve bu mekanizmalar aeroallerjenlere yanıtı etkileyebilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar helmintlerin regülatuar T hücreler aracılığı ile konağın immün yanıtını baskıladığını göstermektedir (181).

Atopi risk faktörlerinin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise, çevresel etmenlerden bağımsız olarak etnik kökenin atopi için bir risk faktörü olabileceği saptanmıştır. Bu çalışmada doğum yeri Türkiye ve Şili olup İsveç'te yaşayanlar ile İsveç'te doğup yaşayanlar arasındaki atopik hastalık prevalansı karşılaştırılmıştır. Türklerde ve onların çocuklarında atopik hastalık riski diğerlerine göre oldukça az saptanmıştır (188).

Sonuç olarak; çalışmamızda TCT 10 mm ve üzerinde olan olguların tümünde sigara içiminin atopi gelişimini etkilemediği gözlenmektedir. Fakat yenidoğan ve erken çocukluk döneminde sigara dumanına maruziyet ile atopi arasında ters bir ilişki saptanmıştır. Yine çalışmamızdan çıkan bir başka sonuç da, TCT'si pozitif olan kişilerde atopinin daha az görülmesidir. Etnik köken açısından Türklerde atopinin daha az olması, çalışmaya alınan olguların tümünün asemptomatik olması, ülkemizde rutin BCG aşısının yapılması, TB

prevalansının yüksek olması (özellikle sağlık çalışanlarında) gibi atopi ile ters korelasyon gösteren faktörlerin olmasına rağmen, atopi oranı olgularımızda %26,7 gibi yüksek bir oranda saptanmıştır. Bu nedenle, olgularda ailesel atopi öyküsünün olmayışı da dikkate alınır, birtakım çevresel etkenlerin atopi için yüksek risk oluşturduğu düşünülebilir. Bizim çalışmamızda yenidoğan ve çocukluk döneminde pasif sigara maruziyeti olmayanlarda atopi daha sık gözlenmiştir. Genel değerlendirme yapıldığında ise Türkiye'deki birçok bölgeye göre yüksek atopi oranının saptanmasında, çalışmaya alınan olguların hepsinin sosyoekonomik açıdan iyi gelişmiş kentsel bölgede yaşamaları, hijyen koşullarının iyi olması, ev içi kişi sayısının az olması, çocukluk dönemi rutin aşılamaalarının yapılmış olması, paraziter hastalık için endemik bir bölgede yaşamamaları ve paraziter hastalık öyküleri olmaması gibi faktörlerin önemli rol oynayabileceğini düşünmekteyiz. Seçilen olgular ve sayı açısından çalışmanın tüm topluma genellenemeyeceğini, bu konuda kapsamlı toplum bazlı çalışmalara gereksinim olabileceğini, çalışmamızdaki moleküler ve genetik düzeyde ilişkileri daha iyi değerlendirebilmek için bu konuda gelecekte yapılabilecek daha kapsamlı genetik ve moleküler çalışmalara ihtiyaç olabileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

1. Sağlıklı kişilerde aktif sigara içimi ile atopi, total IgE seviyesi, total eozinofil sayısı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.
2. Ailesel ve kişisel atopi öyküsü olmayan 60 sağlıklı olguda atopi %26,7 olarak saptanmıştır. Bu sonuç çevresel risk faktörlerinin atopi gelişimindeki önemini vurgulamaktadır.
3. Aeroallerjen duyarlılığı literatürle uyumlu olarak en sık ev tozu akarlarına karşı saptanmıştır.
4. Olguların 11'inde (%68,8) tek bir allerjene karşı duyarlılık bulunmuştur. Bu sonuç, atopisi olan bazı kişilerde semptomatik kliniğin oluşmamasında monosensitizasyonun önemli bir etken olabileceğini desteklemektedir.
5. Yenidoğan ve erken çocukluk döneminde ev içi pasif sigara maruziyeti olan sağlıklı kişilerde atopi daha az saptanmıştır.
6. Latent tüberküloz enfeksiyonu olanlarda atopi daha az saptanmıştır.
7. Latent tüberküloz enfeksiyonunun ve yenidoğan dönemi pasif sigara maruziyetinin atopi için negatif risk faktörleri olabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. WHO Tuberculosis Programme: Framework for Effective Tuberculosis Control. 1994. WHO/TB/94.179.
2. WHO. Global tuberculosis control. Surveillance, planning, financing. World Health Organization, Geneva: 2003. WHO/CDS/TB/2003. 1–40.
3. TC İstatistik Servisi. Türkiye'de tüberküloz istatistikleri: 1985–2000.
4. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. Türkiye'de tüberkülozun kontrolü için başvuru kitabı Ankara; Rekmay Ltd. Şti. 2003: 9–10.
5. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Global burden of tuberculosis. Estimated incidence, prevalence, and mortality by country. JAMA 1999; 282: 677–686.
6. Global tuberculosis control. Surveillance, planning, financing. WHO report 2005. Geneva. World Health Organization. WHO/HTM/TB/2005. 349.
7. WHO. Global tuberculosis control. Surveillance, planning, financing. Communicable diseases. World Health Organization, Geneva: 2002. WHO/CDC/TB/2002. 295.
8. WHO. Global DOTS expansion plan. Progress in TB control in high-burden countries, 2001. World Health Organization. WHO/CDC/TB/2001. 11.
9. Davies PDO. Tuberculosis and migration. Eur Respir Mon 1997; 4: 68–87.
10. EuroTB (InVS/KNCV) and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 1999, March 2002.
11. WHO. Global tuberculosis control. Communicable diseases. World Health Organization, Geneva: 2000. WHO/CDC/TB/2000.275.
12. Bilgiç H. Tüberküloz epidemiyolojisi. In: Kocabaş A. (Ed). Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. Emel Matbaası, Ankara. 1991: 401–437.
13. Hacıevliyagil S.S. Tüberkülozda bulaşma. XXIII. Ulusal Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi Tüberküloz ve Tüberküloz Kontrolü Kongre Kitabı. Erişim: www.verem.org.tr/malatya-kongresi.php
14. Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Daley CL, Small PM. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. Lancet 1999; 353: 444–449.
15. Valway SE, Sanchez MPC, Shinnick TF, et al. An outbreak of tuberculosis involving extensive transmission of a virulent strain of *M. tuberculosis*. N Engl J Med 1998; 338: 633–639.
16. Duguid J. Expulsion of pathogenic organisms from the respiratory tract. Br Med J 1946; 1: 245.
17. Özkara Ş. Sağlık kurumlarında tüberküloz bulaşması ve alınması gereken önlemler. Toraks Dergisi 2002; 3: 89–97.
18. Long R (ed). Canadian tuberculosis standards. 5th Edition. Canadian Lung Association 2000.
19. Zack MB, Fulkerson LL. Clinical reliability of stabilized and nonstabilized tuberculin PPD. Am Rev Respir Dis 1970; 102: 91–93.
20. Koçoğlu F. Tüberküloz sorununun çözümünde günümüzde uygulanan kontrol yöntemlerinin etkinliği. In: Kocabaş A. (Ed). Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. Emel Matbaası. Ankara. 1991: 439–443.
21. Yirmibirinci Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu Kitabı. Samsun. Otak Form-Opset Basım San. Tic. A.Ş. 2003: 203–207.

22. Kılıçarslan Z. Tüberküloz'da bulaşama, patogenez ve tanı. Toraks Derneği I. Kış Okulu Kitabı 24–26 Ocak 2002/ Adana.
23. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, WattCJ, Dye C. Tuberculosis. Lancet 2003; 362: 887–99.
24. Gubrin C. The history of BCG. In: Roesnthal S, ed. BCG vaccination against tuberculosis. Boston: little, Brown, 1957: 48- 53.
25. Comstock GW. Field trials of tuberculosis vaccines: How could we have done them better? Control Clin Trials 1994; 15: 247- 276.
26. Townsend J, Aronson J, Saylor R. Tuberculosis control among North American Indians. Am Rev Tuberc 1942; 45: 41- 52.
27. Iseman MD. Klinisyenler İçin Tüberküloz Klavuzu. Çeviren: Ş. Özkara. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti, İstanbul. 2002; 13: 401–402.
28. Menzies R, Vissandjee B. Effect of Bacillus Calmette- Guerin vaccination on tuberculin reactivity. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 621–625.
29. Kılıçarslan Z. Dünyada ve Türkiye'de tüberküloz epidemiyolojisi ve kontrolü. Enfeksiyon Hastalıkları Serisi, 2001. 4(1) p: 5–13.
30. Webb, GB. Tuberculosis. Clio Medica, Paul. B. Hoeber, New York; 1936.
31. Koch R. Die aetiologie der tuberculose. Berl Klinische Wochenschr 1882;19.221–230.
32. Barış İ. Dünyada tüberkülozun tarihçesi. Toraks Dergisi. 2002; 3(3): 338–340.
33. Iseman MD. Klinisyenler İçin Tüberküloz Klavuzu. Çeviren: Ş. Özkara. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. 2002: Bölüm 2: 21–49.
34. Parker T, Deverden B (ed):Topley Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunity. Vol II. 1990: 74–97.
35. Ernest Jawetz, Joseph L. Melnick, Edward A. Adelberg (ed): Mycobacteria, medical microbiology, Lange 1991: 272–80.
36. Barış İ. Son bilgiler ışığında tüberküloz. Enfeksiyon Bülteni, 1996; 23–9.
37. Kocabaş A (ed). Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. Çukurova Üniversitesi, 1991.
38. Karlıkaya C. Tüberküloz bakteriyolojisi. Tüberküloz Ders Notları 1998. Erişim: (www.trakya.edu.tr/ckarlikaya/index.htm).
39. Bilgehan H. Özel bakteriyoloji ve bakteri enfeksiyonları. Klinik Mikrobiyoloji. 1986: 407–37.
40. Zahra Tossi, Jerrold J, Elnor R; *Mycobacterium tuberculosis* and other mycobacteria. In Gerold L. Mandell (ed): Principles and Practice of Infectious Disease. Churchill- Livingstone; 1995 p: 2229.
41. Kocabaş A. Akciğer tüberkülozu. İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S (ed): Temel İç Hastalıkları, Güneş Kitabevi, 1996: 456–76.
42. Furin JJ, Johnson JL. Recent advances in the diagnosis and management of tuberculosis. Curr Opin Pulm Med 2005; 11: 189–194.
43. Ewer K, Deeks J, Alvarez L et al. Comparison of Tcell based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. Lancet 2003; 361: 1168–73.
44. Holden M, Dubin MR, Diamond PH. Frequency of negative intermediate-strength tuberculin sensitivity in patients with active tuberculosis. N Engl J Med 1971; 285: 1506–1509.
45. Nash DK, Douglass JE. A Comparison between positive and negative reactors and an evaluation of 5-TU and 250- TU skin test doses. Chest 1980; 77: 32- 37.
46. WHO tuberculosis research office. Further studies of geographic variation in naturally acquired tuberculin sensitivity. Bull World Health Organ 1955;22:62–83.

47. Bass JB Jr. The tuberculin test. In: Reichman LB, Hershfield ES. Eds. Tuberculosis. An international approach. New York: Marcel Dekker, 1993:144.
48. Rieder HL. Methodological issues in the estimation of the tuberculosis problem from tuberculin surveys. *Tubercle and Lung Disease* 1995;76: 114–21.
49. Crofton ST. Tobacco and the third World, No Tobacco. (Ed. Erkan F, Tabak L, Özkardeşler S.) İstanbul Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, 1991–1992 Sempozyumları, Akciğer Hastalıkları Derneği. 1992; 1–21.
50. Bilir N. Sigara ile savaşın neresindeyiz? *Hacettepe Tıp Dergisi* 1997; 28; 1; 14–17.
51. Kaufman N, Yach D. Tobacco control-challenges and prospects. *Bull World Health Organ* 2000; 78: 867.
52. Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C, Jr., Doll R. Mortality from smoking worldwide. *Br Med Bull* 1996; 52(1): 12–21.
53. World Bank. *Curbing the Epidemic: Governments and the Economics of Tobacco Control*. 1999. Washington, World Bank.
54. Hughes J.R. Nicotine-Related Disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Baltimore: Williams&Wilkins, 2000: 1033–8.
55. A US Public Health Service Report: A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000; 283:3254.
56. PIAR Araştırma Ltd. Şti. Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı, sigara alışkanlıkları ve sigara ile mücadele kampanyası kamuoyu araştırması raporu. 1988. İstanbul.
57. Türk Kardiyoloji Derneği. *Türkiye Kalp Raporu 2000*. İstanbul: Yenilik Basımevi; 2000.
58. Şahin M, Arslandağ M. Kardiyovasküler sistem ve sigara. In: Tür A; ed. *Sigaranın bilimsel yüzü*. İstanbul: Logos Yayıncılık; 2005.
59. World Health Organization. The tobacco epidemic rages on in Eastern and Central Europe. *Fact Sheet No. 156*. Geneva, Switzerland; 1997. 65–75.
60. US Department of Health and Human Services. Preventing tobacco use among young people: a report of the Surgeon General. US Department of Health and Human Services, CDC, and National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office of Smoking and Health. Atlanta, Georgia. CDC. 1994.
61. US Department of Health and Human Services. *Healthy people 2010* (conference ed, 2 vols). Washington, DC, US Department of Health and Human Services. 2000.
62. Hasan SU. ATS statement-cigarette smoking and health. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1579–80.
63. Dabak Ş. Sigara ve sağlık. In: Tür A; ed. *Sigaranın bilimsel yüzü*. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004; 1–32.
64. Annual smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and economic costs-United States, 1995–1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51: 300–3.
65. Fagerstrom K. The epidemiology of smoking: Health consequences and benefits of cessation. *Drugs* 2002; 62: 1–9.
66. Parrott S, Godfrey C, Raw M, West R, McNeill A. Guidance for commissioners on the cost effectiveness of smoking cessation interventions. Health Educational Authority. *Thorax* 1998;53 (Suppl 5): S1–38.
67. Warner KE. Cost effectiveness of smoking-cessation therapies. Interpretation of the evidence-and implications for coverage. *Pharmacoeconomics* 1997; 11: 538–49.
68. Behr J, Nowak D. Tobacco smoke and respiratory disease. In: D'Amato G, Holgate ST; eds. *The Impact of Air Pollution on Respiratory Health*. First Ed. Sheffield: ERS Journals Ltd. *Eur Respir Mon*, 2002; 21: 161–79.

69. Peto R. Smoking and death: the past 40 years and the next 40. *BMJ* 1994; 309: 937–9.
70. Murray JL, Lopez AD. The global burden of disease, summary. World Bank Publication, 1996.
71. Dement JM. Tobacco smoking and workplace hazards: Cancer, heart disease, and other occupational risks. 76–90. 2004. Washington, DC, CDC. Work, Smoking, and Health. ANIOSH Scientific Workshop.
72. DHHS [1985]. The health consequences of smoking: Cancer and chronic lung disease in the workplace: A Report of the Surgeon General. Lynn, W. R. 1985. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Health Promotion and Education, Office of Smoking and Health. DHHS Publication No. 85–50207.
73. DHHS [1989]. Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress: A report of the Surgeon General. 1989. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Health Promotion and Education, Office of Smoking and Health. DHHS Publication No. (CDC) 89–8411.
74. Ash UK. Smoking statistics: Illness and Death. Fact Sheet No:2. Erişim: <http://www.ash.org.uk/html/factsheets/html/fact02.html#edn7>; 2003.
75. US Department of Health and Human Services. A Report of the Surgeon General: The health consequences of smoking. Washington (DC), US Department of Health and Human Services. 1982.
76. Foster WM, Langenback EG, Bergofsky EH. Disassociation in the mucociliary function of central and peripheral airways of asymptomatic smokers. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 633–9.
77. Murin S, Bilello KS, Matthay R. Other smoking-affected pulmonary diseases. *Clin Chest Med* 2000; 21: 121–37.
78. Beck GJ, Doyle CA, Schachter EN. Smoking and lung function. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 149–55.
79. Anderson RH, Sy FS, Thompson S, Addy C. Cigarette smoking and tuberculin skin test conversion among incarcerated adults. *Am J Prev Med* 1997; 13: 175–181.
80. Altet MN, Alcaide J, Plans P, et al.. Passive smoking and risk of pulmonary tuberculosis in children immediately following infection. A case-control study. *Tuber Lung Dis* 1996; 77: 537–544.
81. Alcaide J, Altet MN, Plans P, Paron I, Folguera L, Salto E, Dominguez A, Pardell H, Salleras L. Cigarette smoking as a risk factor for tuberculosis in young adults: A case-control study. *Tuber Lung Dis* 1996; 77: 112–116.
82. Buskin SE, Gale JL, Weiss NS, Nolan CM. Tuberculosis risk factors in adults in King County, Washington, 1988 through 1990. *Am J Public Health* 1994; 84: 1750–1756.
83. Gottlieb S. US government to use tobacco companies. *BMJ* 1999;319:869.
84. Uyan AP. Sigara ve akciğer hastalıkları. *Astım Allerji İmmünoloji* 2004; 2 (2,1): 151–152.
85. American Lung Association. Fact Sheet. Women and smoking. Erişim: <http://www.lungusa.org/tobacco/women-factsheet99.html>; 2001.
86. Ediger D. Sigara ve astım. In: *Sigara ve sağlık*. Bursa: 2002; 162–70.
87. Mackay J, Amos A. Women and tobacco. *Respirology* 2003; 8: 123–30.
88. Physicians for a Smoke-Free Canada (PSC). Health effects of second hand smoke. Erişim: <http://www.smoke-free.ca/factsheets/pdf/Q&A-healtheffects.pdf>; 2006.

89. U.S.Environmental Protection Agency (U.S.EPA). Respiratory health effects of passive smoking: Lung Cancer and Other Disorders. EPA/600/6-90/006F. Washington, DC, EPA Office of Research and Development. 1992.
90. U.S.Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. 2004.
91. Öztuna F. Sigaranın hücrel etkileri. Akciğer Arşivi: 2004; 2: 111-116.
92. Sethi JM, Rochester CL. Smoking and chronic obstructive pulmonary disease. Clin Chest Med 2000; 21: 67-86.
93. US Surgeon General: The health consequences of smoking: Chronic obstructive lung disease. In US Department of Health and Human Services, Washington DC, 1984.
94. Graf W, Graf H, Wenz M. Tetrahymena pyriformis in the ciliate mobility test. Validation and description of a testing procedure for the registration of harmful substances in the air as well the effects of cigarette smoke on the human respiratory ciliated epithelium. Zentralbl Hyg Umweltmed 1999;201:451-72.
95. Janoff A, Pryor WA, Bengali ZH: NHLBI workshop summary. Effects of tobacco smoke components on cellular and biochemical processes in the lung. Am Rev Respir Dis. 1987;136(4):1058-64.
96. Ege E. Sigara ve amfizem. Sigara ve Sağlık (Ed: Özyardımcı N).Bursa 2002; 147-51.
97. Yüksel EG. Sigara ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Sigara ve Sağlık (Ed: Özyardımcı N). Bursa 2002;136- 46.
98. Sherman CB. The health consequences of cigarette smoking. Medical Clinis of North America 1992; 76: 355-75.
99. Kılıç Ş. Sigara ve immünite. Sigara ve Sağlık (Ed: Özyardımcı N)Bursa 2002; 188-93.
100. McCue JM, link KL, Eaton SS, freed BM. Exposure to cigarette tar inhibits ribonucleotide reductase and blocks lymphocyte proliferation. J Immunol 2000;165: 6771-5.
101. Tollerud DJ, Brown LM, Blattner WA, Mann DL, Pankiw-Trost L, Hoover RN. T cell subsets in healthy black smokers and nonsmokers. Evidence for ethnic group as an important response modifier. Am Rev Respir Dis. 1991; 144, 612-616.
102. Van Epps DE, Potter JW, Durant DA. Production of a human T lymphocyte chemotactic factor by T cell subpopulations. J Immunol 1983; 130:2727-31.
103. Bellini A, Yoshimura H, Vittori E, Mwini M, Mattoli S. Bronchial epithelial cells of patients with asthma release chemoattractant factors for T lymphocytes. J Allergy Clin Immunol 1993; 92: 412-14.
104. Laan M, Qvarfordt I, Riise GC, Anderson BA, Larsson S, Linden A. Increased levels of interleukin-16 in the airways of tobacco smokers: relationship with peripheral blood T lmyhocytes. Thorax 1999; 54: 911-6.
105. Moszczynski P, Zabinski Z, Moszczynski P Jr, Rutowski J, Slowinski S, Tabarowski Z. 2001 Jan. Immunological findings in cigarette smokers. Toxicol Lett 3: 118 (3): 121-127.
106. Sopori L. M, Kozak W. 1998. Immunomodulatory effects of cigarette smoke. Journal of Neuroimmunology. 83, 148-156.
107. Larramendy L. M., Knuutila S. Increased frequency of micronuclei in B and T8 Lymphocytes from smokers. Mutation Research, 1991 Feb; 259(2): 189-195.

108. Richmond I, Pritchard GE, Ashcroft T, Avery A, Corris PA, Walters EH. Bronchus associated lymphoid tissue (BALT) in human lung: its distribution in smokers and non-smokers. *Thorax*. 1993; 48(11): 1130–4.
109. Williams DM, Scott J. Effect of tobacco and alcohol consumption on the Langerhans cell population of human lingual epithelium determined using a monoclonal antibody against HLADR. *Oral Pathol Med*. 1991; 20(2): 49–52.
110. Szarewski A, Maddox P, Royston P, et al. The effect of stopping smoking on cervical Langerhans' cells and lymphocytes. *BJOG*. 2001; 108(3): 295–303.
111. Halilçolar H. Sigara ve tüberküloz. Sigara ve Sağlık (Ed: Özyardımcı N) Bursa 2002; 152–4.
112. Kılıçturgay K. İmmünoloji 2003. Nobel-Güneş Kitabevi 3; 15–44.
113. Astım Allerji İmmünoloji 2005; 3 (2,1): 106–107.
114. Barnes PJ. Pathophysiology of asthma. *Eur Respir Mon* 23; 84–113, 2003.
115. Mygind N, Dahl R, Pedersen S, Pedersen TK. Basic mechanism, Essential Allergy, Mygind N, Dahl R, Pedersen S, Pedersen TK, Second ed., 9-60, Blackwell Science, Germany, 1996.
116. Türктаş H, Türктаş İ. Patogenez, Astma. 1. baskı, 27–48, Bozkır Matbaacılık, Ankara, 1998.
117. Barnes PJ Pathophysiology of allergic inflammation in Middleton's Allergy: Principle-Prictise, 6th edition 2003 p.483.
118. Williams TJ. The eosinophil enigma. *J Clin Invest*. 2004; 15: 113(4): 507–509.
119. Johansson SGO, O'B Hourihane J, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, Van HageHamsten M, Wütrich B. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813–824.
120. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TAE, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams HC. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832–836.
121. Tanaç R. Allerjik hastalıkların tanısında temel testlerin değerlendirilmesi. *Astım Allerji İmmünoloji* 2004; 2 (2,1):10–12.
122. Harmancı E. Solunum sistemi allerjisini saptamada kullanılan deri testleri ve kemiluminesans tekniği ile bakılan serum spesifik IgE arasındaki ilişki. *Solunum* 2: 31–35, 2000.
123. Demirel Y. Allerjik hastalıklarda tanı yöntemleri. *Aktüel Tıp Dergisi*. 1998;3: 349–352.
124. Kendirli SG. Allerjik hastalıklarda risk faktörleri. *Allerji İmmünoloji Bülteni* 2002; (39–40): s.12–13.
125. Solak ZA. Astım ve atopi gelişiminde hijyen hipotezi. *Toraks Dergisi*. 2003; 4(3): 269–278.
126. Martinez FD. The coming-of-age of the hygiene hypothesis. *Respir Res* 2001; 2: 129–32.
127. Von Mutius E. Infection: Friend or foe in the development of atopy and asthma? The epidemiological evidence. *Eur Respir J* 2001; 18: 872–81.
128. Arshad SH. Development of allergic disease in children. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1231–3.

129. Magnan A, Mely L, Prato S, Vervloet D, Romagne F, Camilla C, Necker A, Casono B, Montero-Jullian Fert V, Malissen B. Relationships between natural T cells, atopy, IgE levels, and IL-4 production. *Allergy* 2000; 55: 286–290.
130. Kalliomaki M, Isolauri E. Pandemic of atopic diseases-A lack of microbial exposure in early infancy? *Current Drug Targets Infectious Disorders* 2002; 2: 193–199.
131. Von Hertzen LC. The hygiene hypothesis in the development of atopy and asthma-Still a matter of controversy? *Q J Med* 1998; 91: 767–771.
132. Barlan IB. Atopik yanıt ve mikobakteri ilişkisi. *Astım Allerji İmmünoloji* 2004; 2(2): 83–88.
133. 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.
134. Martinati LC, Boner AL. The inverse relationship between tuberculin responses and atopic disorder. *Allergy* 1997; 52: 1036–7.
135. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275: 77–79.
136. Keskin S.B. Tüberküloz maruziyeti ve atopi arasındaki ilişki. *Akciğer Arşivi*; 2004; 5: 125–129.
137. Del Prete G. Human Th1 and Th2 lymphocytes: Their role in the pathophysiology of atopy. *Allergy* 1992; 47: 450–55.
138. Sander B, Skansen-Saphir U, Damm O, Hakansson L, Andersson J, Andersson U. Sequential production of Th1 and Th2 cytokines in response to live bacillus Calmette-Guerin. *Immunology* 1995; 86: 512–18.
139. Barlan I, Tükenmez F, Bakır M. Atopik çocuklarda BCG aşısının T yardımcı hücre sitokin profili üzerine etkisi. TÜBİTAK proje no: SBAG–1432.
140. Von Muitus E, Pearce N, Beasley R, Cheng S, von Ehrenstein O, Bjorksten B, Weiland S. International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and eczema. *Thorax* 2000; 55: 449–453.
141. Mungan D, Sin BA, Çelik G, Gurkan OU, Acican T, Misirligil Z. Atopic status of an adult population with active and inactive tuberculosis. *Allergy Asthma Proc* 2001; 22: 87–91.
142. Arkwright PD, David T. Intradermal administration of a killed *M. vaccae* suspension is associated with improvement in atopic dermatitis in children with moderate-to severe disease. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 531–4.
143. Hattori H, Okano M, Yamamoto T, Yoshio Y. Intranasal application of PPD suppresses the initiation but not the exacerbation of allergic rhinitis in mice. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 951–9.
144. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996; 347: 1792–6.
145. Aaby P, Shaheen SO, Heyes CB. Early BCG vaccination and reduction in atopy in Guinea-Bissau. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 644–50.
146. Özer A, Tükenmez F, Biricik A, Barlan IB, Çırakoğlu B, Başaran M. Effect of BCG vaccination on cytokine mRNA expression in children with asthma. *Immunol Lett* 2003; 86: 29–35.
147. Toren K, Hermansson BA. Incidence rate of adult-onset asthma in relation to age, sex, atopy and smoking: A Swedish population-based study of 15813 adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 192–197.
148. Stocks J, Dezateux C. The effect of parental smoking on lung function and development during infancy. *Respirology* 2003; 8(3): 266–285.

149. Karakoç F, Dağlı E, Pamukcu A. Relationship between parental smoking habit, bronchial hyperresponsiveness and eosinophilia in primary school children. *ERJ* 1995; suppl 8:189s.
150. Sapigni T, Biavata P, Simoni M. The Po river delta respiratory epidemiological survey: An analysis of factors related to level of total serum IgE. *ERJ* 1998; 11: 278–283.
151. Oryszczyn MP. Relationship of active and passive smoking to total IgE in adults of the epidemiological study of the genetics and environment of asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1241–1246.
152. Villar T, Holgate ST. Ig E, smoking and lung function. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 206–209.
153. Jones JG et al. Increased alveolar epithelial permeability in cigarette smokers. *Lancet* 1980; 12: 66–68.
154. Morrison D, Rahman I, Lannan S, MacNee W. Epithelial permeability, inflammation and oxidant stress in the air spaces of smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 473–479.
155. Soutar A, Seaton A, Brown Katrina. Bronchial reactivity and dietary antioxidants. *Thorax* 1997; 52: 166–170.
156. Douglas JD, McSharry C, Blaikie L, Morrow T, Miles S, Franklin D. Occupational asthma caused by automated salmon processing. *Lancet* 1995; 356: 737–740.
157. Sunyer J et al. Risk factors for soybean epidemic asthma. The role of smoking and atopy. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1098–1102.
158. Backer V, Nepper Christensen S, Ulric CS, Von Listow ML, Porsbjerg C. Factors associated with asthma in young Danish adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 22: 89: 148–154.
159. Janson C, Chinn S, Jarvis D, Zock JP, Toren K, Burney P. Effect of passive smoking on respiratory symptoms, bronchial responsiveness, lung function and total serum IgE in the European community Respiratory Health Survey: a cross-sectional study. *Lancet* 2001; 358: 2103–2109.
160. Halonen M, Barvee R, Lebowitz MD, Rurrows B. An epidemiological study of total serum IgE, allergy skin test reactivity and eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 221–228.
161. Johnson D, Houchens DP, Kluwe WM, Craig DK, Fisher GL. Effects of mainstream tobacco smoke on the immune system in animals and humans: A review. *Rit Rev Toxicol* 1990; 20: 369–395.
162. Hjern A, Hedberg A, Haglund B, Rosen M. Does tobacco smoke prevent atopic disorders? A study of two generations of Swedish residents. *Clin Exp. Allergy* 2001; 31: 908–914.
163. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amounts of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *ERJ* 1993; 6: 1368–1370.
164. Barnes PJ. Nitric oxide and airway disease. *Ann Med* 1995; 27: 389–393.
165. Verleden GM, Dupont LJ, Verpout AC, Demedts MG. The effect of cigarette smoking on exhaled nitric oxide in mild steroid-naïve asthmatics. *Chest* 1999; 116: 59–64.
166. Siroux V, Pin I, Oryszczyn M.P, Le Moual N, Kauffmann F. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. *Eur Respir J* 2000; 15: 470–477.
167. Franklin PJ, Turner S, Mutch R, Stick SM. Parental smoking increases exhaled nitric oxide in young children. *Eur Respir J* 2006; 28: 730–733.

168. Karaman O, Turgut CS, Uzuner N, Olmez D, Babayigit A, Kose S, Tezcan D. The determination of asthma, rhinitis, eczema, and atopy prevalence in 9- to 11-year-old children in the city of Izmir. *Allergy and Asthma proceedings*, Volume 27, Number 4, July-August 2006, pp. 319-324(6).
169. Ece A, Ceylan A, Saraçlar Y, Saka G, Gurkan F, Haspolat K. Prevalance of asthma and other allergic disorders among schoolchildren in Diyarbakır, Turkey. *Turk J Peditr*. 2001 Oct-Dec; 43(4): 286–92.
170. Dinmezel S, Ogus C, Erengin H Cilli A, Ozbudak O, Ozdemir T. The prevalance of asthma, allergic rhinitis and atopy in Antalya, Turkey. *Allergy Asthma Proc*. 2005 Sep-Oct; 26(5): 403–9.
171. Celik G, Mungan D, Bavbek S, Sin B, Edinger D, Demirel Y, Mısırlıgil Z. The prevalance of allergic diseases and atopy in Ankara, Turkey: A two-step population-based epidemiological study. *J Asthma*. 1999 May; 36(3): 281–90.
172. Sin A, Kose S, Terzioğlu E, Kokuludağ A, Sebik F, Kabakçı T. Prevalance of atopy in young healthy population, in İzmir, Turkey. *Allergol Immunopatol (Madr)*. 1997 Mar-April; 25(2): 80–4.
173. Uzaslan EK, Yüksel EG, Özyardımcı N. Astma polikliniğimizde izlenmekte olan atopik bronşiyal astmalı olgularda prick, intradermal deri testleri ve RAST yöntemi sonuçlarının değerlendirilmesi. *Van Tıp Dergisi* 1999; 6 (12) 13–18.
174. Kalyoncu F. Bronş astmasının Türk toplumundaki epidemiyolojisi. *Türkiye klinikleri J Med Sci* 1997, 17: 217–221.
175. Gülbahar O, Mete N, Kokuludağ A, Sin A, Sebik F. House dust mite allergens in Turkish homes. *Allergy* 2004; 59: 231.
176. Kalyoncu AF, Stalanheim G. Survey on the allergic status in a Turkish population in Sweden. *Allergol Immunopathol* 1993; 21: 11–4.
177. Çetinkaya F, Çağ Y. Penicilin sensitivity among children without a positive history for penicillin allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 278–80.
178. Kaplan A. Predominant aeroallergen pollen grains in the atmosphere of Ankara, Turkey. *Allergy* 2004; 59: 670–2.
179. Altıntaş DU, Karakoç GB, Yılmaz M, Pınar M, Kendirli SG, Çakan H. Relationship between pollen counts and weather variables in east-Mediterranean coast of Turkey. Does it affect allergic symptoms in polen allergic children? *Clin Dev Immunol* 2004; 1: 87–96.
180. Yarıktaş M, Döner F, Doğru H, Demirci M. Asymptomatic food hypersensitivity prevalence in patients with eczematous external otitis. *Am J Otolaryngol* 2004; 25: 1–4.
181. Zeyrek F.Y. Alerjik hastalıklar ve parazitoz. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 30 (2): 135–140, 2006.
182. Türktaş İ. Çocukluktan erişkine akciğer hastalıkları. *Toraks dergisi Aralık* 2004,5(1): 25–30.
183. Bayram İ, Kendirli SC, Altıntaş DU, Yılmaz M, Karakoç GB. Adana ve Payas(Hatay)'ta allerjik rinit prevalansı ve etkileyen risk faktörleri. *Türkiye Klinikleri J Allergy-Asthma* 2003, 5(1): 16–24.
184. Yıldırım M, Ayça TE, Saraçlar Y, Tuncer A. Sivas il merkezinde çocukluklarda allerjik hastalıkların prevalansı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2002; 45 (3): 226–232.
185. Kuyucu S, Saraçlar Y, Tuncer A, Saçkesen C, Adalıoğlu G, Sümbüloğlu V, Şekerel BE. Determinants of atopic sensitization in Turkish school children: Effects of pre- and post-natal events and maternal atopy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 62–71.

186. Townley RG, Barlan IB, Patino C, Vichyanond P, Minervini MC, Simasathien T, Nettekull R, Bahçeciler NN, Başdemir D, Akkoç T, Pongprueksa S, Hopp RJ. The effect of BCG vaccine is at birth on the development of atopy or allergic disease in young children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 350–5.
187. Bosquet J, Anto J.M, Bachert C, Bousquet PJ, Colombo P, Cramer R, Daëron M, Fokkens W, Leynaert B, Lahoz C, Maurer M, Passalacqua G, Valenta R, van Hage M, Van Ree R. Factors responsible for differences between asymptomatic subjects and patients presenting an IgE sensitization to allergens. A GA²LEN project. *Allergy* 2006; 61: 671–680.
188. Hjern A, Haglund B, Hedlin G. Ethnicity, childhood environment and atopic disorder. *Clin Exper Allergy*. 2000 Apr; 30(4): 521–8.
189. Barnes P, 1998. Pathophysiology of allergic inflammation. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Buse WW eds. *Allergy, Volume II*. 5th edition. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc. 356–365.
190. Cookson WO, Moffatt MF. Asthma: An epidemic in the absence of infection? *Science* 1997; 275: 41–42.
191. Matricardi PM. Infections preventing atopy: Facts and new questions. *Allergy* 1997; 52: 879–82.
192. Romanus V. The Swedish tuberculosis index 1991–94. Stockholm: The Swedish Institute for Infectious Disease Control and The Swedish Heart-Lung Foundation, 1996.
193. Omenaas E, Jentoft HF, Vollmer WM, Buist AS, Gulsvik A. Absence of relationship between tuberculin reactivity and atopy in BCG vaccinated young adults. *Thorax* 2000; 55: 454–58.
194. Yılmaz M, Bingol G, Altintas D, Kendirli SG. Correlation between atopic diseases and tuberculin responses. *Allergy* 2000 Jul; 55(7): 664–7.
195. Nuhoğlu Y, Nuhoğlu C, Özcay S. The association between delayed type hypersensitivity reaction to Mycobacterium tuberculosis and atopy in asthmatic children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2003; 31(1): 14–7.
196. Marks GB, Ng K, Zhou J, Toelle BG, Xuan W, Belousova EG, Britton WJ. 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.
197. Eilertsen E. Tuberculosis infection in childhood and adolescence. *Acta Tub Pneum Scand* 1964; 34(Suppl LX): 84–7.
198. Bjerkedal T. Mycobacterial infections in Norway: a preliminary note on determining their identity and frequency. *Am J Epidemiol* 1967; 85: 157–73.