

Astım ve Atopi Gelişiminde Hijyen Hipotezi

Zeynep Aytemur Solak

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, İzmir

Son yıllarda batı 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 yakın 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 enfeksiyonlar, enfeksiyonlara karşı gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde yanıt oluşturan T-helper (Th)-1 bağışıklık yanıtını uyararak, atopik reaksiyonlardan sorumlu olan Th-2 bağışıklık yanıtını baskılayabilmektedir.

Epidemiyolojik çalışmalar, yaşam biçimi, çevresel faktörler ve yaşamın erken döneminde enfeksiyonlara daha az maruz kalmanın, allerjik hastalıklardaki artıştan sorumlu olduğu savını desteklemektedir. Bu makalede, astım dahil allerjik hastalıkların prevalansı ve risk faktörleri arasındaki etkileşime ilişkin bulgular, günümüzdeki bilgiler ışığında değerlendirilmektedir.

Anahtar sözcükler: hijyen hipotezi, enfeksiyonlar, çevresel faktörler, yaşam biçimi, astım, allerjik hastalıklar

Toraks Dergisi, 2003;4(3):269-278

ABSTRACT

Hygiene Hypothesis in the Development of Asthma and Atopy

The remarkable increase in asthma and atopy prevalences during the last years in western societies cannot be explained by changes in genetic factors or by improvements in diagnostic procedures only. The hygiene hypothesis represents at the moment the most plausible explanation for the rising frequency of allergic diseases: “Insufficient exposure to certain infectious agents during childhood increases the risk of developing asthma and allergic diseases. Improvements in hygiene levels may be partly responsible for this decline in exposure”. According to the hygiene hypothesis, viral and/or bacterial infections could inhibit the T-helper (Th)-2 immune response associated with atopic reactions by stimulating a Th-1 response involved in defence of infections delayed-type hypersensitivity reactions.

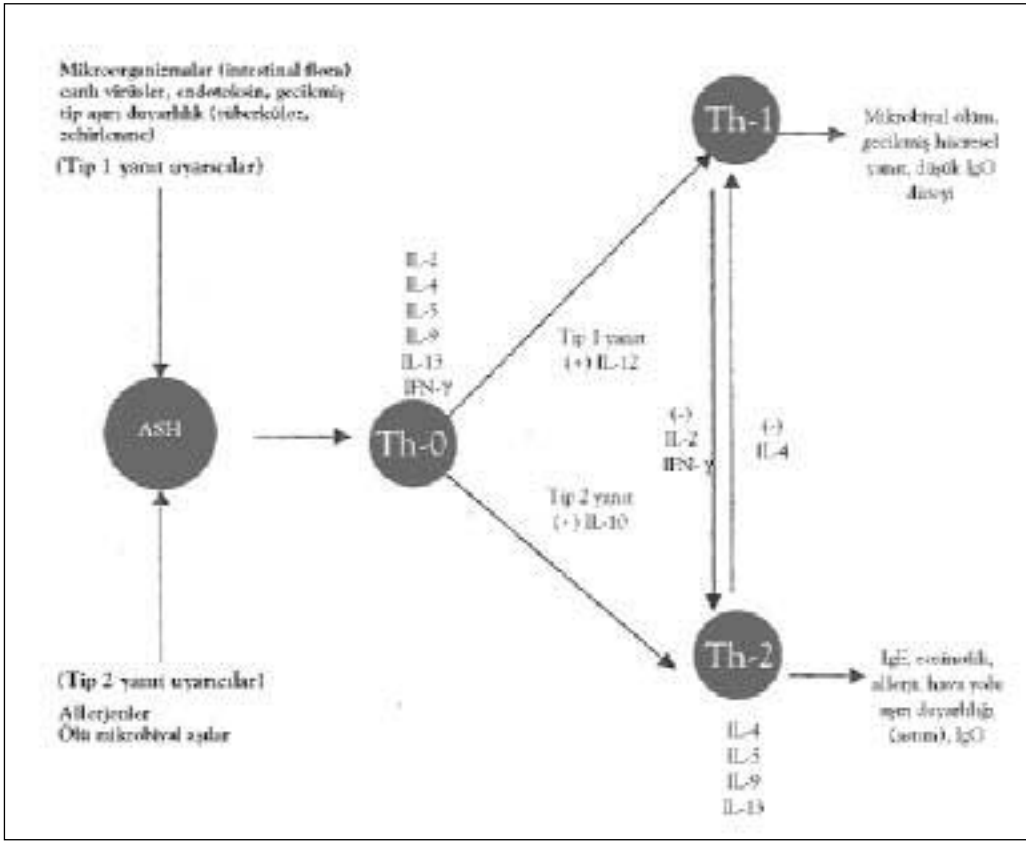
Epidemiological studies suggest that increases in allergic diseases are largely attributable to lifestyle and environmental factors, and the lack of exposure to infections in early life. In this manuscript, findings related to the interactions between these risk factors and prevalence of allergic disorders including asthma are evaluated in the light of current knowledge.

Key words: hygiene hypothesis, infections, environmental factors, lifestyle, asthma, allergic diseases

Son yıllarda özellikle sanayileşmiş bölgelerde çocukluk çağı astımı ve allerjik hastalıklarda rahatsız edici boyutta bir artış söz konusudur [1]. Batı topluluklarındaki bu belirgin artışın sadece genetik faktörler ya da tanı olanaklarındaki iyileşme ile açıklanmasının pek mümkün olmadığı vurgulanmakta, çevresel faktörlerin, özellikle batılılaşmış yaşam biçiminin

önemli rol oynadığı düşünülmektedir [2]. Astım ve diğer allerjik hastalıklardaki prevalans artışının nedeni ile ilgili olarak en etkileyici açıklama ilk kez 1989 yılında David Strachan tarafından yapılmıştır [3]. Strachan’a göre; “Son yüzyıl süresince aile yapısının küçülmesi, ev içi konforundaki iyileşme, kişisel temizlik standartlarında yükselme, ailedeki genç bireyler arasında çapraz enfeksiyonları azaltmıştır. Bu durum, atopik hastalıkların yaygınlaşmasına neden olabilir.” Hijyen hipotezi olarak adlandırılan bu açıklama, 17 414 İngiliz çocuk ile yapılan bir çalışmada evdeki çocuk sayısı ile saman nezlesi arasında negatif korelasyonun gösterilmesinden sonra gündeme gelmiştir [3]. Bu bulgu daha sonra yapılan birkaç epidemiyolojik çalışma ile doğrulanmıştır [4-6]. Yine, ço-

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Zeynep Aytemur Solak
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları AD. 35100
Bornova, İzmir
Tel: (0232) 388 14 23
Faks: (0232) 388 71 92
E-posta: zaasolak@med.ege.edu.tr



Şekil 1. Hijyen hipotezi ve immünolojik yollar. Antijen sunan hücreler, interlökinleri salgılayarak Th (Th-1 ya da Th-2) tip bağışıklık yanıtını başlatır. IL-2, IL-12 ve IFN- γ , Tip 1 bağışıklık yanıtının gelişimi ile ilişkili iken, IL-10, IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13, Tip 2 bağışıklık yanıtının gelişiminde rol oynar. Th-2 bağışıklık yanıtı astım ve allerjiye neden olur [14].

(ASH: Antijen sunan hücre)

çocukların evde daha büyük çocuklar veya günlük yaşamda başka çocuklarla karşılaşmasının, astım gelişimi ve ileride sık 'wheezing' ataklarının ortaya çıkmasından koruduğunu bildiren bir makale "Günlük bakım, kardeşler ve astım: lütfen çocuklarınızın yüzüne hapşırın" başlığı ile dikkati çekmektedir [7]. Bağışıklık yanıtının gelişmesinde endotoksinlerin rolünün araştırıldığı bir başka çalışmada, modern aşilar, aşırı hijyenik koşullarda yaşama ve mikrop korkusunun, bağışıklık sistemini gereksinim duyduğu ajanlardan mahrum bıraktığı ileri sürülmektedir [8].

Başlangıçta hijyen hipotezinin en önemli dayanağı, allerjik hastalık prevalansı ile artmış enfeksiyon yükünün dolaylı belirleyicileri arasındaki negatif korelasyonun gösterildiği epidemiyolojik çalışmalar olmuştur. Aynı yıllarda, yaşamın erken döneminde bağışıklık sisteminin gelişimi üzerine yapılan çalışmaların, bu hipotezin biyolojik temellerini oluşturan veriler sağladığı bildirilmektedir [9]. Hipoteze göre yaşamın erken dönemindeki olaylar (özellikle enfeksiyon), bağışıklık sisteminin gelişmesinde temel rolü oynamaktadır [10].

Hijyen hipotezinin immünolojik temelinde tip 1 (Th-1) ve tip 2 (Th-2) T helper 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 enfeksi-

yonların varlığı ya da yokluğunun genetik yatkınlığı olan çocuklarda dominant Th hücre fenotipinin belirlenmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir [11]. Th-1 ve Th-2 hücreler, ya gecikmiş hücresel yanıt ve düşük serum IgG düzeyi (Th-1) ya da yüksek IgE düzeyi, eozinofili, atopi, hava yolu aşırı duyarlılığı (Th-2) ile sonuçlanan sitokin ve kemokin etkileşim sürecini başlatır [12]. Th-2 hücreler IL-4, IL-5, IL-10 üretirken, Th-1 hücrelerde antagonistik sitokinler üretilmektedir (IFN- γ , lenfotoksin- γ , IL-2) ve bu sitokinler, mikrobiyal antijenlere bir yanıt olarak yapılmaktadır. Gebelik süresince, doğumda ve yaşamın ilk aylarında Th-2 bağışıklık yanıtı baskındır [13]. Yaşamın erken döneminde mikrobiyal ajanlar, özellikle intrasellüler patojenler, bağışıklık sisteminin doğuştan var olan hücrelerinden olan makrofajlardan IL-12 üretimine neden olur. IL-12, Th-1 hücrelerin ayrımlaşmasında gerekli en önemli faktördür. Bu sitokinin üretiminin mikroorganizmalar tarafından tetiklenmesi, başarılı bağışıklık yanıtının başlangıcında anahtar belirleyicidir. Hijyen hipotezine göre eğer IL-12 üretimi, çocukluk çağında ilk sistemik enfeksiyonun erken evresinde meydana gelmezse Th-2 hücreler baskın olacak ve genetik olarak yatkın çocuklarda atopi gelişecektir [2]. Başka bir deyişle Th-1 yolunu güçlendirecek enfeksiyonlara maruziyetin engellenmesi, allerjik hastalık riskini artıracaktır (Şekil 1).

Hijyen hipotezinin atopi prevalansındaki artış eğilimini açıklayabildiği belirtilmekle birlikte, astım için kanıtların atopideki kadar belirgin olmadığı vurgulanmaktadır (15). Ancak allerjik astımda diğer allerjik hastalıklarda ortaya çıkan immünolojik mekanizmalar söz konusu olduğundan astım prevalansındaki artışta da aynı faktörlerin rolü olması beklenir. Literatür incelendiğinde, hipotezin ileri sürdüğü gerekçelerle ilişkili olduğu düşünülen pek çok çevresel faktörün ele alındığı dikkati çekmektedir. Yazımızda, ayrı başlıklar halinde incelenen bu faktörlerin allerjik hastalıklar ve özellikle astım prevalansı üzerine etkilerini araştıran epidemiyolojik çalışmalar gözden geçirilmiş, hijyen hipotezinin geçerliliği tartışılmıştır.

1. Aile büyüklüğü

Aile içinde kardeş sayısının fazla olmasının koruyucu etkisi olduğu ileri sürülmektedir. Aile büyüklüğünün allerjik hastalıklar üzerine etkisini araştıran 53 farklı çalışmanın incelendiği bir raporda, egzema için 11 çalışmanın 9'unda, astım ve 'wheezing' için 31 çalışmanın 21'inde, saman nezlesi için 17 çalışmanın hepsinde, atopi ve IgE reaktivitesi için 16 çalışmanın 14'ünde kardeş sayısı ile hastalık riski arasında negatif korelasyon gösterilmiştir [16]. Çoğu Avrupa'da yapılmış olan bu 53 çalışmanın 48'i (%90.5) kardeş sayısının fazla olmasının koruyucu etkisi olduğu fikrini destekler niteliktedir. Kardeş etkisinin astım atakları üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, 3 ya da daha fazla kardeşi olan çocuklarda astım atağı prevalansı 1977 yılında %9.5 iken, 1994 yılında %13.5, tek çocuklarda ise aynı sırayla %10.4 ve %17.3 olarak bulunmuştur [17]. On yedi yıllık süre içinde çok kardeşli çocuklarda astım atağı prevalansındaki artış daha az, tek çocuklarda ise daha belirgindir. 1977 yılında iki grupta da prevalans birbirine yakın iken, 1994'te aradaki farkın biraz daha açılmış olması, batılı yaşam biçimine yönelme hızının son 30 yıl içinde arttığı ve bunun da sonuçlara yansıdığı şeklinde yorumlanabilir.

Diğer yandan ailedeki çocuk sayısından başka ev halkının farklı bazı özelliklerinin de (doğum sırası, kardeş cinsiyeti, anne-babanın yaşı ve atopi öyküsü) rolü olduğunu destekler yayınlar dikkati çekmektedir. Büyük çocuklarda koruyucu etkisinin daha güçlü [18] ve ilginç olarak, erkek çocuklarda kızlara göre daha belirgin olduğu bildirilmiştir [19,20].

Çalışmaların çoğunda desteklenen kardeş etkisinin hangi nedensel faktörlerle koruyucu özellik sağladığı sorusunun henüz tam anlamıyla yanıt bulmadığı belirtilmektedir. Bugün en geçerli görüş olan hijyen hipotezi, tek başına bunu açıklamakta yeterli bulunmamaktadır. Doğum öncesi çevre, yani annenin yaşam biçimi, mesleği, başka çocuklarla teması ve alışkanlıkları, yine doğum öncesi dönemde annenin bağışıklık sistemi ile çocuklara ait progesteron ve testoste-

ron gibi hormonal faktörlerin de rolü olabileceği ileri sürülmektedir [16].

2. Çocuk günlük bakım merkezleri (kreş)

Kreşlerin çocuklarda sonradan gelişen atopi ve allerjik hastalıklar üzerindeki etkisi, ilgi çeken bir konudur. Bir araştırmada yaşamının birinci yılı içinde (6-11 ay) kreşe verilen, küçük ailelerden gelen çocuklarda, 1 yaşından sonra verilenlere göre geç dönemde (5-14 yaş) atopi ve saman nezlesi prevalansının daha düşük olduğu saptanmıştır [21]. Prospektif başka bir çalışmada 1035 çocuk, doğumdan itibaren 13 yaşına kadar izlenmiş ve yaşamının ilk 6 ayı süresince kreşe verilen çocuklarda, 6 aydan sonra verilenlere kıyasla astım rölatif riskinin azaldığı bulunmuştur [22]. Buna karşılık kreşlerin, annesinde astım bulunan çocuklar arasında 6 yaşında tekrarlayıcı 'wheezing' ya da astım üzerine koruyucu etkisinin olmadığı ileri sürülmektedir. Tam tersine bu çocuklarda yaşamın ilk 6 yılında 'wheezing' ve astım riski artmaktadır [23]. Aynı çalışmaya göre annesinde astım olmayan çocuklarda ise egzema, astım ve tekrarlayan 'wheezing' riski azalmaktadır. Yaşları 20 ile 44 arasında değişen 18 530 erişkin ile yapılan anket çalışmasında ise çok kardeşli olgularda ya da tek çocuk olup çocukluğunda kreşe giden olgularda saman nezlesine daha az rastlanırken, diğer çalışmalardan farklı olarak astım semptomlarının arttığı bildirilmektedir. Çocuklukta mikrobiyal maruziyetin, allerjik olmayan bağışıklık yanıtının gelişmesine katkıda bulunabildiği ve bunun da saman nezlesi riskini azalttığı, ancak daha fazla enfeksiyona maruz kalmanın astım için yatkınlık oluşturduğu ileri sürülmüştür [24]. Diğer yandan, çocuklarda kreş hipotezini destekleyen çalışmaları çoğaltmak mümkün olduğu gibi aksi sonuçlar bildiren çalışmalar da dikkati çekmektedir. Yaşları 13-14 ve 6-16 olan çocuklarda yapılan iki farklı çalışmada kreş faktörünün hijyen hipotezini desteklemediği sonucuna varılmış ve kreşe verilen çocuklarda saman nezlesi semptomlarının arttığı bildirilmiştir [25,26]. Konuyla ilgili yapılmış geniş serilere dayalı çalışma sonuçlarında farklılıklar görülmekle birlikte, çalışmaların tasarım ve niteliklerinin birbirinden farklı olduğunu da belirtmek gerekir. O nedenle kreş ile atopik hastalıklar ve astım arasındaki ilişkinin tam anlamıyla açıklığa kavuşturulduğunu söylemek güçtür.

3. Şehir yaşamı ve sosyoekonomik durum (inner-city asthma)

Avrupa'da sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda ve büyük ailelerde allerjik hastalıkların daha az olduğunun saptanması, batılı yaşam biçimine geçiş sonucu küçülen aile yapısının atopi ve astımdan koruyucu etkiyi (bebeğin bağışıklık sistemini uyaracak enfeksiyona maruz kalmasını) ortadan kaldırdığı teorisini güçlendirmektedir [27,28]. Bununla birlikte,

Amerika'da son 30 yılda yapılmış olan büyük epidemiyolojik çalışmalarda, hijyen hipotezine karşıt bulgular gösterilmiştir. Bu bulgulara göre şehirde yaşayanlar arasında yoksulluk, aşırı kalabalık ve kötü hijyen, allerjik astımdan koruyucu görünmemektedir [29]. Şehir yaşamı için tipik olan sigara, aşırı kalabalık, kötü havalandırma, uygunsuz ısınma, rutubet gibi çevresel risk faktörleri astımı şiddetlendirmektedir [30]. Aile yapısındaki bozukluklar, uygunsuz sosyal destek gibi psikososyal faktörler de riski artırmaktadır [31]. Şehirlerde astım olgularının çoğuna allerjik bozukluklar eşlik etmektedir ve bazı çalışmalara göre başlıca tetikleyici faktör, hamamböceği duyarlılığıdır [32]. Ev içi allerjenler arasında akarlar, en önde gelen ajanlar olmakla birlikte [33], hamamböceği allerjenleri ev tozu içeriğinin önemli bir parçası olarak bilinmektedir [34]. Nitekim, diğer ev içi allerjenlere duyarlı atopik bireyler arasında hamamböceği allerjisi riskinin arttığı gösterilmiştir [35]. Hamamböceğine daha yüksek düzeyde maruziyetin şehir yaşamı için tipik olması, hijyen hipotezi aleyhinde bir tartışmaya yol açmış ve yetersiz temizlik koşullarının allerjik duyarlılığı önlemediği görüşü ileri sürülmüştür [29]. Buna karşılık özellikle Avrupalı araştırmacılar, Avrupa ve ABD'de yoksulluğun farklı sosyal karakteristik özellikleri olduğunu vurgulayarak bu görüşe karşı çıkmaktadır [36]. ABD'de şehirlerde yaşayan ve allerjik astımın daha ciddi seyrettiği Afrika kökenli Amerikalılar ve İspanyollar yoksul olarak değerlendirilirken, Avrupa'da düşük sosyoekonomik düzeyin genellikle köy kökenli olmayı ve geleneksel yaşam biçimini yansıttığı vurgulanmıştır. Dolayısıyla Avrupa'da yoksulluğun sağlıklı yaşam biçimiyle eşanlamı olmadığı bildirilmektedir [36]. Gerçekten de çiftçilikle uğraşan bireylerde allerjik hastalıklar ve astımın daha nadir görüldüğü çeşitli çalışmalarla doğrulanmıştır. Kırsal yaşamda hayvanlar ve onların atıklarına günlük maruziyet, böylece orofekal patojenlerin yüksek 'turnover'ı atopiden koruyucu rol oynarken, Amerikan şehirlerinde sosyoekonomik düzeyi düşük aileler, kronik bir şekilde ev içi allerjenlere (hamamböceği, kemirgen idrarı gibi) maruz kalmaktadır. Risk faktörlerine maruz kalmayı önleyici ikincil yöntemler, bu astım tipini ancak kısmen kontrol edebilir. Buna karşılık, geleneksel kırsal yaşam biçimi, allerjik astımda birincil koruyucu önlem stratejileri için esin kaynağı olabilir [37].

Yüksek sosyoekonomik düzey ise saman nezlesi gibi allerjik hastalıklar ve IgE duyarlılığının prevalansında artışla pozitif korelasyon göstermektedir [38,39]. İngiltere'de yapılan çalışma sonuçları, sosyoekonomik düzeyi düşük ailelere kıyasla yüksek olan ailelerin çocuklarında allerjik hastalık riskinin arttığını doğrulamaktadır [40].

4. Antroposofik yaşam biçimi

Antibiyotik ve antipiretik kullanımı ile aşılamanın kısıtlandığı, bebeklik döneminde anne sütü ile beslenmeye özen

gösterildiği, spontan fermantasyon ile korunmuş, bol miktarda laktobasil içeren sebzeler ile biyodinamik çiftçilik ilkelerine göre üretilmiş yerel yiyeceklerin tüketildiği bu yaşam biçiminin atopi riskini azaltabileceği ileri sürülmektedir. Antroposofik yaşam biçimi ilkelerinin benimsendiği Steiner okullarındaki İsveçli çocuklar arasında, çevredeki başka okullarla karşılaştırıldığında atopi öyküsü ve semptomlarının daha az olduğu gösterilmiştir [41]. Bu okullardaki çocuklarda atopi öyküsü ve semptomlarının oranı %13 iken, diğer okullarda bu oran %25, astım için aynı sırayla %5.8 ve %17 bulunmuştur. Yeni Zelanda'da yapılan retrospektif bir başka çalışmada bu tarz okullardaki 5-12 yaşlarındaki çocuklarda, yaşamlarının ilk yıllarında antibiyotik kullanımının atopik hastalıklar, 'wheeze' ve astım için anlamlı bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır [42]. Bu ve bunu destekleyen benzer çalışma [43] sonuçlarına göre öne sürülen görüş, erken dönemde antibiyotiklerin kullanımı ile barsak florasının bozulduğu ve böylece genetik olarak yatkın çocuklarda allerjik hastalık riskinin artabileceğidir. Ancak retrospektif olan bu çalışmalarda antibiyotik kullanımı ile allerjik hastalıklar ve astımın ortaya çıkışı arasındaki zaman ilişkisinin açık olmadığı bildirilmektedir [15]. Prospektif bir çalışmada antibiyotik kullanımı ile astım ve saman nezlesi gelişimi arasında bir ilişki gösterilmediği vurgulanmıştır [44].

Enfeksiyonlar ve intestinal mikroflora başlıkları altında irdelenecek olan yiyecek yoluyla ya da orofekal yolla alınan mikroorganizmaların yüksek "turnover"ı ve intestinal mukozada bağışıklık sisteminin uyarılması, allerjik hastalık prevalansı ile negatif korelasyon göstermektedir. Bu sonuç, antroposofik yaşam biçiminin de çocuklarda neden koruyucu özelliğe sahip olduğunu açıklayabilir. Antroposofik yaşam biçiminin araştırıldığı çeşitli çalışma sonuçlarına göre, bu yaşam biçiminin allerjik hastalık prevalansı üzerindeki etkisi, göz ardı edilemez gibi görünmektedir.

5. İntestinal mikroflora

İntestinal mikrofloranın allerjik hastalık gelişimi üzerinde bir etkisinin olup olmadığını araştıran prospektif bir çalışmada, 2 yaşında allerjik olguların barsak florasında allerjik olmayanlara göre koliform basiller ve *S. aureus* hakim iken, *Lactobacillus* ve bifidobakterilerin daha az olduğu gösterilmiştir [45]. Bazı *Lactobacillus* türlerinin hayvan deneylerinde interferon- sentezini uyarabildiği ve *in vitro* çalışmalarda sitokin profilini değiştirebildiği, İgE üretimini inhibe edebildiği bildirilmiştir [46,47]. Olasılıkla bu durum, IL-12'nin üretimini stimüle etmesiyle gerçekleşmektedir. Nitekim, insan gastrointestinal mukozasındaki bu basillerin, mononükleer hücrelerden (*in vitro*) ve majör 'histocompatibility class' II moleküllerden (*in vivo*) IL-12 üretimi için güçlü uyarıcı olduğu gösterilmiştir [48,49]. Antroposofik yaşam biçiminde lakto-

basillerden zengin fermente sebze tüketimi, çocuklarda allerjik hastalık ve atopi riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur [41]. Tüm infantlarda barsaklar başlangıçta *E. coli*, streptokoklar ile kolonizedir ve yaşamın 1. haftasının sonunda anaerobik bakteriler (*Bacteroides*, *Bifidobacterium* ve *Clostridium*) yerleşir. Bir arada bulunan bu mikroorganizmaların, barsak aracılı bağışıklık sisteminin gelişmesi için en önemli uyarıcı olduğu bildirilmektedir. Bu uyarının bozulması ya da azalmasının, barsak yüzey alanında azalma, mukozal enzim yapısında değişme, intestinal bariyerlerin defekti, inflamatuvar yanıt kapasitesinde azalma gibi değişikliklerle sonuçlanacağı öne sürülmektedir. Plasebo kontrollü, çift kör, randomize bir çalışma sonucuna göre perinatal probiyotik (*Lactobacillus GG* içeren formül mama) kullanımı yaşamın ilk iki yılı içinde atopik egzema gelişimini yarı yarıya azaltmaktadır [50]. Probiyotik, sağlıklı intestinal mikrofloranın *Lactobacillus* gibi yararlı bakterilerinin kültürü olup yiyecek allerjisi olan çocuklarda sıklıkla defektif olan barsak aracılı IgA yanıtını artırdığı, atopik çocuklarda görülen artmış intestinal geçirgenliği tersine çevirdiği, barsak savunma bariyerini güçlendirdiği, çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir [13,51-54].

6. Enfeksiyonlar

Solunum yolu enfeksiyonları: Doğu Asya'da üst ve alt solunum yolları enfeksiyonlarının yüksek prevalansı ile atopik hastalıkların düşük prevalansı arasındaki ekolojik ilişkiyi destekleyen raporlar, erken dönemde sağlıklı bebeğin geçirdiği viral enfeksiyonların geç dönemde astım gelişimini önleyebildiği fikrini desteklemektedir [55]. Ancak, astım tanısı almış olgularda aynı virüslerin astımı şiddetlendirdiği iyi bilinirken, önleyebileceği fikri tartışmalara yol açmıştır [56]. Burada enfeksiyöz ajanların tipi, enfeksiyonun olduğu zaman ve enfeksiyonun yeri gibi sorular gündeme gelmektedir. Örneğin, erken dönemde respiratuvar sinsisyal virüs bronşiyoliti, atopi ve tekrarlayan 'wheeze' için tetikleyici olurken, yaşamın ilk 3 yılı içinde 'wheezing' ile seyretmeyen pnömoni geçiren çocuklarda 6 yaşında deri testi reaktivitesinin azaldığı ve total IgE düzeyinin düştüğüne dikkat çekilmektedir [15]. Günümüze kadar solunum yolu enfeksiyonları ile allerjik hastalık ilişkisini araştıran çalışmaların tartışmalı sonuçları, bebeklik ve çocuklukta sık görülen bu tür enfeksiyonların hijyen hipotezini desteklemediği sonucuna götürmektedir [27].

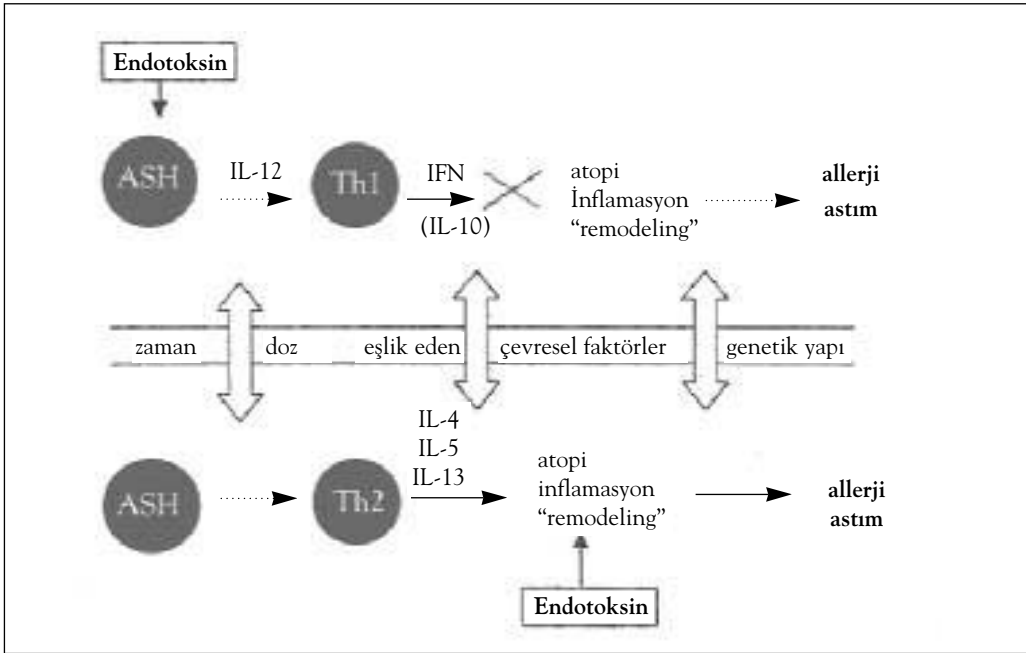
Yiyecek yoluyla ve orofekal yolla bulaşan enfeksiyonlar: Amerika'da 33 994 olgunun *T. gondii*, herpes simpleks (HSV) tip 1 ve 2, hepatit A (HAV), B, C için serolojik testleri, ırk, yerleşim yeri, aile özellikleri, astım ve saman nezlesi tanısı, tanı konduğu yaş gibi faktörlerinin birlikte incelendiği bir çalışmada, saman nezlesi ve astıma, HAV, *T. gondii*, HSV 1 için

seropozitif olgularda daha az rastlanmıştır [57]. Orofokal mikroorganizmalar için iyi bir örnek olan HAV seropozitifliğinin atopi ile negatif korelasyonu İtalyan askeri lisesi öğrencileri ile yapılan bir başka çalışmada da gösterilmiştir (58). Bu sonuçlar, fekal kontaminasyonun atopiden koruyabildiği sonucunu desteklemektedir. Nitekim çiftlik ortamında yaşayan çocukların ahırlardaki çiftlik hayvanlarına doğrudan maruz kalmalarının atopi ve allerjik hastalıklardan koruyucu etkisi birçok çalışma ile vurgulanmaktadır. Endotoksin başlığı altında bu konuya tekrar değinilecektir. Helminthler ile ilgili yapılan bazı çalışmalar da, batılılaşmış yaşam biçimi ile yaşayan topluluklarda parazit enfestasyonlarındaki azalmanın, allerjik hastalıklarda artışla ilişkili olabileceğine dikkati çekmektedir [59], ancak literatürde parazit enfestasyonları ile allerjik astım ilişkisinin araştırıldığı çalışma sayısının az olması, bu konuda sağlıklı bir yorum yapılmasına olanak vermemektedir.

Tüberküloz ve BCG aşısı:

Tip I bağışıklık yanıtını uyardığı bilinen *Mycobacterium tuberculosis*'in atopi ile ilişkisi de dikkati çeken bir konu olmuştur. PPD ya da *Dermatofagoides* pII ile IgE sentezi uyarılmış PPD (-) olan atopik çocuklarda, BCG aşısından sonra IgE sentezinin azaldığının gösterilmesi, aşının Th-2'yi baskıladığı yorumunu beraberinde getirmiştir [60]. Altı ve 12 yaşlarında BCG aşısı öncesi rutin tüberkülin deri testi uygulanan 867 çocuk üzerinde yapılan bir çalışma, tüberküloz ve azalmış atopi riski arasında olası bir ilişki olduğunu desteklemektedir [61]. On iki yaşında tüberkülin yanıtı ile aynı yaşta total ve allerjen spesifik IgE düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Elde edilen bu sonuç, tüberküloz ya da çevresel mikobakteri ile önceden enfekte olmanın atopi gelişmesine karşı koruyucu olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Ancak bu bulgular tartışmalara yol açmıştır. Çalışmaya alınan olguların yoğun aşılama kampanyası dahilinde bebekken aşılanan olgulardan oluştuğu ve 6 yaşında tüberkülin deri testi negatif olanların yeniden aşılandıklarına dikkat çekilmektedir. Dolayısıyla bu çalışmanın sonucu ile ilgili en olası yorum, atopi ve tüberkülin yanıtı arasındaki negatif korelasyonun, enfeksiyon ve atopi arasındaki nedensel ilişkiden daha çok, konağın Th-1/Th-2 dengesini yansıttığıdır [62]. Bu denge, mikobakteri maruziyetinden çok, genetik veya diğer yapısal faktörlerle ilişkili olabilir [10]. Diğer yandan, PPD (+) ve PPD (-) olan çocuklar arasında atopi prevalansı açısından farklılık bulunmayan, astımlı çocuklarda tüberkülin yanıtı ile atopi arasında negatif korelasyon gösterilemeyen araştırmaların varlığı, konuyu daha da çelişkili duruma getirmektedir [63,64].

Aşının etkileri ile ilgili tartışmalardan sonra, *M. tuberculosis*'e doğal maruziyetin astım ve/veya atopi gelişme riskini azaltıp azaltmadığı sorusu gündeme gelmiştir. Allerjik hasta-



Şekil 2. Endotoksin ve allerjik hastalıklar ile astım gelişimi arasındaki ilişki. Bu ilişkide etkili olduğu düşünülen diğer faktörler (73).

(ASH: Antijen sunan hücre)

lıklarla tüberküloz enfeksiyonu arasında negatif korelasyon varsa, geçtiğimiz yüzyılda pek çok ülkede tüberküloz insidansındaki azalmanın, astım ve diğer allerjik hastalıkların artmasına katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir (10). Nitekim, Amerika, Kanada, Yeni Zelanda ve Avrupa'da 23 farklı ülkeden 85 merkezde yürütülen bir çalışmada, yaşları 13-14 olan 235 477 çocukta tüberküloz kayıt oranları ile astım ve rinokonjunktivit semptomları arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu araştırmaya göre tüberküloz kayıtlarında her 100 000'de 25'lik artış, 'wheeze' prevalansında %4.7 mutlak azalma ile ilişkilidir [65]. Ancak, aktif tüberküloz tanısı konulmuş 706 genç erişkin (17-20 yaş) ve 456 çocuğun, allerjik hastalıklar açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığı prospektif bir çalışmada ise tüberküloz olgularında sonradan allerjik hastalık gelişme prevalansı hafifçe düşük (%6.7'ye karşılık %9), astım prevalansı hafifçe yüksek bulunmuştur (%4.6'ya karşılık %3.6). Kadınlarda daha belirgin olan allerjik hastalıklardaki azalma ile erkeklerde daha belirgin olan astım prevalansındaki artışın birbirini dengelediği ve aktif tüberkülozun sonradan gelişecek astım ve atopi insidansı üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığı sonucuna varılmıştır [66]. İnaktif ve aktif tüberküloz olgularının atopi açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada tüberküloz enfeksiyonu seyri sırasında halen mevcut allerjik hastalık sıklığı, inaktif olgulara kıyasla daha düşük bulunmuştur [67]. Bu sonuç, *M. tuberculosis*'in Th-2 gelişimini önleyen sitokin üretimini artırarak allerjik hastalıkları önleyebileceği hipotezini desteklemektedir (67). Ancak bu araştırmanın aktif tüberküloz enfeksiyonu sırasında yapıldığını göz ardı etmemek gerekir. Basille doğal yollarla karşılaşma sonucu oluşan enfeksi-

yonların gerçekten atopi gelişimini önleme üzerinde etkili olup olmadığına karar vermek için prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

Günümüzde allerjik hastalık riskinin azalmasında mikrobakteri maruziyetinin önemli bir rolünün olup olmadığı konusunda tartışmalar sürmektedir.

7. Çiftlik ortamı ve endotoksinler

Endotoksin, gram (-) bakterilerin hücre duvarında bulunan heterojen bir lipopolisakariddir. IL-12 üretimine neden olan en önemli bakteriyel uyarıcı molekül olduğu ve Th-1 yanıtını artırdığı ileri sürülmektedir [10,15]. Epidemiyolojik çalışmalar, çiftçi çocukları arasında astım ve atopi sıklığında azalma olduğunu desteklemektedir [68-70]. Buna neden olan en önemli anahtar faktörün, yaşamın erken döneminde endotoksine maruz kalma olduğu bildirilmektedir. Avusturya, Almanya ve İsviçre'de benzer özelliklere sahip çiftçi ailelerinin çocukları ile yürütülen ALEX çalışmasına göre astım, saman nezlesi ve atopik duyarlanma sıklığı, ailesi çiftçi olmayan çocuklara göre anlamlı olarak daha azdır. Diğer yandan yaşamının ilk 1 yılı içinde ahır ortamına maruz kalan ve çiftlik sütü tüketen çocuklardaki astım, saman nezlesi ve atopik duyarlanma sıklığı, yaşamının 1. yılından sonra çiftlik sütü tüketen, ahır ortamına maruz kalan çocuklara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (70). Bu çalışmanın önemli bir diğer sonucu da 5 yaşına kadar ahır ortamına uzun süreli maruz kalan çocuklarda sözü edilen hastalıklara en düşük sıklıkta rastlandığının gösterilmiş olmasıdır. Aynı çalışmanın devamı niteliğindeki diğer bir çalışmada çocukların yatak tozlarındaki endotoksin düzeyi ile saman nezlesi, astım ve

atopik duyarlanma arasında negatif korelasyon saptanmıştır [71]. Endotoksin düzeyinin en yüksek olduğu yerler, çiftlik hayvanlarının yaşadığı ortamlardır. Başlıca kaynağının büyük memeli hayvanların dışkı florası olduğu belirtilmektedir [72]. Pastörize edilmemiş sütteki endotoksin düzeyi de pastörize süttten daha yüksektir. Bebeklik döneminde bu süt, atopiden koruyabilir [70,73]. Endotoksin ev tozunda da bulunmaktadır. Çiftçi evlerinde mutfak zemini ve çocukların yataklarındaki endotoksin konsantrasyonunun, çiftçi olmayan ailelerin evlerine göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [74]. Ev tozu endotoksini modern kent yaşamında, köy ve çiftlik yaşamına göre çok düşük olmasına rağmen, atopi açısından anlamlı olabilir. Allerjene duyarlı çocukların evlerinde, duyarlı olmayanlara göre ev tozu endotoksin düzeyi daha düşük bulunmuştur [75]. Tüm bu veriler doğrultusunda, yaşamın erken döneminde endotoksine sık ve benign maruziyetin (ev tozu, annenin yatak tozu, pastörize edilmemiş süt, ahır ortamı gibi), allerjik hastalık ve astımdan koruyucu bağışıklık sisteminin gelişmesini etkilediği vurgulanmaktadır [70,73].

Endotoksin maruziyetinin astımdan koruyabildiğine dair tutarlı veriler varken astıma neden olabileceğini düşünmek mantıksız gelebilir. Ancak, özellikle mesleksi astımda endotoksin maruziyetinin rolü öteden beri bilinmektedir (pamuk işçileri astımı) [73]. Endotoksin, astımlı olmayan olgularda da nötrofil inflamasyonu ve değişen derecelerde hava yolu obstrüksiyonuna neden olabilmektedir. Laboratuvar hayvanı ile uğraşma ya da hayvan yetiştiriciliği, tahıl ve sebze tarımı içinde çalışma gibi mesleksi maruziyet sonucu gelişen semptomlar kalıcı olabilir ve KOAH ya da fibrozisle sonuçlanabilir. Öte yandan astım olguları, endotoksine aşırı duyarlıdır ve bu olgularda endotoksine düşük düzeyde maruz kalma, inflamatuvar yanıtı önemli ölçüde artırmaktadır [76]. Yüksek düzeyde endotoksin inhalasyonunun çoğu olguda erken ve uzamış (>6 saat) bronkokonstrüktör yanıtı neden olduğu bildirilmiştir [77]. Bu sonuçlara göre endotoksin, allerjik hastalıklar ve astım için hem yararlı hem de zararlıdır. Bu durumda şu sorunun yanıt bulması gerektiği belirtilmektedir: Eğer endotoksin, allerji ve astım için hem yararlı hem de zararlı olabiliyorsa bunu belirleyen unsurlar nelerdir? Ne zaman yararlı, ne zaman zararlıdır? Konuya açıklık getirmek üzere endotoksinin bağışıklık yanıtı üzerindeki etkisinde rolü olan birkaç faktör ileri sürülmüştür: zaman, doz, çevresel faktörler ve genetik özellikler (Şekil 2). Bağışıklık sisteminin gelişmeye başladığı erken dönemde maruz kalma koruyucu iken, geç dönemde maruz kalma atopik inflamasyon ve bronş hiperreaktivitesini artırmaktadır. Yine düşük düzeyde sık maruz kalma, yüksek düzeye göre koruyucu görünmektedir. Endotoksinle birlikte mikroorganizmalara ait diğer bileşenler, koruyucu ya da tetikleyici rol üstlenebilir. Kişiyeye ait genetik farklılıklar da endotoksine karşı gelececek bağışıklık yanı-

tının özelliğini belirleyici olabilir [73]. Endotoksin ve diğer bakteriyel bileşimler, makrofaj ve monositlerdeki CD14 reseptörüne bağlanarak toll-like reseptör 4 ile antijen sunan hücrede hücre içi sinyal iletimine neden olmaktadır. Bu sinyal iletiminin IL-12 ve IL-18 stimülasyonuna, bunun da IFN- γ üretimine yol açtığı ve sonuçta dengenin Th-1 lehine kaydığı bildirilmektedir. Son zamanlarda bu yanıtın genetik kontrol altında olduğu, CD14 genindeki polimorfizm veya toll-like reseptör 4 genindeki polimorfizm tarafından belirlendiği gösterilmiştir [78,79]. Buradan çıkan sonuca göre birey endotoksine maruz kalsa bile genetik nedenli olarak yanıtsızlık gösterebilir ve allerjik hastalık ortaya çıkabilir.

Atopik duyarlanma ve astım gelişiminin önlenmesi ya da tedavisine yönelik yaklaşımlar:

Allerjik hastalıkların immünolojik temellerinin anlaşılması ve bu hastalıklarla bazı enfeksiyöz hastalıklar arasındaki negatif korelasyonun gösterilmesi, bakterileri kullanarak allerjik hastalık gelişimini önleme ya da tedavi etme fikrini de beraberinde getirmiştir. Mikobakteri maruziyetinin astım ve atopi prevalansını suprese edebildiği hipotezini destekleyen bazı epidemiyolojik ve deneysel çalışmaları dikkate alan araştırmacılar, ölü *Mycobacterium* aşısı kullanmışlardır [80,81]. Orta-ağır atopik dermatitli çocuklarda ölü *Mycobacterium* aşısının (SRL 172) kullanıldığı çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, bu uygulamanın hastalığın şiddetini azalttığı saptanmıştır [81]. Diğerinde ise orta şiddette astım olgularında ölü *Mycobacterium* aşısının etkisi gösterilememiştir [80]. Perinatal dönemde probiyotik (*Lactobacillus* GG) kullanımı da güncel araştırmalardan biridir [50]. Bu konudaki araştırmalar, daha önce sözü edildiği gibi probiyotiklerin koruyucu etkisini desteklemektedir [51-54]. Araştırmalarda üzerinde durulan diğer bir faktör de immünostimülan bakteri DNA'sıdır. *In vitro* çalışmalar ya da hayvanlarla yapılan araştırmalar, bakteri DNA'sı kullanımının etkili olabileceğini destekler sonuçlar vermektedir [82,83].

Araştırma aşamasında olan bu yöntemlerin etkinliğinden söz edebilmek için henüz erkendir.

SONUÇ

Hijyen hipotezine göre; batılı yaşam biçiminin beraberinde getirdiği aile yapısındaki küçülme, ev içi konforundaki iyileşme, kişisel temizlik standartlarındaki artma gibi faktörlerin etkisiyle ailedeki genç bireyler arasında çapraz enfeksiyonların azalması, atopik hastalıkların yaygınlaşmasına neden olabilir. Hipotez ileri sürüldükten sonra günümüze kadar ana fikrinin doğruluğunu araştırmak üzere birçok alanda sayısız çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar doğrultusunda hijyen hipotezi akla yakın görünmektedir. Özellikle immünolojik

yönüyle ele alındığında çalışma sonuçlarının hipotezi desteklediğini belirtmek gerekir. Ancak hijyen ile ilişkili çeşitli faktörlerin araştırıldığı epidemiyolojik çalışmalarda çelişkili sonuçlar da dikkati çekmektedir. Bunun en önemli nedenlerinden birinin, çalışmaların tasarım ve niteliğindeki farklılıklar olduğu vurgulanmaktadır. Muhtemelen henüz tam aydınlatılmamış başka faktörler de bu sonuçları etkilemektedir. Modern yaşamın birçok hastalıkla birlikte astım ve diğer allerjik hastalıkların sıklığını artırdığı bilinen bir gerçektir. Bugüne kadar bunun nedenini en iyi açıklayan görüş de hijyen hipotezi olmuştur. Gelecekte yapılacak çalışmalar, bu konuda henüz açıklığa kavuşmamış soruları aydınlatacaktır.

KAYNAKLAR

1. Woolcock AJ, Peat JK. Evidence for the increase in asthma worldwide. In: Ciba Foundation Editor. The Rising Trends in Asthma. John Wiley & Sons, Chicester 1997;122-39.
2. 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.
3. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. BMJ 1989;299:1259-60.
4. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, et al. Skin test reactivity and number of siblings. BMJ 1994;308:692-695.
5. Strachan DP, Taylor EM, Carpenter RG. Family size, neonatal infection and hay fever in adolescence Arch Dis Child 1996; 74:422-426.
6. Jarvis D, Chinn S, Luczynska C, Burney P. The association of family size with atopy and atopic disease. Clin Exp Allergy 1997;27:240-245.
7. Christiansen SC. Day care, siblings and asthma: please, sneeze on my child. N Engl J Med 2000;343:574- 575.
8. Rook JAW, Standford JL. Give us this day our daily germs. Immunol Today 1998;19:113-116.
9. Martinez FD. The coming-of-age of the hygiene hypothesis. Respir Res 2001;2:129-132.
10. von Mutius E. Infection: friend or foe in the development of atopy and asthma? The epidemiological evidence. Eur Respir J 2001;18:872-81.
11. Arshad SH. Development of allergic disease in children. Clin Exp Allergy 1997;27:1231-3.
12. Magnan A, Mely L, Prato S, et al. Relationships between natural T cells, atopy, IgE levels, and IL-4 production. Allergy 2000;55:286-290.
13. 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.
14. Settupane RJ, Settupane GA. IgE and the allergy-asthma connection in the 23-year follow-up of Brown University Students. Allergy and Asthma Proc 2000;21:221-225.
15. Custovic A, Wahn U, Woodcock A. Prevention of asthma. Eur Respir Mon 2003;23:429-448.
16. Karmaus W, Botezan C. Does a higher number of siblings protect against the development of allergy and asthma? A review. J Epidemiol Community Health 2002;56:209-217.
17. Rona RJ, Hughes JM, Chinn S. Association between asthma and family size between 1977 and 1994. J Epidemiol Community Health 1999;53:15-19.
18. Wickens K, Crane J, Pearce N, et al. The magnitude of the effect of smaller family sizes on the increase in the prevalence of asthma and hay fever in the United Kingdom and New Zealand. J Allergy Clin Immunol 1999;104:554-558.
19. Svanes C, Jarvis D, Chinn S, et al. Childhood environment and adult atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey. J Allergy Clin Immunol 1999;103:415-420.
20. Strachan DP, Harkins LS, Golding J, et al. Sibship size and self-reported inhalant allergy among adult women. Clin Exp Allergy 1997;27:151-155.
21. Kramer U, Heinrich J, Wjst M, et al. Age at entry to day nursery and allergy in later childhood. Lancet 1999;353:450-4.
22. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, et al. Siblings, day care attendance and the risk of asthma and wheezing during childhood. N Engl J Med 2000;343:538-543.
23. Celedon JC, Wright RJ, Litonjua AA, et al. Day care attendance in early, maternal history of asthma, and asthma at age 6 years. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:1239-43.
24. Svanes C, Jarvis D, Chinn S, et al. Early exposure to children in family and day care as related to adult asthma and hay fever: results from the European Community Respiratory Health Survey. Thorax 2002;57:945-50.
25. Pekkanen J, Remes S, Kajosaari M, et al. Infections in early childhood and risk of atopic disease. Acta Paediatr 1999;88: 710-714.
26. Nystad W, Skrandal A, Magnus P. Day care attendance, recurrent respiratory tract infections and asthma. Int J Epidemiol 1999;28:882-7.
27. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". Thorax 2000; 55 (Suppl): S2-S10.
28. Martinez FD, Holt PG: Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. Lancet 1999;354 (Suppl):12-15.
29. Platts-Mills TA, Woodfolk JA, Sporik RB. Con: the increase in asthma cannot be ascribed to cleanliness. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1107-1109.
30. Weitzman M, Gortmaker S, Sobol A. Racial, social, and environmental risks for childhood asthma. Am J Dis Child 1990;144: 1189-1194.
31. Sly RM. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 1999;82:233-252.
32. Leaderer BP, Belanger K, Triche E, et al. Dust mite, cockroach, cat, and dog allergen concentrations in homes of asthmatic children in the northeastern United States: impact of socioeconomic factors and population density. Environ Health Perspect 2002; 110: 419-425.
33. Kalpaklıoğlu AF, Emekçi M, Ferizli AG, et al. House dust mite fauna in Turkey. J Invest Allergol Clin Immunol 1997;7:578-82.
34. Mungan D, Çelik G, Sin B, et al. Characteristics features of cockroach hypersensitivity in Turkish asthmatic patients. Allergy 1998;53:870-3.
35. Kalpaklıoğlu AF. Cockroach sensitivity in inner-city allergic patients in Turkey. Turkish Respiratory Journal 2001;2:17-20.
36. Matricardi PM, Bouygue GR, Tripodi S. Inner-city asthma and the hygiene hypothesis. Ann Allergy Asthma Immunol 2002; 89 (Suppl): 69-74.
37. Matricardi PM, Bonini S. Mimicking microbial "education" of the immune system: a strategy to revert the epidemic trend of atopy and allergic asthma? Respir Res 2001;1:129-132.

38. Strachan D. Socioeconomic factors and development of allergy. *Toxicol Lett* 1996;86:199-203.
39. Matricardi PM, Franzinelli F, Franco A, et al. Sibhip size, birth order, and atopy in 11.371 Italian young men. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:439-444.
40. Lewis SA, Britton JR. Consistent effects of high socioeconomic status and low birth order, and the modifying effect of maternal smoking on the risk of allergic disease during childhood. *Respir Med* 1998;92:1237-44.
41. Alm JS, Swartz J, Lilja G, et al. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *Lancet* 1999;353:1485-1488.
42. Wickens K, Pearce N, Crane J, et al. Antibiotic use in early childhood and the development of asthma. *Clin Exp Allergy* 1999;29:766-771.
43. Drote JHJ, Wieringa MH, Weyler JJ, et al. Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1547-1553.
44. Ponsonby AL, Couper D, Dwyer T, et al. Relationship between early life respiratory illness, family size over time, and development of asthma and hay fever: a seven year follow-up study. *Thorax* 1999;54:664-669.
45. Björkstén B, Naaber P, Sepp E, et al. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy* 1999;29:342-346.
46. Murosaki S, Yamamoto Y, Ito K, et al. Heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 suppresses naturally fed antigen-specific IgE production by stimulation of IL-12 production. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:57-64.
47. Shida K, Makino K, Morishita A, et al. *Lactobacillus casei* inhibits antigen-induced IgE secretion through regulation of cytokine production in murine splenocyte cultures. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;115:278-287.
48. Hesse C, Hanson LA, Wold AE. Lactobacilli from human gastrointestinal mucosa are strong stimulators of IL-12 production. *Clin Exp Immunol* 1999;116:276-282.
49. Herias MV, Hesse C, Telemo E, et al. Immunomodulatory effects of *Lactobacillus plantarum* colonizing the intestine of gnotobiotic rats. *Clin Exp Immunol* 1999;116:283-290.
50. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled triad. *Lancet* 2001;357:1076-79.
51. Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC, et al. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr* 1998; 80 (Suppl 1):147-71.
52. Isolauri E, Majamaa H, Arvola T, et al. *Lactobacillus casei* strain GG reverses increased intestinal permeability induced by cow milk in suckling rats. *Gastroenterology* 1993;105:1643-50.
53. Majamaa H, Isolauri E. Evaluation of the gut mucosal barrier: evidence for increased antigen transfer in children with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:985-90.
54. Isolauri E, Suomalainen H, Kaila M, et al. Local immune response in patients with cow milk allergy: follow-up of patients retaining allergy or becoming tolerant. *J Pediatr* 1992;120:9-15.
55. Martinez FD. Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective? *Thorax* 1994;49:1189-1191.
56. Matricardi PM, Ronchetti R. Are infections protecting from atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:413-419.
57. Matricardi PM, Rosmini F, Panetta V, et al. Hay fever and asthma in relation to markers of infection in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:381-387.
58. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, et al. Cross-sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ* 1997;314:999-1003.
59. Gerrard JW, Geddes CA, Reggin PL, et al. Serum IgE levels in white and metis communities in Saskatchewan. *Ann Allergy* 1976;37:91-100.
60. Barlan I, Tükenmez F, Bakır M. Atopik çocuklarda BCG aşısının T yardımcı hücre sitokin profili üzerine etkisi. TÜBİTAK proje no: SBAG-1432.
61. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, et al. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorders. *Science* 1997; 275:77-79.
62. Renz H, Herz U. The bidirectional capacity of bacterial antigens to modulate allergy and asthma. *Eur Respir J* 2002;19:158-171.
63. Karakoç F, Ersu R, Bakaç S, et al. The relation of atopy and tuberculin response in asthmatic children. Annual Meeting of the IUATLD, Paris 1996.
64. Nuhoglu Y, Nuhoglu C, Özçay S. The association between delayed type hypersensitivity reaction to Mycobacterium tuberculosis and atopy in asthmatic children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003;31:14-7.
65. von Mutilus E, Pearce N, Beasley R, et al. International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and eczema. *Thorax* 2000;55:449-453.
66. von Hertzen L, Klaukka T, Mattila H, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection and the subsequent development of asthma and allergic conditions. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104: 1211-1214.
67. Mungan D, Sin BA, Çelik G, et al. Atopic status of an adult population with active and inactive tuberculosis. *Allergy Asthma Proc* 2001;22:87-91.
68. Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. *Clin Exp Allergy* 1999;29:28-34.
69. Ernst P, Cormier Y. Relative scarcity of asthma and atopy among rural adolescents raised on a farm. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1563-1566.
70. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder Waltraud E, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358:1129-33.
71. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002;347:869-877.
72. Weiss S. Eat dirt-The hygiene hypothesis and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002;347: 930-931.
73. Liu A. Endotoxin exposure in allergy and asthma: Reconciling a paradox. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:379-92.
74. von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Riedler J, et al. Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. *Clin Exp Allergy* 2000;30: 1230-35.
75. Gereda JE, Leung DYM, Thatayatikom A, et al. Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitization in infants at high risk of asthma. *Lancet* 2000;355:1680-1683.

76. Hunt LW, Gleich GJ, Ohnishi T, et al. Endotoxin contamination causes neutrophilia following pulmonary allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1471-1475.
77. Holla A, Roy SR, Liu AH. Endotoxin, atopy and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:141-145.
78. Baldini M, Lohman IC, Halonen M, et al. A polymorphism in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum Immunoglobulin E. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:976-83.
79. Arbour NC, Lorenz E, Schutte BC, et al. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nat Genet* 2000;187-91.
80. Shirtcliffe PM, Easthope SE, Cheng S, et al. The effect of delipidated deglycolipidated (DDMV) and heat-killed *Mycobacterium vaccae* in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1410-14.
81. Arkwright PD, David TJ. Intradermal administration of a killed *Mycobacterium vaccae* suspension (SRL 172) is associated with improvement in atopic dermatitis in children with moderate-to-severe disease. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:531-34.
82. Marshall JD, Abtahi S, Eiden JJ, et al. Immunostimulatory sequence DNA linked to the Amb a 1 allergen promotes Th1 cytokine expression while downregulating Th2 cytokine expression in PBMC from human patients with ragweed allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:191-97.
83. Tighe H, Takabayashi K, Schwartz D, et al. Conjugation of immunostimulatory DNA to the short ragweed allergen Amb a 1 enhances its immunogenicity and reduces its allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:124-34.