

Tüberküloz, BCG ve Alerji-Astım İlişkisi

Nerin N. Bahçeciler

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji-İmmünoloji Bilim Dalı, Doç.Dr.

Alerjik hastalıkların Batılı toplumlarda son dekadlarda gittikçe artan prevalansı yalnızca genetik ve çevresel faktörlerin katkısı ile açıklanamamaktadır. Son yıllarda hijyen hipotezi bu artışa farklı bir yaklaşım getirmiştir. Bu hipoteze göre geçmişte kıyasla hayatın ilk yıllarında geçirilen infeksiyonların azalmış sıklığı, infeksiyonları önlemek için aşıların yaygın kullanımı ve sık antibiyotik kullanımının alerjik hastalıkların ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır.

Günümüzde alerjik hastalıkların immünoopatogenezinde T yardımcı (Th) 2 lenfositlerin kilit rol oynadığı iyi bilinmektedir. Th2 lenfositler IgE yapımında ve eozinofilide rol alan IL-4, IL-5, IL-13 gibi sitokinleri salarlar. Öte yandan Th1 lenfositler başlıca IFN-g, IL-2 gibi sitokinleri salarak Th2 tipindeki immün yanıtı antagonize eder. Yine son yıllarda regülatuar (düzenleyici) T hücre olarak isimlendirilen diğer bir T lenfosit alt grubu tanımlanmıştır. Bu hücrelerin, hem Th1 hem de Th2 tipindeki immün yanıtı baskılama özelliği olduğu gösterilmiştir. Günümüzde mikobakterilerin güçlü bir Th1 uyararı olduğu iyi bilinmektedir. Dahası, son yıllarda bazı mikobakteri suşlarının T regülatuar hücreleri de uyardığına dair kanıtlar mevcuttur. Mikobakteri-alerji ilişkisini 1) BCG aşısı ve PPD deri testi cevabı, 2) Mycobacterium tuberculosis infeksiyonu ve 3) Atipik saprofitik mikobakteriler yönünden incelemek gerekir.

1. BCG aşısı-Tüberkülin reaktivitesi ve atopi:

İlk kez 1997 yılında Shirakawa ve arkadaşları tüberkülin reaktivitesi ve alerjik hastalık gelişimi arasında zıt bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Afrikada Guinea-Bissau'de hayatın erken döneminde, özellikle 1. haftada uygulanan BCG aşısının daha ilerde gelişen alerjik sensitizasyonu engellediği gösterilmiştir. Yine diğer bir çalışmada erken BCG aşılamasının hayatın ilk 24 ayında wheezing, alerjik sensitizasyon ve alerjik rinit semptomları gelişimi üzerine koruyucu etkisi olduğu, ancak bu koruyucu etkinin 2 yaştan sonra devam etmediği gösterilmiştir. Öte yandan İsveçte yürütülen bir çalışmada BCG aşısının İsveçte doğan çocuklarda atopi üzerine herhangi bir koruyucu etkisi görülmezken, Asya ve Güney Afrika doğumlu olup İsveçte yaşayanlarda alerjik hastalıkların prevalansı daha düşük bulunmuştur. Çalışmalar arası bu farklılıklar BCG aşısının zamanlaması, çevresel mikobakterilerle erken çocuklukta karşılaşma durumu ve genetik yapı ile ilgili olabilir.

2. Mikobacterium tuberculosis infeksiyonu ve alerji:

Avrupanın çeşitli bölgeleri, ABD, Kanada, Avustralya ve Yeni Zelanda'nın da içinde olduğu 23 ülke, 85 merkezde yürütülen bir çalışmada tüberküloz bildirim oranı ile astım, alerjik rinokonjunktivit ve atopik dermatit prevalansı arasında anlamlı bir zıt ilişki olduğu bildirilmiştir. Ancak, tüberküloz tanısında yaygın olarak kullanılan PPD deri testi yanıtı, aynı zamanda BCG aşısına ve çevresel saprofitik mikobakteri suşların maruziyetine bağlı olarak da pozitifleşebileceğinden, bu ilişkinin hangisine bağlı ortaya çıkabileceğini ayırt etmek güç olmaktadır.

3. Atipik saprofitik mikobakteri suşları ve alerji:

İnsanlık var olduğundan beri çevremizde bulunan, patojen olmayan, saprofitik mikobakteri suşlarının immün sistemin olgunlaşmasında rol aldığı kabul edilmektedir. Ülkeler arasında çevresel mikobakterilerle karşılaşma dozu farklı olabilmektedir. İmmün sistem karşılaştığı mikobakteri dozuna bağlı olarak hayatın ilk yıllarında alerjik hastalıkların gelişimi üzerine önleyici etkilerde bulunabilir.

Hayvan modellerinde BCG ve diğer mikobakterilerin alerji tedavisinde kullanımı:

BCG aşısının alerji-hayvan modellerinde tedavi olarak kullanıldığı çalışmalarda IgE antikor yanıtının, IL-4, IL-5 cevabının, eozinofilinin ve hava yolu inflamasyonunun baskılandığı ve IFN-g yanıtının arttığı gösterilmiştir. İnsanlarda astım tedavisinde kullanılan BCG'nin Th1 tipinde immün yanıtı uyarırken, Th2 tipindeki immün yanıtı baskıladığı gösterilmişse de, immünolojik değişiklikler kliniğe yansımamıştır.

BCG aşısı ve diğer mikobakteri suşların alerji ile ilişkisi günümüzde tam açıklığa kavuşmuş değildir. Tedavide veya önlemede uygulanacak mikobakterinin suşu, uygulama yolu ve zamanı hakkında yeterli veri bulunmamaktadır.

Günümüzde mikobakterilerin atopik hastalıklar üzerine olan inhibe edici etkisinin Th1 tipinde immün yanıtın antagonistik etkisi ile tamamen açıklanamayacağı ileri sürülmektedir. Çevresel mikobakteri suşlarından Mycobacterium vaccae'nin T regülatuar hücreleri uyararak IL-10 ve TGF-b sitokinlerini salgılattığı fare deneylerinde kanıtlanmıştır. Bu nedenle alerji tedavisinde BCG dışı değişik mikobakteri suşlarının kullanımı halen araştırma konusudur.