



Çocuklarda Enfeksiyonların Atopik Hastalıklar Üzerindeki Rolü

The Role of Infections in Atopic Diseases in Children

Yalçın Erdoğan, Nilgün Selçuk Duru*, Murat Elevli*, Mahmut Çivilibal**

Amasya Üniversitesi, Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Yenidoğan Ünitesi, Amasya, Türkiye

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

**İstinye Üniversitesi, Medical Park Gaziosmanpaşa Hastanesi, Çocuk Nefrolojisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Özellikle gelişmiş ülkelerde olmak üzere son 40 yıldır atopik hastalıkların prevalansında artış görülmektedir. Bu durum iyileşen yaşam koşulları nedeni ile enfeksiyonlara maruziyetin azalması ile açıklanmaktadır. Çalışmamızda bazı enfeksiyonların atopik hastalıklar üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Yöntemler: Çalışmamıza atopik 50 hasta ile yaş ve cins olarak benzer 46 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alındı. Olguların deri testleri yapıldı ve serum immünoglobulin (Ig) E düzeyleri belirlendi. Hepatit A virüsü (HAV), *Toxoplasma gondii*, Epstein-Barr virüsü (EBV) ve sitomegalovirüs (SMV) seropozitivitelelerini saptamak için serumda spesifik IgG belirlendi. *Helicobacter pylori* antijen pozitifliği gaitada arandı.

Bulgular: Atopik çocuklarda anti-HAV IgG seropozitivitesi (%30,0) ve *H. pylori* antijen pozitifliği (%22,0) kontrollerden (sırası ile, %52,1; %47,8) anlamlı olarak daha düşük bulundu. *T. gondii*, EBV viral kapsid antijeni ve SMV IgG seropozitifliği açısından her iki grupta anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı.

Sonuç: HAV ve *H. pylori* enfeksiyonları atopik hastalıklardan koruyucu enfeksiyonlar olabilir. Ancak genellenebilir sonuçlara ulaşmak için daha geniş ölçekli çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Sözcükler: Atopi, alerji, enfeksiyon, hijyen, hepatit A virüsü, *helicobakter pylori*

Abstract

Aim: Especially in the developed countries; there has been an increase in the prevalence of atopic diseases over the past 40 years. This is explained by the improved living conditions and reduced exposure to infections. In this study, effects of some infections on atopic diseases were investigated.

Methods: Fifty atopic patients and 46 age-and sex-matched healthy children were included in the study. Skin prick test was performed and serum immunoglobulin (Ig) E levels were determined in all subjects. Serum-specific IgG was investigated to detect seropositivity of hepatitis A virus (HAV), *Toxoplasma gondii*, Epstein-Barr virus (EBV) and cytomegalovirus (CMV). In addition, *Helicobacter pylori* fecal antigen test was done.

Results: Anti-HAV IgG seropositivity (30.0%) and *H. pylori* antigen positivity (22.0%) were significantly lower in atopic children than in controls (52.1%, 47.8%, respectively). There was no statistically significant difference between the two groups in seropositivities of *T. gondii*, EBV viral capsid antigen and CMV IgG.

Conclusion: HAV and *H. pylori* may be protective infections in atopic patients. However, there is a need for larger scale studies to achieve generalizable results.

Keywords: Atopy, allergy, infection, hygiene, hepatitis A virus, *helicobacter pylori*

Giriş

Astım, alerjik rinit ve atopik dermatit atopik hastalıklardandır (1). Epidemiyolojik veriler, bu hastalıkların prevalansının ve insidansının son yıllarda arttığını

göstermektedir. Bu artış özellikle sosyo-ekonomik olarak gelişmiş batı toplumlarında dikkat çekmektedir (1-3).

Atopik hastalıklardaki artışın açıklamasına yönelik olarak sayısız risk faktörleri öne sürülmüştür. Bu faktörler

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Nilgün Selçuk Duru

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 532 256 40 10 E-posta: nilgundurdu@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9105-0529

Geliş Tarihi/Received: 31 Temmuz 2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 28 Şubat 2018

©Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2018 by The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

arasında genetik yatkınlık, alerjenlerle sık temas, beslenme şekli, obezite, çevre kirliliği, sezaryen doğum, sigara maruziyeti, aşılama, enfeksiyonlar, barsak mikrobiyotası ve anne sütüyle beslenme süresi bulunmaktadır (1,4,5). Ancak ilk olarak 1989 yılında Strachan'ın (6) ortaya attığı "hijyen hipotezi" atopik hastalıkların artışı ile ilgili halen en geçerli hipotez olarak yerini korumaktadır. Bu hipotez özetle değişen yaşam tarzları ile ailelerin küçülmesi ve enfeksiyonlara daha az maruz kalmanın atopiyi artırdığı yönündedir (6). Daha sonra yapılan çalışmalarda hijyen hipotezinin biyolojik temelleri desteklenmiş; çocukluk çağı enfeksiyonlarının T helper (Th) 1 yanıtı artırdığı ve atopi gelişiminde önemli olan Th2 yanıtı baskıladığı gösterilmiştir (7-11). Hipotezin ilk ortaya atıldığı andan itibaren virüs (9,10,12-16), bakteri (2,7,9,10,13,17) ya da parazit (3,8-11,13) olmak üzere çeşitli çocukluk çağı enfeksiyonları ile atopi arasındaki ilişki araştırılmış; lehte ve aleyhte birçok sonuçla tartışmaya günümüzde de devam edilmiştir (2,17-21).

Çalışmamızda, astım, alerjik rinit ve atopik dermatiti olan çocuklarda *Helicobacter pylori* pozitifliği, hepatit A virüsü (HAV), *Toxoplasma gondii*, sitomegalovirüs (SMV), ve Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonlarının seropozitifliği araştırılmış ve sonuçlar atopik olmayan sağlıklı çocuklarla karşılaştırılmıştır.

Yöntemler

Çalışmamıza astım, alerjik rinit, atopik dermatit tanıları ile takipli, immünooglobulin (Ig) E düzeyleri yüksek ve deri prick testleri pozitif olan 50 atopik hasta alındı. Kontrol grubunu genel polikliniğimize diğer sebeplerle başvuran, alerjik hastalıklar yönünden herhangi bir tanısı ve yakınması olmayan, deri prick testleri negatif 46 sağlıklı çocuk oluşturdu. Kontrol grubu olgularının seçilmesinde uluslararası kabul gören Çocuklukta Uluslararası Astım ve Alerjiler Çalışması soru listesinden modifiye edilmiş bir anket formu kullanıldı. Daha önceden hepatit A aşısı olan çocuklar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya başlamadan önce hastanemizin çalışmaya başlamadan önce Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (protokol no: 27/10/08-09). Görüşme sırasında ebeveynlere çalışmanın amacı anlatıldı; yazılı onam formları alındı.

Hastaların isimleri, yaşları, cinsiyetleri, boy, kilo, vücut kitle indeksleri (VKİ), evde yaşayan birey sayısı, kardeş sayısı, evlerindeki oda sayısı, ailelerinin aylık geliri standart bir forma kaydedildi. Olgular kardeş sayısı, evdeki birey sayısı ve oda sayısına göre gruplandırıldı, ayrıca Devlet İstatistik Enstitüsü'nün verilerine göre yoksulluk sınırının altında geliri olanlar sosyo-ekonomik durumu düşük; yoksulluk sınırının üstünde geliri olanlar sosyo-ekonomik durumu orta düzey şeklinde iki gruba ayrıldı.

Deri prick testleri; allergopharma (Hamburg, Almanya) standart alerjenleri ve tek kullanımlık plastik lansetler kullanılarak yapıldı. Pozitif kontrol olarak histamin %0,1 (1 mg/mL) ve negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanıldı. Deri testinde 2+ ve üzeri reaksiyonlar veya negatif kontrole kıyasla 3 mm ve üzerinde sonuç elde edilen reaksiyonlar pozitif kabul edildi.

Serum total IgE ölçümleri otoanalizörde (ARCHITECT Ci 1600, ABBOT; Barcelona-Spain) türbidimetrik yöntemle ölçüldü. Total IgE sonuçları her yaş grubu için ayrı ayrı değerlendirildi. Bir-beş yaş <60 IU/mL, altı-dokuz yaş <90 IU/mL, on-on altı yaş <200 IU/mL değerleri normal kabul edildi.

Enfeksiyonların serolojileri Triturus Grifols cihazında mikro ELISA yöntemi ile çalışıldı. Pozitif cut-off değerleri anti-HAV IgG için 0,650 ve üzeri; *T. gondii* IgG için 0,630 ve üzeri; EBV viral kapsid antijen (VCA) IgG için 0,550 ve üzeri; SMV IgG için 0,640 ve üzeri kabul edildi. Gaitada *H. pylori* antijenini tespit etmek için Coris BioConcept firmasının Pylori-strip testi kullanıldı. Tek yeşil çizgi negatif; bir yeşil, bir kırmızı çizgi pozitif; çizgi görülmezse geçersiz olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Karşılaştırmalar gruplar homojen dağılım gösterdiğinde bağımsız Student's t-testi ile; homojen dağılım göstermediğinde Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler "SPSS (Statistical Package for Social Sciences Inc; Chicago, IL, USA) for Windows version 16.0" paket program ile yapıldı. Test sonuçlarına göre p<0,05 değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Atopik hastalık grubundaki hastaların 27'sinde (%54) yalnız astım, dokuzunda (%18) yalnız alerjik rinit, birinde (%2) yalnız atopik dermatit, 12'sinde (%24) astım ve alerjik rinit birlikte, birinde (%2) astım, alerjik rinit ve atopik dermatit tanıları birlikte mevcuttu.

Atopik hastalık grubundakilerin yaş ortalaması 11,03±3,18 (4-16) yıl iken, kontrol grubundakilerin 10,28±3,89 (4-16) yıl olarak bulundu. Atopik hastalık grubunda 24 kız (%48), 26 erkek (%52); kontrol grubunda 19 kız (%41,3), 27 erkek (%58,7) olgu bulunuyordu (Tablo 1). Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Atopik hastalık grubunun boy ortalaması 139,94±19,15 cm, ağırlık ortalaması 39,88±10,8 kg, VKİ ortalaması 19,96±1,48 kg/m²; kontrol grubunun ise sırası ile 133,91±21,88 cm, 38,65±13,68 kg, 21,11±2,63 kg/m² olarak bulundu (Tablo 1). Gruplar arasında boy, ağırlık ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Atopik hastalık grubundan 34 (%68), kontrol grubundan 34 (%74) çocuğun evinde birey sayısı beş

ve altında; atopik hastalık grubundan 16 (%32), kontrol grubundan 12 (%26) çocuğun ise beşin üzerindeydi. Atopik hastalık grubunda evdeki birey sayısı ortalaması 5,7 kişi, kontrol grubunda ise 5,1 kişi olarak saptandı. Atopik hastalık grubundan 43 (%86), kontrol grubundan 41 (%89) çocuğun üç ve daha az kardeşi varken; atopik hastalık grubundan yedi (%14), kontrol grubundan beş (%11) çocuğun üçün üzerinde kardeşi vardı. Atopik 41 (%82) çocuğun evinde oda sayısı üç ve altında iken kontrol grubundan 37 (%80) çocuğun evindeki oda sayısı üç ve altındaydı (Tablo 1). İki grup arasında evde yaşayan birey, kardeş ve oda sayıları açısından istatistiksel anlamlı farklılıklar saptanmadı.

Atopik hastalık grubundan 28 (%56), kontrol grubundan 25 (%54) çocuğun ailesi düşük gelir grubunda iken; atopik gruptan 22 (%44), kontrollerden 21 (%46) çocuğun ailesi orta gelir grubunda idi (Tablo 1). Gelir düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Atopik hastalık grubundan 28 (%56), kontrol grubundan 25 (%54) çocuğun evinde en az bir kişi sigara içiyor iken; atopik gruptan 22, kontrol grubundan 21 çocuğun evinde sigara içen yoktu (Tablo 1). Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 1. Sosyo-demografik özelliklerin ve antropometrik ölçümlerin gruplara göre karşılaştırılması				
		Atopik hastalık grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=46)	p
Yaş (yıl), Ort ± SS		11,03±3,18	10,28±3,89	0,278
Kız/erkek, n (%)		24 (48,0)/26 (52,0)	19 (41,3)/27 (58,6)	0,325
Boy (cm), Ort ± SS		139,94±19,15	133,91±21,88	0,176
Tartı (kg), Ort ± SS		39,88±10,82	38,65±13,68	0,284
VKİ (kg/m ²), Ort ± SS		19,96±1,48	21,11±2,63	0,190
Evdeki birey sayısı, n (%)	≤5	34 (68,0)	34 (73,9)	0,341
	>5	16 (32,0)	12 (26,0)	
Kardeş sayısı, n (%)	≤3	43 (86,0)	41 (89,1)	0,440
	>3	7 (14,0)	5 (10,8)	
Oda sayısı, n (%)	≤3	41 (82,0)	37 (80,4)	0,525
	>3	9 (18,0)	9 (19,5)	
Gelir düzeyi, n (%)	Düşük	28 (56,0)	25 (54,3)	0,517
	Orta	22 (44,0)	21 (45,6)	
Evde sigara içen, n (%)	(+)	28 (56,0)	25 (54,3)	0,218
	(-)	22 (44,0)	21 (45,6)	

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi

Atopik hastalık grubundaki çocukların 39'unda (%78) SMV IgG, 15'inde (%30) anti-HAV IgG seropozitifliği, 11'inde (%22) *H. pylori* antijen pozitifliği, yedisinde (%14) *T. gondii* IgG ve üçünde (%6) EBV VCA IgG pozitifliği gözlemlendi (Tablo 2). Kontrol grubunda ise 42'sinde (%91) SMV IgG, 24'ünde (%52) anti-HAV IgG, 22'sinde (%48) *H. pylori* antijen pozitifliği ve 12'sinde (%26) *T. gondii* IgG pozitifliği vardı. Kontrol grubunda EBV VCA IgG pozitif olgu saptanmadı (Tablo 2). Atopik hastalık grubunda anti-HAV IgG seropozitifliği ve gaitada *H. pylori* antijen pozitifliği non-atopik kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (sırasıyla, p=0,022; p=0,007). Gruplar arasında *T. gondii*, EBV VCA IgG ve SMV IgG seropozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 2).

Tartışma

Atopik hastalıklarda son yıllardaki önemli boyuttaki artış; nedenlerinin anlaşılabilmesi amacı ile birçok bilimsel çalışmaya konu olmuştur (1-5). Doğal immünite ile bir çevresel alerjenin etkileşmesi T hücreleri tarafından Th2 tip yanıtı oluşturan interlökin (IL)-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinlerin üretilmesine neden olur (22). Bu sitokinler de IgE üretimini, mast hücre ve eozinofillerin sayısını artırarak enflamasyonun oluşumunu sağlarlar (22). Düzelen hijyen ve sosyo-ekonomik koşulların enfeksiyonların azalmasını sağlaması sonucunda Th1 yanıtının uyarılmaması ve Th2 yanıtının baskılanmamasının alerjik hastalıkların prevalansında artışa yol açtığı düşünülmektedir (7,10,16,17). Son yıllarda alerjik hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülen T regülatuar (Treg) hücreleri ile ilgili gelişmeler atopik hastalarda hijyen hipotezinin ve enfeksiyonların

Tablo 2. Enfeksiyon pozitifliklerine göre grupların karşılaştırılması				
		Atopik hastalık grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	p
EBV VCA IgG	Negatif	46	46	0,133
	Pozitif	3	0	
SMV IgG	Negatif	11 (22,0)	4 (8,6)	0,640
	Pozitif	39 (78,0)	42 (91,3)	
Toksoplazma IgG	Negatif	43 (86,0)	34 (73,9)	0,110
	Pozitif	7 (14,0)	12 (26,0)	
Anti-HAV IgG	Negatif	35 (70,0)	22 (47,8)	0,022
	Pozitif	15 (30,0)	24 (52,1)	
<i>H. pylori</i>	Negatif	39 (78,0)	24 (52,1)	0,007
	Pozitif	11 (22,0)	22 (47,8)	

EBV: Epstein-Barr virüsü, VCA: Viral kapsid antijen, Ig: İmmünglobulin, SMV: Sitomegalovirüs, HAV: Hepatit A virüsü

rolünü tekrar gündeme getirmiştir (2,10,11). Treg hücrelerin alerjik hastalıkların kliniğinde iyileşme sağlayan IL-10 ve dönüştürücü büyüme faktörü-beta'yı ürettikleri anlaşılmıştır (2,10).

Çalışmamızda atopik hastalık gelişiminde etkili olabilecek faktörler (yaş, cins, VKİ, sosyo-demografik parametreler ve sigaraya maruziyet) açısından benzer iki grupta (atopik ve non-atopik kontrol); üç orofekal enfeksiyonun (HAV, *H. pylori*, *T. gondii*) ve onların yanı sıra insandan insana direkt temasla bulaşan iki enfeksiyonun (SMV ve EBV) pozitiflik oranlarını karşılaştırdık.

Çalışmada orofekal yolla bulaşan hastalıklardan HAV ve *H. pylori* seropozitivitesi atopik hastalıklar grubunda non-atopik kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptandı. Bazı çalışmalarda orofekal mikroorganizmalar için iyi bir örnek olan HAV seropozitifliğinin atopi ile negatif korelasyonu gösterilmiştir (12,13,20). Ancak Brezilya'da (23), İsveç'te (15) ve İspanya'da (24) yapılan çalışmalarda ise HAV ile atopik hastalıklar arasında ilişki saptanmamıştır. Bu çelişkili sonuçlar bölgesel nedenlerden ve/veya konağın genetik farklılıklardan kaynaklanabilir. McIntire ve ark. (25) HAV reseptörü olan TIM-1'deki genetik polimorfizmin önemli olduğunu ve hepatit A ile enfekte kişilerde bu genetik polimorfizmin Th2 fenotipini değiştirerek atopik hastalıklara karşı koruyucu olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada sonuçlarımıza benzer olarak atopik hastalıklarda HAV seropozitivitesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır (26).

H. pylori zayıf ev halkı hijyeninin biyolojik göstergesi olarak kabul edilir (2). Uzun yıllardır *H. pylori* ile enfekte insanların gastrik mukozasında gamma interferonun artmış, IL-4 salgısının ise azalmış olduğu bilinmektedir (27). İlave olarak *H. pylori* ile enfekte insan gastrik mukozasında Treg hücrelerinin de artmış olduğu gösterildi (28). Farelerde yapılan bir çalışmada ise *H. pylori*'nin iki antijeninin (γ -glutamyl transpeptidase ve VacA) Treg hücreleri uyardığı gösterildi (29). Çok yeni yayınlanan bir çalışmada *H. pylori* seropozitivitesi astımlı çocuklarda atopik olmayan sağlam çocuklardan anlamlı olarak düşük bulunmuş ve astımın ağırlığı ile de negatif korelasyon göstermiştir (21). Yine ülkemizden bir yeni çalışmada da non-atopik çocuklarda *H. pylori* seropozitivitesi ve IL-10 düzeyleri yüksek bulunmuştur (17). Ancak *H. pylori* enfeksiyonlarının gastrik peptik ülser ve kanserlerin primer nedeni olarak uzun yıllardır bilindiğini de unutmamak gerekir (30).

Çalışmamızda her iki grup arasında toksoplazma IgG seropozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Alcantara-Neves ve ark.'nın (9) Brezilya'da yaptıkları bir çalışmada *T. gondii* seronegatif çocuklarda seropozitif olanlardan anlamlı olarak daha

yüksek serum IgE düzeyleri saptanmıştır. Fernandes ve ark. (8) atopik erişkin hastalarda daha düşük *T. gondii* seropozitivitesi göstermişlerdir. Bu çalışmaların aksine, sonuçlarımıza benzer olarak, Fernández-Fígares ve ark.'nın (3) çalışmasında *T. gondii* seropozitivitesi atopi ile ilişkili bulunmamıştır. Jeong ve ark.'nın (31) farelerde yaptığı çalışmada *T. gondii* enfeksiyonunun Th2 yanıtı baskıladığı, Th1 yanıtı ve IL-10 salgısını artırdığı sonuç olarak da atopi ile negatif ilişki gösterdiğine dikkat çekilmiştir. Ayrıca *T. gondii* enfeksiyonlarının, Th1 yanıtın baskın olduğu otoimmün olayları da IL-10 salgısını artırarak azalttığına dikkat çekilmiştir (31). Bu birbiri ile çelişkili görünen sonuçlar IL-10'un hem Th1 hem de Th2 yanıtı baskılamasına bağlanmıştır (31). Bu veriler *T. gondii* atopi ilişkisinde henüz bilmediğimiz mekanizmalar olduğunu göstermektedir.

Matricardi ve ark. (12) *T. gondii*, *H. pylori* ve hepatit A gibi oral fekal yol ile bulaşan enfeksiyonların atopi riskini %60'dan fazla azalttığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada diğer yollar ile geçen 6 virüs (kızamık, kabakulak, rubella, varicella, SMV ve herpes simplex virüs tip 1) ile atopi arasında ilişki gösterilememiş ve orofekal mikroorganizmaların barsakta lenfoid dokuyu uyarak atopiyi önledikleri yorumu yapılmıştır (13). Fakat daha sonraki çalışmalarda orofekal yol dışında geçişi olan mikroorganizmalar ile de atopi arasında ilişki gösterilmesi bu varsayımı geçersiz kılmıştır (14-16,20). Çalışmamızda da üç orofekal enfeksiyondan ikisi (HAV ve *H. pylori*) atopi ile negatif ilişkili bulunurken biri (*T. gondii*) ile ilişki saptanmamıştır.

SMV (15,16) ve EBV (14,16) enfeksiyonlarının atopiden koruyucu olabileceğine dair çalışmalar vardır. Yeni ve önemli bir çalışmada ise SMV ve EBV enfeksiyonlarının barsak mikrobiyotası üzerine etkileri araştırılmış; EBV ile bir ilişki gösterilmezken yaşamın erken yıllarında geçirilen SMV enfeksiyonlarının barsaklarda *Staphylococcus aureus* kolonizasyonunu azaltarak alerjiyi artırabileceği ileri sürülmüştür (32). Sonuçlarımızda SMV ve EBV seropozitivitesi ile atopi arasında ilişki gösterilemedi. Ancak SMV seropozitivitesi hem atopik (%78) hem de non-atopik kontrol grubumuzda (%91,3) çok yüksek oranlarda olmakla birlikte non-atopik grupta daha yüksek saptandı. Çalışmamızda EBV seropozitivitesi yalnız üç olguda pozitif bulundu.

Bir çalışmada sekiz patojen (*T. gondii*, *H. pylori*, EBV, HAV, herpes simpleks virüs, herpes zoster virüs, A lumbrioides ve T trichiura) ile alerji arasında tek tek ilişki gösterilememiş ancak üç ve daha az enfeksiyonu olan grupta; dört ve daha fazla enfeksiyonu olanlardan daha yüksek serum IgE düzeyleri ve deri prik test pozitifliği saptanmıştır (9). Bu çalışma enfeksiyonların atopiden koruyucu etkisinin enfeksiyonun türüne değil de sayısına bağlı olabileceğini ileri sürmesi açısından ilginçtir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda enfeksiyon sayısına göre gruplar oluşturulmadığı için bu yönde bir karşılaştırma yapamadık.

Sonuç

Çalışmamızda HAV IgG ve *H. pylori* pozitifliğinin atopiden koruyucu olabileceği gösterildi. Ancak *T. gondii* ile atopi arasında ilişki saptamadığımız için orofekal enfeksiyonların koruyucu olabileceğine dair bir genelleme yapmamız mümkün değildir. Yeni immünolojik gelişmeler ışığında geniş kapsamlı çalışmalar çelişkili sonuçlara açıklık getirecektir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Y.E. Konsept: N.S.D. Dizayn: N.S.D. Veri Toplama veya İşleme: Y.E. Analiz veya Yorumlama: N.S.D., M.Ç., M.E. Literatür Arama: Y.E., N.S.D. Yazan: N.S.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Thomsen SF. Epidemiology and natural history of atopic diseases. *Eur Clin Respir J* 2015;2:24642.
- Miftahussurur M, Nusi IA, Graham DY, Yamaoka Y. Helicobacter, Hygiene, Atopy, and Asthma. *Front Microbiol* 2017;8:1034.
- Fernández-Figares V, Rodero M, Valls A, De Frutos C, Daschner A, Cuéllar C. Positive associations between infections of *Toxoplasma gondii* and seropositivity with *Anisakis simplex* in human patients suffering from chronic urticaria. *J Helminthol* 2015;89:707-13.
- Von Mutius E. Infection: friend or foe in the development of atopy and asthma? The epidemiological evidence. *Eur Respir J* 2001;18:872-81.
- Matricardi PM, Bonini S. High microbial turnover rate preventing atopy: A solution to inconsistencies impinging on the Hygiene hypothesis? *Clin Exp Allergy* 2000;30:1506-10.
- Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
- Renz H, Herz U. The bidirectional capacity of bacterial antigens to modulate allergy and asthma. *Eur Respir J* 2002;19:158-71.
- Fernandes JF, Taketomi EA, Mineo JR, et al. Antibody and cytokine responses to house dust mite allergens and *Toxoplasma gondii* antigens in atopic and non-atopic Brazilian subjects. *Clin Immunol* 2010;136:148-56.
- Alcantara-Neves NM, Veiga RV, Dattoli VC, et al. The effect of single and multiple infections on atopy and wheezing in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:359-67.
- Figueiredo CA, Amorim LD, Alcantara-Neves NM, et al. Environmental conditions, immunologic phenotypes, atopy, and asthma: new evidence of how the hygiene hypothesis operates in Latin America. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1064-68.
- Jun-Qi Yang, Yonghua Zhou, Ram Raj Singh. Effects of Invariant NKT Cells on Parasite Infections and Hygiene Hypothesis. *J Immunol Res* 2016;2016:2395645.
- 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.
- Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: Epidemiological study. *BMJ* 2000;320:412-7.
- Saghafian-Hedengren S, Sverremark-Ekström E, Linde A, Lilja G, Nilsson C. Early-life EBV infection protects against persistent IgE sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:433-8.
- Janson C, Asbjornsdottir H, Birgisdottir A, et al. The effect of infectious burden on the prevalence of atopy and respiratory allergies in Iceland, Estonia, and Sweden. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:673-9.
- Nilsson C, Larsson Sigfrinius AK, Montgomery SM, et al. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus are differentially associated with numbers of cytokine-producing cells and early atopy. *Clin Exp Allergy* 2009;39:509-17.
- Yeşil Ş, Kan A, Abdulmajed O, Bakirtaş A, Sultan N, M Demirsoy S. Role of hygienic factors in the etiology of allergic disorders in children. *Turk J Med Sci* 2017;47:627-32.
- Shunsheng Han C. A specific hygiene hypothesis. *Med Hypotheses* 2016;93:146-9.
- Bloomfield SF, Rook GA, Scott EA, Shanahan F, Stanwell-Smith R, Turner P. Time to abandon the hygiene hypothesis: new perspectives on allergic disease, the human microbiome, infectious disease prevention and the role of targeted hygiene. *Perspect Public Health* 2016;136:213-24.
- Jansee JJ, Wong GW, Potts J, et al. The association between foodborne and orofecal pathogens and allergic sensitization-Euro Prevall Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:250-6.
- Fouda EM, Kamel TB, Nabih ES, Abdelazem AA. Helicobacter pylori seropositivity protects against childhood asthma and inversely correlates to its clinical and functional severity. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2018;46:76-81.
- Ngoc PL, Gold DR, Tzianabos AO, Weiss ST, Celedon JC. Cytokines, allergy, and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:161-6.
- Veiga RV, Cunha SS, Dattoli VC, et al. Chronic virus infections suppress atopy but not asthma in a set of children from a large Latin American city: a cross-section study. *BMC Pulm Med* 2011;11:24.
- Gonzalez-Quintela A, Gude F, Boquete O, et al. Vidal Association of hepatitis A virus infection with allergic sensitization in a population with high prevalence of hepatitis A virus exposure. *Allergy* 2005;60:98-103.
- McIntire JJ, Umetsu SE, Macaubas C, et al. Immunology: Hepatitis A virus link to atopic disease. *Nature* 2003;425:576.

26. Kocabaş E, Yapicioğlu H, Yıldızdaş D, Güneşer Kendirli S, Burgut R. The prevalence of atopy in children with antibodies against hepatitis A virus and hepatitis B virus. *Türk J Pediatr* 2006;48:189-96.
27. Bamford KB, Fan X, Crowe SE, et al. Lymphocytes in the human gastric mucosa during *Helicobacter pylori* have a T helper cell 1 phenotype. *Gastroenterology* 1998;114:482-92.
28. Lundgren A, Stromberg E, Sjöling A, et al. Mucosal FOXP3-expressing CD4⁺ CD25^{high} regulatory T cells in *Helicobacter pylori*-infected patients. *Infect Immun* 2005;73:523-31.
29. Oertli M, Noben M, Engler D, et al. *Helicobacter pylori* gamma-glutamyl transpeptidase and vacuolating cytotoxin promote gastric persistence and immune tolerance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:3047-52.
30. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, Liver flukes and *Helicobacter pylori*. WHO International Agency for Research on Cancer 1994;61.
31. Jeong YI, Hong SH, Cho SH, Lee WJ, Lee SE. *Toxoplasma gondii* Infection Suppresses House Dust Mite Extract-Induced Atopic Dermatitis in NC/Nga Mice. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:557-64.
32. Carvalho-Queiroz C, Johansson MA, Persson JO, et al. Associations between EBV and SMV Seropositivity, Early Exposures, and Gut Microbiota in a Prospective Birth Cohort: A 10-Year Follow-up. *Front Pediatr* 2016;4:93.