

Astımlı Hastalarda Tüberkülin Testinin Duyarlılığı

Tuberculin Skin Test Sensivity in Asthma Patients

Soner Demirbaş, Faruk Özer

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz A.D., Konya

Özet

Bu çalışmanın amacı Th2 tip immun yanıtın baskın olduğu astımda Th1 tip immun yanıt ile oluşan tüberkülin reaksiyonunu incelemektir. Bu çalışma astımı alerjik olan 36, astımı alerjik olmayan 64 ve astımı olmayan 51 olguyu kapsamaktadır. Olguların hepsine tüberkülin deri testi Mantoux yöntemiyle uygulandı ve 72 saat sonra oluşan endürasyon çapı mm olarak kaydedildi. Tüberkülin pozitifliği astımlı olan ve olmayanlarda anlamlı olarak farklıydı ($p<0.05$).Astımlı olanlarda tüberkülin endürasyon çapı 10.9 ± 9.04 mm ,astımı olmayanlarda 15.3 ± 5.95 mm olarak ölçüldü. Aradaki fark anlamlıydı($p<0.05$). Tüberkülin endürasyon çapı ile BCG skarı arasında anlamlı ilişki yoktu($p>0.05$).Astımı alerjik olan ve olmayanlar arasında tüberkülin pozitifliği arasında anlamlı fark yoktu($p>0.05$). Tüberkülin sonuçları değerlendirilirken alerjik hastalıkların varlığı da dikkate alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Astım; Atopi; Tüberkülin Testi

Abstract

The aim of this study was to evaluate the tuberculin reaction which develops with Th 1 type immune reaction in asthma in which Th2 type immune reaction is dominant. This study included 36 cases with allergic asthma, 64 cases with non allergic asthma and 51 cases without asthma. Tuberculin skin test was applied with Montoux method to all cases and induration diameter developed after 72 hours was recorded as millimeter. Tuberculin positivity was significantly different between cases with asthma and cases without asthma ($p<0.05$). The tuberculin induration diameter was calculated as 10.9 ± 9.04 mm in cases with asthma and 15.3 ± 5.95 mm in cases without asthma. The difference between them was significant ($p<0.05$). There was no significant relationship between tuberculin induration diameter and BCG scar ($p>0.05$). With respect to tuberculin positivity, significant difference was not present between asthma cases that are allergic and non allergic ($p>0.05$). While the tuberculin skin test results are evaluated presence of allergic diseases should be taken into consideration.

Key words: Asthma; Atopy; Tuberculin skin test

GİRİŞ

Tüberkülin reaksiyonu, M. tuberculosis protein antijeninin subkutan enjeksiyonuna T lenfositler ve aktive makrofajlarla gelişen gecikmiş tipte inflamatuvar bir immun yanıttır. Esas olarak Th 1 hücrelerin yer aldığı hücrel immunitenin oluşturduğu gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonunun klinik bir örneğidir (1). Atopik hastalıklarda ise allerjen uyarısı ile Th 2 hücreler uyarılarak IL-4 sentezler ve böylece B lenfositlerden IgE salınımı artar(2). Bu kişilerde immun yanıt Th 2 tipine kaymış Th 1 yanıt baskılanmıştır. Bu hipoteze göre atopik yanıt ile tüberküline karşı gecikmiş tip hipersensitivite yanıtı birbirine antagonist iki farklı reaksiyonlar dizisidir. Bu nedenle alerjik hastalıklarda tüberkülin yanıtının azalması beklenir. Bu çalışmamızda alerjik olan ve olmayan astımlılar ile astımı olmayanlar arasındaki tüberkülin yanıtı vaka-kontrol olarak araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak-Temmuz 2005 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi MeramTıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği Astım Polikliniğinde astım tanısı ile izlenen ve çalışmaya katılmayı kabul eden, en son bir haftadır kortikosteroid, antihistaminic ve dekonjestan tedavi almamış, immunoterapi uygulanmamış ve tüberkülin testi için

kontrendikasyonu olmayan hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan astımlı hastalar prick sonucuna göre alerjik ve nonallerjik olarak iki gruba ayrıldı. İmmün sistemi etkileyecek sistemik bir hastalığı olan hastalar ve atakta olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Astım dışındaki diğer patolojileri dışlayabilmek için tüm olguların PA Akciğer grafileri incelendi. Kontrol grubu olarak sağlıklı gönüllü kişiler seçildi. Hastaların tanıları, Toraks Derneği'nin Astım Uzlaşma Raporu'nda belirtildiği gibi öncelikle öyküyle (aralıklı hışırtılı solunum, öksürük ve göğüste sıkışma hissi yakınmalarının olması veya atopi ya da pozitif deri testi öyküsü) konuldu. Bütün hastalara yarım saat dinlendikten sonra 3 kez solunum fonksiyon testi yapıldı. En iyi değer bazal değer olarak alındı. Erken reversibilite testi pozitifliği ölçülür doz 200µgr salbutamol inhalasyon sonrası 15 dakika sonrasında (FEV1 deki bazal değere göre en az 200 ml' lik artış ve % 12 lik artış) ile konuldu. Atopi sık rastlanan aeroallerjenler kullanılarak prick yöntemi ile yapılan deri testi ile değerlendirildi. (Allergopharma-Germany) Pozitif kontrol için histamin, negatif kontrol için salin kullanıldı. Alerjenler olarak Dermatophagoides farinae (ev tozu akarı), Dermatophagoides pteronyssinus (ev tozu akarı) Tress-1 (ağaç polenleri karışımı-1), Tress -2 (ağaç polenleri karışımı-2), Grasses (çayır polenleri karışımı), Grasses-cereals (çayır+hububat polenleri karışımı), Weeds (yabani ot polenleri karışımı), Moulds-1 (küf mantarları karışımı-1),

Tablo 1. Çalışma gruplarının özellikleri

	Astım	Kontrol	p
Cinsiyet E/K	20/80	26/25	<0.05
Yaş	37±8	36±10	>0.05
BCG aşısı			
BCG skarı olmayanlar	8	1	< 0.05
Bir BCG skarı olanlar	47	33	<0.05
İki BCG skarı olanlar	40	16	<0.05
İkiden fazla BCG skarı olanlar	5	1	<0.05

Moulds-2 (küf mantarları karışımı-2), Epitelia-1 (hayvan epitelleri karışımı-1), epitelia-2 (hayvan epitelleri karışımı-2), Feathers (hayvan tüyleri karışımı), Cockroach (hamamböceği) alerjenleri kullanıldı. Prick testinde en az bir alerjene duyarlılığı olanlar prick testine göre atopik olarak kabul edildi. Değerlendirmede histamine yanıt standart 3 pozitif ve herhangi bir alerjene karşı oluşan eritemin çapı histamine cevabından yarısından fazla ise pozitif olarak kabul edildi ve mm olarak kaydedildi.

Bütün olgulara Mantoux tekniği ile ön kolun dış yüzeyine 0.1 ml (5 TU) intradermal olarak ve 5-6 mm çapında şişlik oluşturacak şekilde tuberculin testi uygulandı. Testin değerlendirilmesi çalışmadan habersiz bir doktor tarafından 72 saat sonra yapıldı ve endurasyon çapı mm olarak rapor edildi. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı tarafından belirlenen kriterlere göre 10mm altındaki endurasyon çapları negatif, 10mm üzerindeki endurasyon çapları ise pozitif olarak kaydedildi.

Veriler kişisel bilgisayarda "SPSS 16.0 for Windows" istatistik programında analiz edildi. Verilerin tutarlılık ve doğruluk kontrolleri yapıldıktan sonra frekans dağılımları alındı. Oranlar arasındaki farklar Mann-Whitney testi ile karşılaştırıldı. Değerlendirmelerde anlamlılık sınırı olarak p<0.05 kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya, astım tanısı konulan 100kişi (36'ü alerjik astım, 64'i nonallerjik astım) ve kontrol grubu olarak sağlıklı 51 kişi alındı (Tablo 1). Hem astım hem de kontrol grubunda hiçbir olgunun özgeçmişinde ve ailesinde tüberküloz öyküsü mevcut değildi. Tüm olgulara yapılan tüberkülin testinde astım grubunda pozitiflik oranı %62 (nonallerjik astımlı grupta %57,8 ve alerjik grupta %69,4) iken kontrol grubunda %90,2 (nonallerjiklerde %78,6 ve alerjiklerde %94,6) olarak bulundu. Astım grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken (p<0,05) alerjik ve nonallerjik astım grupları arasında fark yoktu (Tablo 2, Şekil 1). Endurasyon çapları açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı derecede fark olduğu saptandı (Tablo 3). BCG skarı ile

tüberkülin yanıtı arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Gruplar tüberkülin endurasyon çapı ölçümü yönünden karşılaştırıldığında; alerjik astım grubunda tüberkülin endurasyon çapı 11,02±9,34mm, nonallerjik astım grubunda 10,95±9,34mm, kontrol grubunda ortalama 15,35±5,9 mm (alerjiklerde 12,71±6,5 ve nonallerjiklerde 16,35±5,4)saptandı (Şekil 2). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p<0,05). Kontrol grubunda alerjik olan ve olmayanlar arasında tüberkülin pozitifliği ve tüberkülin endurasyon çapı arasında anlamlı fark yoktu.

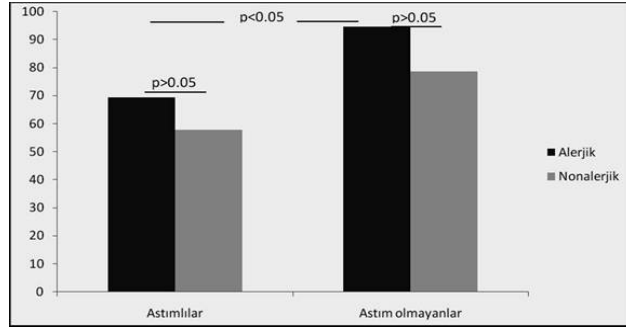
TARTIŞMA

Çalışmamızda astım hastalığı olan olgulardaki tüberkülin yanıtını araştırdık ve astımlı olanların normal popülasyondan daha düşük tüberkülin cevabı verdiğini gösterdik (tüberkülin endurasyon çapı astımlılarda 10.9±9.04 ve astım olmayanlarda 15.3±5.95mm).

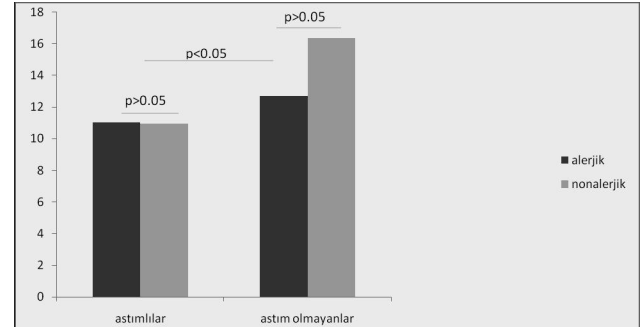
Son zamanlarda astım ve alerjik rinit gibi atopik hastalıkların görülme sıklığı ve şiddeti artış göstermektedir (3,4). Hijyen hipotezi, günümüzde alerjik hastalık sıklığındaki artış için en akla yakın açıklamayı dile getirmektedir. Hijyen hipotezine göre, viral ve/veya bakteriyel enfeksiyonlar, enfeksiyonlara 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. 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. 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. Atopik hastalıklarda immune yanıt Th 2 tipine kaymış, Th1 yanıt baskılanmıştır. Tüberkülin reaksiyonu ise esas olarak Th1 hücrelerin yer aldığı gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonunun klinik bir örneğidir Bu hipoteze göre atopik yanıt ile tüberküline karşı gecikmiş tip hipersensitivite yanıtı birbirine antagonist

Tablo 2. Gruplar arası dağılım

	Astım		Kontrol		p
	Alerjik	Nonalerjik	Alerjik	Nonalerjik	
BCG pozitifliği,(%)	90,9	94,3	100	100	0.8
Tüberkülin pozitifliği,(%)	69,4	57,8	94,6	78,6	0,001
Tüberkülin endurasyon çapı(mm)	11,02±9,3	10.95±9,0	12,71±6,0	16.35±5	0,03



Şekil 1. Tüberkülinin deri testi pozitifliği (%)



Şekil 2. Ortalama tüberkülin endurasyon çapı (mm)

iki farklı reaksiyonlar dizisidir. Bu hipotezi Shirakawa ve arkadaşlarının tüberkülin testi pozitif çocuklarda negatif olanlara göre, astma insidansında, IL-4, IL-10, IL-13 gibi Th 2 tipi sitokinler ve serum IgE seviyesinde düşüklük olduğunu gösteren çalışması desteklemektedir (5). Elde edilen bu sonuçlar tüberküloz ya da çevresel mikobakteri ile önceden infekte olmanın atopi gelişmesine karşı koruyucu olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Başka bir çalışmada Mikobakterilerin Th2 tipi immün yanıtı baskılayıcı özelliğinden tedavide yararlanmak amacı ile "Bacille Calmette Guerin (BCG)" veya Mycobacterium vaccae'nin kullanıldığı hayvan deneylerinde öldürülmüş M. vaccae'nin subkütan yolla uygulanımının IgE yapımını baskıladığı ve splenik hücrelerden IL-5 yapımını engellediği gösterilmiştir(6). Afrika'da başka bir çalışmada 400 çocuk, doğumda BCG yapılmış olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılmış ve allerji deri testi sonuçları değerlendirilmiştir(7). BCG yaptırmış olan grupta allerji deri testi pozitifliği %21 iken, olmayanlarda %40 olarak saptanmıştır. Bunun birlikte İskandinav ülkelerinde yapılan çalışmalarda hayatın ilk yılında uygulanan BCG aşısı ile atopi gelişimi arasında ters ilişki, ne anket çalışmasında ne de allerji deri testi ve serumda spesifik IgE yanıtının belirlendiği çalışmalarda saptanmamıştır(8,9). Ülkemizden Yılmaz ve arkadaşlarının 538 atopik, 198 atopik olmayan çocukta yaptıkları çalışmada PPD deri yanıtı ile atopi varlığı arasında korelasyon saptanmamış, ayrıca serum IgE düzeyi ile PPD endürasyon yanıtı arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır(10). Ülkemizden yapılan diğer bir çalışmada ise Nuhoglu ve arkadaşları astmatik çocuklarda tüberkülin cevabı ile atopi arasında ters ilişkiyi gösterememiştir(11).

Literatürlerde tüberkülin endurasyon çapı ile allerjik hastalıkların ilişkisi konusunda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınması, tüberkülin yanıtını etkileyebilecek çok çeşitli faktörler olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda astımlılarda tüberkülin endurasyon çapını daha düşük saptadık. Alerjik astımlılar ile allerjik olmayan astımlılar arasında

ise tüberkülin endurasyon çapı arasında anlamlı ilişki yoktu. Daha önceki çalışmalar genellikle çocuklar ve genç erişkinlerde yapılmasına karşın bizim çalışmamızın yaş ortalaması astımlılarda 37 ± 8 , kontrol grubunda ise 36 ± 10 idi. Ayrıca bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak astım olan ve olmayan allerjik gruplar karşılaştırıldı ve tüberkülin endurasyon çapı anlamlı olmamasına rağmen astımlılarda daha düşüktü ($11,02 \pm 9,34$ mm ve $12,71 \pm 6,5$ mm). Bu da bize Th 1 yanıt baskılanmasında allerjik hastalıkların yanında astımın daha etkili olduğunu düşündürmektedir. İmmün yanıtın Th1 yönüne çevrilmesi ile astımın inflamasyon bulguları azaltılabilir. Bunun yanında mikobakteriyel aşılarda, astımın oluşmasında ya da şiddetinin azaltılmasında etkili olabilir. Ayrıca tüberkülin sonuçları değerlendirilirken allerjik hastalık varlığı da dikkate alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. Immunol Today 1996;17:138-46.
2. Prescott S, Macaubas C, Smallacombe T, et al. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. Lancet 1999;353:196-200
3. 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.
4. Von Hertzen LC. The hygiene hypothesis in the development of atopy and asthma-still a matter of controversy? Q J Med 1998;91:767-71.
5. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S-1, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. Science 1997;275:77-9.
6. Wang EC, Rook GAW. Inhibition of established allergic response to ovalbumin in Balb/c mice by killed Mycobacterium vaccae. Immunology 1998;93:307-13.
7. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ. Measles and atopy in Guinea-Bissau. Lancet 1996;347:1792-6.
8. Strannegard IL, Larsson LO, Wennergren G. Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. Allergy 1998;53:249-54.
9. Alm J, Lilja G, Pershagen G. Early BCG vaccination and development of atopy. Lancet 1997;350:400-3.
10. Yılmaz M, Bingöl G, Altıntaş D, Kendirli SG. Correlation between atopic diseases and tuberculin responses. Allergy 2000;55:664-7.
11. Nuhoglu Y, Nuhoglu C, Özçay S. The association between delayed type hypersensitivity reaction, Mycobacterium tuberculosis and atopy in asthmatic children. Allergol Immunopathol 2003;31:14-7.

Tablo 3. Tüberkülin endurasyon çapı oranları

	Astım	Kontrol	p
<5 mm	%36	%6	< 0.05
5-9 mm	%8	%4	< 0.05
≥10-14 mm	%18	%34	< 0.05
≥15mm	%38	%56	< 0.05