

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLARDA KRONİK HEPATİT B VİRÜS ENFEKSİYONUNDA ATOPI SIKLIĞI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat ÇAKIR

TRABZON-2004

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLARDA KRONİK HEPATİT B VİRÜS ENFEKSİYONUNDA ATOPI SIKLIĞI

**THE FREQUENCY OF ATOPY IN CHILDREN
WITH CHRONIC HEPATITIS B VIRUS INFECTION**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat ÇAKIR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yusuf GEDİK



TRABZON-2004

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. HEPATİT B VİRÜS ENFEKSİYONU	3
2.1.1. Hepatit B virüsünün epidemiyolojisi	3
2.1.2. Hepatit B virüsünün yapısı	4
2.1.2.1. Virüsün sınıflandırılması ve boyutları	4
2.1.2.2. Genom yapısı	5
2.1.2.3. Yüzey proteinleri	5
2.1.2.4. Kor proteinleri	6
2.1.2.5 Polimeraz proteini	7
2.1.2.6. X proteini	8
2.1.3 Hepatit B virüs enfeksiyonunda klinik spektrum	9
2.1.3.1 Immünopatogenez	9
2.1.3.2. Hepatit B virüsünün persistansı	13
2.2. ALLERJİK HASTALIKLARIN İMMÜNOPATOGENEZİ	19
2.2.1 T helper ailesi	19

2.2.2. T helper hücrelerinin farklılaşması	20
2.2.2.1 T helper 2 farklılaşması	21
2.2.3. Astım bronşiale	24
2.2.4. Allerjik rinit	25
2.2.5 Atopik dermatit	25
3. MATERYAL VE METOD	26
3.1. HASTALAR VE KONTROL GRUBU	26
3.2. ALLERJİ DERİ TESTİ UYGULAMASI	27
3.3. KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	27
4. SONUÇLAR	29
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	40
7. ÖZET	41
8. SUMMARY	42
9. KAYNAKLAR	43
10. EK 1: ÇOCUKLUK ÇAĞI SOLUNUM YOLU ve DERİ HASTALIKLARI ANKET FORMU	50

KISALTMALAR

ALT	: Alanin aminotransferz
Anti-HBc	: Hepatit B kor antijeni
Anti-HBs	: Hepatit B yüzey antijeni
APC	: Antijen sunan hücre
CTL	: Sitotoksik T lenfosit
HBcAg	: Hepatit B kor antijeni
HBeAg	: Hepatit B zarf antijeni
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBV	: Hepatit B virüsü
IL	: İnterlökin
INF	: İnterferon
ISAAC	: International Study of Asthma and Allergies in Childhood
MHC	: Major histokompatibilite kompleksi
STATs	: Signal transducers and activators of transcription
TCR	: T hücre reseptörü
Th	: T hepler
TNF	: Tümör nekroz faktör

1. GİRİŞ

Son yıllarda astım, allerjik rinit ve atopik dermatit gibi allerjik hastalıkların insidansı artmaktadır (1). Bu hastalıkların patogenezindeki genetik faktörlerin rolü çok iyi bilinmesine karşın, çevresel faktörlerin rolü hala araştırma safhasındadır. Postnatal dönemde, T-helper 1 ve T-helper 2 cevabı arasındaki denge başlıca genetiksel olarak belirlenmektedir ve çevresel faktörlerin etkisiyle bir yöne doğru kaymaktadır. Allerjik hastalıklarda başlıca Th2 tipi yanıt rol oynamaktadır (2-5). Özellikle yaşamın ilk yıllarındaki çevresel faktörler ve enfeksiyöz ajanlarla defalarca karşılaşma henüz immatür olan immün sistemin T-helper 2'den T-helper 1 yönüne doğru kaymasını sağlamaktadır. Bu dönemde geçirilmiş enfeksiyonlardan başlıca respiratuar sinsisyal virus, kızamık, hepatit A ve gastrointestinal enfeksiyonlar T-helper 1 cevabını uyatarak allerjik hastalıklar yönünden koruyucu bir faktör oluşturmaktadır. Patogenezinde T-helper 1 tipi sitokinlerin (interlökin 12, interferon γ gibi) rol oynadığı tüberküloz, ailevi Akdeniz ateşi ve diabetes mellitus gibi hastalıklarda da allerjik hastalıkların insidansının azaldığı gösterilmiştir. Buna karşın doğal enfeksiyonlarla daha az karşılaşma, aşular, anti-mikrobiyal ajanların yaygın kullanımı, T-helper 2 yanıtının daha fazla ağırlık kazanmasını sağlayarak allerjik hastalık riskini artırmaktadır (2-5). "Hijyen hipotezi" olarak da adlandırılan bu hipoteze göre, hepatit B virüs taşıyıcılarının da allerjik hastalıklar yönünden riskli olduğu düşünülmektedir (6).

Yapılan çalışmalarda asemptomatik hepatit B virüs taşıyıcılarında T-helper 1 cevabının yetersiz, T-helper 2 yanıtının da artmış olduğu gösterilmiştir (6). Ancak immün cevapta saptanan bu dengesizliğin asemptomatik hepatit B virüs taşıyıcılarında allerjik hastalıkları artırdığı yönünde fazla sayıda çalışma yoktur.

Bu çalışmada, bölümümüzde takip edilen asemptomatik hepatit B virüs taşıyıcı çocuklardaki allerjik hastalık insidansının, sağlıklı kontrol grubu ve kronik hepatit B virus

enfeksiyonlu çocuklarla karşılaştırılması amaçlanmıştır. Dünyada yaklaşık 400 milyon hepatit B virüsü taşıyıcısı mevcuttur (6). Bu hastaların uzun süreli takiplerinde primer karaciğer hastalığı yanında, allerjik hastalıklar yönünden de izlenmesi gerektiği kanısındayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEPATİT B VİRÜS ENFEKSİYONU

2.1.1. Hepatit B virüsünün epidemiyolojisi

Tek önemli rezervuarı insan olan hepatit B virüsü (HBV)'nün yayılmasında taşıyıcılık çok önemli bir role sahiptir. Bugün dünyada yaklaşık 400-500 milyon taşıyıcı olduğuna inanılmaktadır (7).

Başlıca 4 ana bulaşma şekli vardır. Infekte kan yada vücut salgıları ile parenteral temas, cinsel temas, infekte anneden yeni doğana bulaşma (perinatal-vertikal), ve infekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal) şeklindedir. Bulaşmada mevsim ve yaş faktörünün rolü gösterilememiştir. Oral ve fekal yol ile bulaşmaz. Oral yolla bulaşma ancak infekte kanın hasarlanmış ağız mukozasına temas etmesiyle gerçekleşebilir (8).

Parenteral bulaşma yolu açısından en riskli hastalar hemofili başta olmak üzere sık sık kan ve kan ürünleri verilen veya hastanelere bağımlı olup sık perkütan girişimlerde bulunan hematoloji-onkoloji ve hemodiyaliz hastalarıdır. Perinatal bulaşma yolu açısından riskli grup, HBV taşıyıcısı olan, hamileliğin son trimesterinde veya doğum sonrasında ilk iki ayı içerisinde akut HBV enfeksiyonu geçiren annelerin bebekleridir. Sosyoekonomik düzeyi düşük ve kötü hijyen koşullarında kalabalık olarak yaşayan ailelerde de horizontal bulaşma siktir (8).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda, HBV enfeksiyonunun dünyadaki dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar nedeniyle dünya, düşük, orta ve yüksek endemi bölgelerine ayrılmıştır. HBV enfeksiyon prevalansının yüksek olduğu ülke ve bölgelerde (Çin, Güneydoğu Asya, Güney Amerika, Alaska, Ortadoğu ve

Afrika'nın çoğu bölgesi, Karayip ve Pasifik adalarının bazıları) anneden bebeğe perinatal dönemde bulaşma veya küçük çocukların horizontal yolla enfekte olması nedeniyle HBV enfeksiyonu çoğunlukla süt çocukları veya 5 yaşından küçük çocuklarda görülür. Erişkin nüfusun %70-95'i yaşamlarının bir dönemlerinde HBV ile enfekte olmuştur ve popülasyonun %8 ile %15'i HBV'yi kronik olarak taşımaktadır (8).

Doğu Avrupa, Akdeniz Ülkeleri ve Güneybatı Asya'da HBV enfeksiyonu orta derecede endemiktir. Nüfusun %2 ile %7'sinde kronik HBV taşıyıcılığı görülür. Başlıca bulaşma yolu horizontal olmakla birlikte diğer bulaşma yolları da enfeksiyonun yayılmasında rol oynarlar (8).

Amerika, Kanada, Yeni Zelanda ve Avustralya gibi ülkelerde kronik HBV enfeksiyonu prevalansı düşüktür (< %2). Bulaşma primer olarak cinsel yolla ve perkütan yolla olmaktadır, ve enfeksiyon daha çok adölesan ve genç erişkinleri etkilemektedir (8).

Ülkemiz, %6 oranı ile orta düzeyde endemi gösteren ülkeler arasında yer almaktadır. Bölgeden bölgeye değişmek üzere oran %3.9-%12.5 arasında belirlenmiştir. Ülkemizde, en yüksek hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitiflik oranına Güneydoğu ve Doğu Anadolu illerinde yapılan çalışmalarda rastlanmıştır. Ayrıca bu illerden en fazla göç alan Adana ve Antalya illerinde de bu illere yakın sonuçlar bildirilmiştir (9). Aydın F ve ark.(10) tarafından yapılan çalışmada Trabzon ilinde HBsAg pozitifliği % 4.5 oranında bulunmuştur. Ülkemizde çocuk yaş grubunda HBsAg seroprevalansı ile ilgili çalışmalar çok azdır. Yapılan çalışmalarda %2-%12.1 arasında HBsAg pozitifliğine rastlanmıştır (9).

2.1.2. Hepatit B virüsünün yapısı

2.1.2.1. Virüsün sınıflandırılması ve boyutları

Hepatit B virüsü, Ortohepadnovirüs genusunda yer alan, Hepadnovirus ailesinden bir virüstür. Bu virüs ailesinde insanda enfeksiyon yapabilen tek virüs türüdür. Virüsün tamamı "Dane partikülü" olarak da adlandırılmaktadır. Çapı 42 nm olup, 22 nm çapında kor bölgesi ile onu çevreleyen bir kılıftan oluşur (11).

2.1.2.2. Genom yapısı

Zarflı ve kısmen çift sarmallı sirküler bir DNA virüsüdür. DNA; 3200 nükleotid taşıyan uzun ve 1800-2700 nükleotid içeren kısa zincir olmak üzere iki sarmaldan meydana gelmiştir. Genetik yapının tamamı uzun sarmal üzerine kodlanmış olup bu sarmal S, C, X, P kısaltmaları ile gösterilen dört değişik protein kodlayan nükleik asit dizisine sahiptir. Bu protein kodlayan nükleik asit dizeleri başlatıcı (promoter) ve güçlendirici (enhancer) denilen düzenleyici dizinler tarafından da kontrol edilmektedir. HBV genomunda fonksiyonel olarak tanımlanmış en az 4 promotor (pre S1, pre S2, pre C ve X prom) ve iki enhancer (Enh 1 ve Enh 2) bölge bulunmaktadır (Şekil 1) (12, 13).

2.1.2.3. Yüzey proteinleri

Yüzey proteinlerini S geni, kapsid proteinlerini C geni, X proteinini X geni ve DNA polimerazı da P geni kodlamaktadır (Şekil 2) (14).

Yüzey proteinleri hem virüs yüzeyinde, hem de infekte hastaların karaciğer ve serumlarında bulunmaktadır. Aslında tek bir gen tarafından kodlanan bu proteinlerdeki farklılıklar, sentezin preS1, preS2 ve S bölgesi gibi farklı başlangıç kodonlarından başlaması nedeniyle olmaktadır. Eğer okuma işlemi ilk kodondan preS1, pre S2 ve S bölgesini içine alacak şekilde başlarsa, genellikle virüs yüzeyinde bulunan ve daha az oranda da serumda tübüler partiküllerin kılıfında bulunan L (large) proteini sentezlenmektedir. L proteinin virüsün konak hücreye bağlanmasında major role sahip olduğu düşünülmektedir. Eğer okuma işlemi preS2 ve S bölgesini içeriyorsa M (middle) proteini sentezlenmektedir. Replikasyon olmadığı durumlarda M proteinleri virüs yüzeyinde bulunmazlar. Bu nedenle preS2 antijeninin varlığı viral replikasyonun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Eğer okuma işlemi sadece S bölgesini içerir ise kılıfın major proteini olarak bilinen S (small) proteini sentezlenmektedir. Hepatit B virüsü yüzey antijeni olarak ta adlandırılmaktadır. S proteinini oluşturan aminoasitlerin belli bölgelerdeki diziliş farklılıklarına göre yüzey antijeni üzerinde en az 5 farklı antijenik determinat belirlenmiştir (a, d, y, w, r). Bütün alt tiplerde ortak olarak yer alan gruba özgül "a" determinantı; 124-147. aminoasitler arasındaki hidrofilik bir bölgedir. Serumdaki antikorların

%80'i bu antijenik yapıya karşı oluşmuş olup, HBV'ün hepatositlere bağlanmasını engeller. Bu antikolar bilinen tüm alt tiplere karşı immunité sağlamaktadır ve aşı veya doğal enfeksiyon sonrası oluşan anti-Hbs'lerin büyük kısmını bağlama özelliğine sahiptir. Diğer antijenik determinantler ise daha çok epidemiyolojik öneme sahiptir (14).

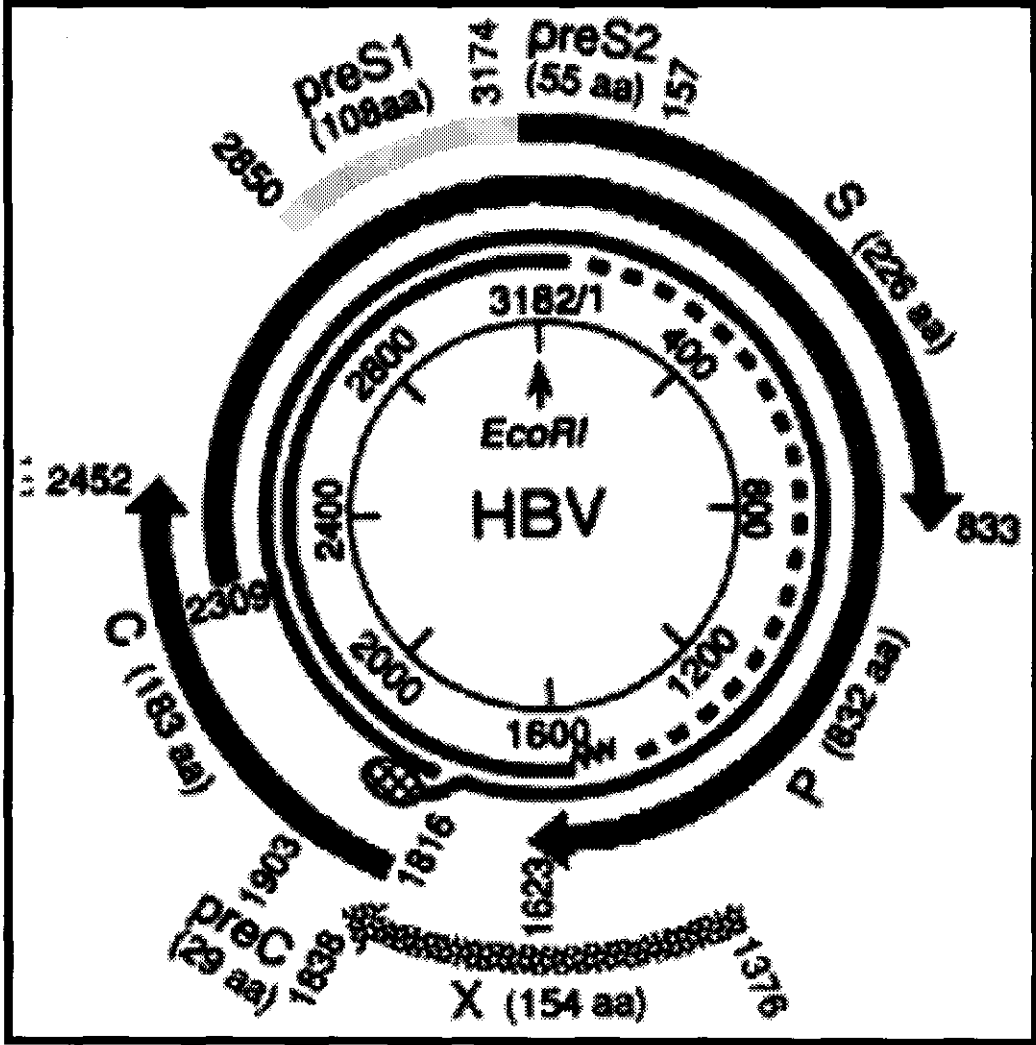
2.1.2.4. Kor proteinleri

Antijenik özellikleri farklı iki adet kor proteini sentezlenmektedir. Bunların farklılıkları sentez başlangıç bölgelerinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. PreC bölgesinden başlayan okuma işleminde, C bölgesini de kapsamaktadır ve 25 kDa molekül ağırlığında bir polipeptid sentezlenmektedir. Bu polipeptid, C bölgesinden başlayan okuma işlemi sonucu sentezlenen polipeptid den 29 aminoasitlik ek parça dışında tamamen benzerdir. Bu ek parça, oluşan polipeptidi endoplazmik retikuluma yönlendirir. Burada bir takım bölümleri kesintiye uğrayarak golgi cisimciği üzerinden hepatit B zarf antijeni (HBeAg) olarak sekrete edilir. C geninin C bölgesinden sentez edilen polipeptidde ek parça eksik olduğu için endoplazmik retikuluma gidemez ve konak hücre sitoplazmasında kalır. Burada bir takım modifikasyona uğrayarak hepatit B kor antijeni (HBcAg) olarak bilinen yapı haline gelir. Sıklıkla hepatositlerde intranükleer yerleşimlidir. Ancak aktif hastalık döneminde ve aşırı viral replikasyon gösteren olgularda sitoplazmada da yaygın olarak bulunur. HBeAg seruma sekrete edildiği halde, HBcAg için böyle bir durum söz konusu değildir. Bu nedenle dolaşımda serbest HBcAg bulunmaz (11, 12).

HBeAg ve HBcAg oldukça immunojenidir. HBcAg'nin immunojenitesi HBeAg'den daha fazladır ve T hücre-bağımsız antijen özelliği gösterir. Hepatit B virüsü ile infekte hastaların hemen tamamında gerek HBeAg gerekse HBcAg'ne karşı hem hücresel hem de humoral cevap gelişir. Değişik çalışmalar; her iki antijenin de T ve B hücrelerini tanıyan epitoplara sahip olduğunu ortaya koymuştur. HbeAg replikasyonun ve nispeten infektivitenin bir göstergesidir. Çoğu zaman yalnızca serumunda HBV DNA bulunan kişilerde bulunur (11, 12, 14).

2.1.2.5 Polimeraz proteini

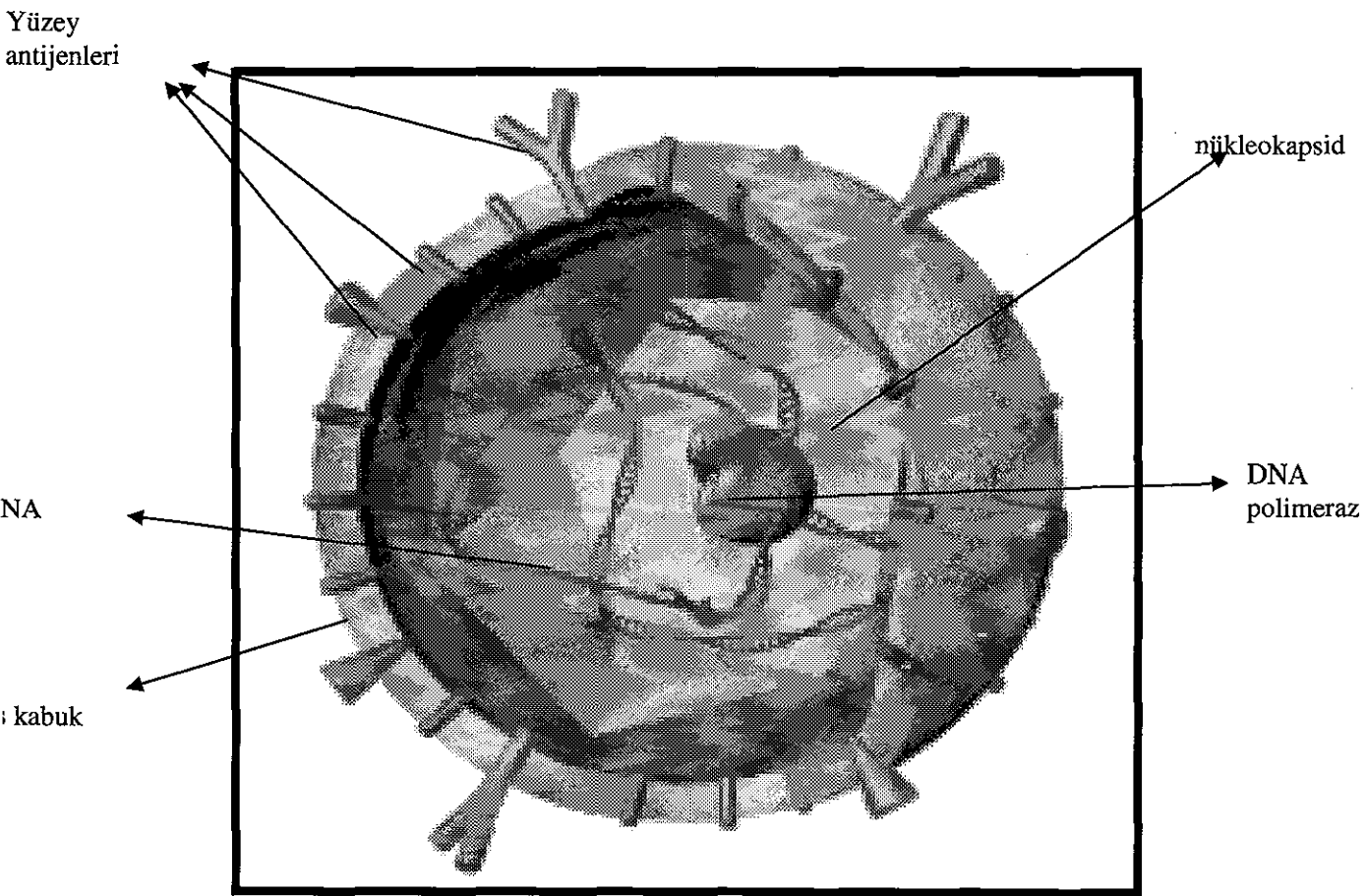
P geni HBV genomunun en uzun genidir. Buradan sentezlenen P proteini; revers transkriptaz, endonükleaz ve hem DNA hem de RNA'ya bağımlı polimeraz aktivitesine sahiptir. P proteininde immunojenik özelliği vardır ve ancak hasta serumunda bulunan anti-DNA polimeraz antikorları sadece sentetik peptid antijenleri ile gösterilebilmektedir (15).



Şekil 1: Hepatit B virüsünün genom yapısı

2.1.2.6. X proteini

X geni genomda yer alan en küçük gen bölgesidir ve transkripsiyonel transaktivatörler olarak görev yapan iki protein sentezler. Bu proteinlerin fonksiyonları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ve hepatosellüler karsinom gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir (11).



Şekil 2: Hepatit B virüsünün yapısı

2.1.3. Hepatit B virüs enfeksiyonunda klinik spektrum

Hepatit B virüs enfeksiyonu çok değişken bir klinik spektruma sahiptir. Konağın virüse karşı immün yanıtı, hem ortaya çıkan klinik patolojiden, hem de konağın virüsten kurtulmasından sorumlu temel mekanizma olduğu kabul edilmektedir. Konağın ana stratejisi, minimal karaciğer hasarı ile enfeksiyonun şifa ile bitmesini sağlamaktır. Bunun, oluşan immün yanıt ile bu yanıtı engelleyen hücreler arasında bir çok yönü henüz bilinmeyen karmaşık yapıda duyarlı bir dengeye dayandığı açıktır (16, 17).

2.1.3.1. Immünopatogenez

Hepatit B virüsünün hepatositlere nasıl girdiği tam olarak anlaşılamamıştır. Değişik çalışma sonuçlarına göre, virüsün pre-S2 bölgesi ile polimerize insan serum albüminine ve pre-S1 bölgesi ile de ya bir transmembran enzimine ya immunglobulin A reseptörüne yada interlökin(IL)-6 reseptörüne bağlanarak hücreye girdiği ileri sürülmüştür. Son yapılan çalışmalarda virüsün pre-S1 bölgesi aracılığı ile hücre membranında fosfolipid bağlayan türe spesifik bir protein olarak yer alan anneksin V'ye bağlandığı ve anti-anneksin V antikorlarının HBsAg'nin hepatositlere bağlanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (16, 17).

Virüs hepatosite girdikten sonraki erken evre immün tolerans ile karakterizedir. Bu evrede hızlı bir virüs replikasyonu vardır, ama oluşan immün tolerans nedeniyle karaciğer hasarı ortaya çıkmaz. Vakaların çoğunda aminotransferazlarda artma olmadan veya hafif artışla ve hastalık semptomları olmadan aktif viral replikasyon devam etmektedir (18).

Daha sonra immün sistemin aktive olmasıyla viral klirens tetiklenir ve karaciğerde gelişen enflamatuar hasara bağlı olarak hastalığın klinik tablosu ortaya çıkmaktadır. Tipik olarak bu süre 3-4 hafta kadar sürmektedir. Hastalık belirleyicileri pozitif ve aminotransferazlar yükselmiştir. Virüs yükü giderek azalmaktadır (18).

Konak immün cevabı artırarak enfekte hücreleri elimine ettiğinde veya enfekte hücre sayısını önemli ölçüde azalttığında, aktif viral replikasyon durur. Viral DNA'da belirgin azalma görülür. Aminotransferaz düzeyleri normale döner. Hastaların çoğunda sonuçta HBsAg kaybolur ve HBsAg'ne karşı antikor oluşur. Virüse karşı tam immünite gelişir. HBV DNA

negatiftir ve hastada muhtemelen reenfeksiyon ve reaktivasyon gelişmeyecektir. Ancak S geni konak hepatosit genomunun içerisine entegre olmuşsa HBsAg pozitifliği devam ederek kronik enfeksiyon gelişir (18).

Erken dönemde zarf antijenlerine karşı spesifik CD4+ T hücre yanıtı vardır ve düşük titrede de anti-HBs antikorların sentezlendiği gösterilmiştir. Bu antikorlar HBsAg ile kompleks yapmış durumda bulunurlar. Prodromal dönemdeki, ateş, döküntü ve artrit ile seyredabilen ekstra hepatik sendromun bu immün komplekslerle bağlı olduğu bildirilmiştir. Ancak, erken oluşan bu antikorlar hızla tükenirler. Böylece zarf proteinlerine karşı antikorların yapımı gecikir ve ortaya çıkışları, genellikle HBsAg'nin kaybolmasını gerektiren bir pencere dönemini izler (19).

Hepatit B virüsü direkt sitopatik etki göstermez. Akut dönemdeki viral klirenste (temizlenme) CD8+ sitotoksik T lenfositlerin (CTL) kritik rol oynamaktadırlar. HBV enfeksiyonunun, virusun klirensi ile mi, yoksa persistansı (kronikleşme) ile mi sonlanacağını, büyük ölçüde bu CTL yanıtının gücü belirlemektedir. Akut HBV enfeksiyonu sırasında HBsAg, etkin bir CTL yanıtını indüklerken bu yanıt kronik enfeksiyonda sınırlıdır (20).

Transgenik farelerde yapılan çalışmalarda, HBV gen ekspresyonu ve replikasyonu, karaciğerdeki bütün hepatositlerde non-sitopatik (sitolitik) antiviral süreçlerle, neredeyse tamamen durdurulabileceği gösterilmiştir. Bu olaylar sırasında hepatositlerin sadece %1 kadarı harap olmaktadır. Virus-spesifik CTL'ler karaciğerde HBV gen ekspresyonunu ve replikasyonunu, hücreyi öldürmeden sona erdirmektedir. Bu etki, antijenin tanınmasını takiben CTL'den salınan interferon(IFN)- γ ve tümör nekroz faktör(TNF)- α aracılığı ile sağlanır. Ancak yapılan bazı çalışmalarda, antiviral (non-sitolitik) immün mekanizmalarında, akut gidişli tipik HBV enfeksiyonu süresince, destrüktif (sitolitik) mekanizmalardan daha önce ve daha etkin biçimde rol aldığı ve viral DNA'nın en az % 90'ı bu yolla elimine gösterilmiştir. Ancak bu organ koruyucu non-sitolitik viral klirens mekanizmasının virusun konakta kalmasına da yol açabileceği de düşünülmüştür (20, 21).

Prensip olarak, akut enfeksiyondan iyileşmede hem sellüler hem de hümmoral immün yanıtlar bir bütün olarak önem taşırlar. T hücre yanıtları enfekte hücreleri temizler; hümmoral yanıtlar ise dolaşımdaki viryonları bloke ederek ve hepatositlerin enfeksiyona karşı korunmasını sağlar (16).

Hepatit B olgularında (özellikle fulminan olgularda) apoptozisinde olduğu kesindir. Bu mekanizma ile enfekte hücreler CTL aracılığı ile sitolitik yoldan ortadan kaldırılırlar. Fulminan hepatitin, Fas (hepatositte)-FasL (CTLde) karşılıklı ilişkisi sonucu, apoptozun da katıldığı nekroenflamatuvar yaygın hepatosit hasarına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Fulminan gidişte, prekür proteini HBeAg (-) suşların provoke edici rolü üzerinde de durulmuştur. Ancak, bu yaygın ve kontrolsüz karaciğer hasarının patogenezi çok açık değildir. Apoptozda daha çok Fas - FasL sistemi çalışır. CD8+ T hücrelerinin karaciğer patojenlerine karşı dirençte önemli hücreler oldukları bilinir. Bu direncin, enfekte hepatositlerin apoptozu ile oluşabileceği gibi, belki daha çok, erken dönemde bu lenfositlerden salınan sitokinlerle viral replikasyonun aşağıya çekilmesi sureti ile, hücreleri hasarlamadan da oluşabileceği kuvvetle düşünülmektedir (22).

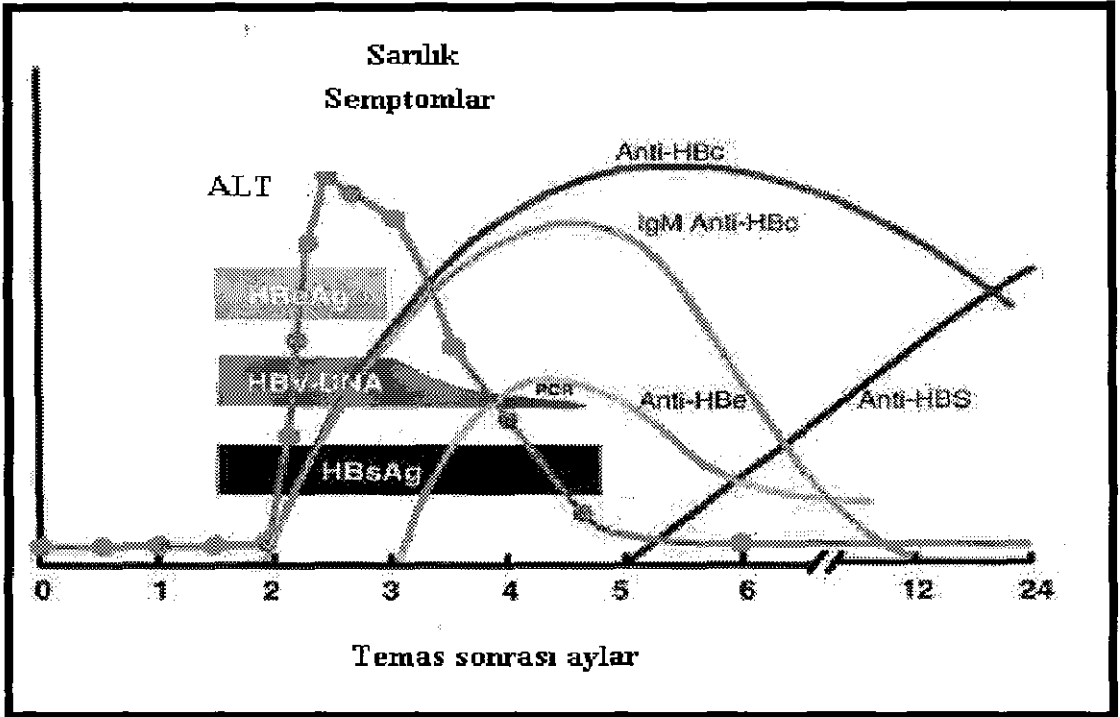
Akut viral hepatit B'yi klinik olarak diğer hepatitlerden ayırmak güçtür ve tanısı spesifik serolojik testlerle konulmalıdır. HBV ile temastan 1-12 hafta sonra veya semptomların başlangıcından 2-8 hafta önce inkübasyon periyodu boyunca HBsAg serumda saptanır ve 3 ay sonra kaybolur (23).

Hepatit B yüzey antikoru (Anti-HBs), HBsAg kaybolduktan sonra ve genellikle hastalığın başlangıcından 3 ay sonra ortaya çıkar, iyileşmeyi ve immüniteyi gösterir. Anti-HBs çoğu kişilerde hayat boyu kalıcıdır. Anti-HBs ile birlikte hepatit B kor antikoru (Anti-HBc) IgG pozitifliği doğal immüniteyi, sadece Anti-HBs pozitifliği aşılama ile oluşan koruyuculuğu gösterir (23, 24).

Anti-HBcIgM ve IgG semptomların başlamasıyla ortaya çıkar, IgM birkaç ay pozitif kalır ve hastalığın başlangıcından 4-8 ay sonra serumda tespit edilemez. HBsAg'nin serumdan kaybolup Anti-HBs gelişinceye kadar geçen pencere döneminde Anti-HBcIgM'in varlığı akut enfeksiyonu gösteren en önemli markerdir. Anti-HBcIgM'in sebat etmesi hastalığın kronikleşeceğinin işaretidir. Anti-HBcIgM kronik HBV enfeksiyonunda düşük titrede bulunur. Anti-HBcIgM'in 7-8S formunun kronik HBV enfeksiyonunda, 19S formunun ise akut enfeksiyonda dominant olduğu bildirilmektedir (25-28).

Hepatit B virüsüne maruz kalanlarda Anti-HBcIgG hayat boyu pozitif kalabilir. HBsAg taşıyıcılarında Anti-HBcIgG yüksek titrede bulunur. Anti-HBs olmadan yüksek titrede anti-HBcIgG olması viral enfeksiyonun devam ettiğini göstermektedir. Anti-HBs ile birlikte Anti-HBcIgG'nin düşük titrelere bulunması hepatit B enfeksiyonunun çok eskiden geçirildiğini göstermektedir (29).

HBeAg viral replikasyonun devam ettiğini ve infektiviteyi gösterir, HBsAg'den kısa bir süre sonra pozitifleşir, 10 haftadan daha uzun süre devam etmesi enfeksiyonun kronikleşeceğinin belirtisidir. Anti-HBe nisbeten düşük infektivitenin ve hastalığın tamamen iyileşeceğinin güçlü bir göstergesidir. Anti-HBe genellikle akut enfeksiyondan yıllar sonra kaybolur. HBV-DNA viral replikasyonun en sensitif göstergesidir. HBsAg varlığında PCR ile serumda HBV-DNA tespiti viremi düzeyini ortaya koyan en iyi markerdir ve serum transaminaz düzeyleri ile koreledir (23) (Şekil 3).



Şekil 3: Akut HBV enfeksiyonunun klinik seyri

HBsAg'nin 3 aydan daha uzun süre sebat etmesi kronik hepatit B enfeksiyonu gelişeceğini işaret etmektedir. Yetişkinlerin % 95'inde HBsAg kaybolur, % 5'inde kronik hepatit B enfeksiyonu gelişmektedir. Kronik HBsAg taşıyıcılığı infekte olan yenidoğanlarda % 90, bebeklerde % 50 ve çocuklarda % 20 oranlarında gerçekleşmektedir. Kronikleşme lösemi ve lenfoma, böbrek yetmezliği ve immünsüpresif tedavi alanlar gibi immün sistemi yetersiz olan çocuklarda hastalarda daha sık görülür. Yapılan çalışmalara göre HBeAg pozitif olan annelerde HBV'nun bebeklere geçiş riski % 80-90 kadardır ve HBV enfeksiyonuna yakalanan yenidoğanların % 85-90'ında kronik HBsAg taşıyıcılığı ve daha sonrada kronik karaciğer hastalığı gelişmektedir (23, 29, 30).

2.1.3.2. Hepatit B virüsünün persistansı

HBV persistansındaki mekanizmanın tam olarak aydınlatıldığı söylenemez. Gerek konağa gerekse virusa ait bazı özellikler HBV'nun immun tanınmasını engelleyebilmektedir.

Virüse ait faktörler şunlardır (16, 17, 21, 31-34).

1) HBV, reverse transcriptaz enzimine sahip olduğu için intrasellüler replikasyonu sırasında kendi DNA'sını konak hücre genomuna integre etmektedir ve bu sayede bağışık yanıtın ortaya çıkması ile ilgili süreçte görünmez hale gelebilmektedir. Prekor/kor geninde de mutasyonlar meydana getirerek immün yanıt için anahtar hedeflerden biri olan HBeAg ekspresyonunda kayba yol açarak saklanabilmektedir.

2) Akut HBV enfeksiyonunda; kılıf proteinlerine karşı oluşan antikorların serbest halde bulunan virüslere bağlanarak bir kompleks oluşturduğuna, virüsün duyarlı hücrelere tutunup girmesinin engellendiğine ve kan dolaşımının virüstan temizlendiğine inanılmaktadır. İşte bu aşamada, değişik nedenlerle HBsAg ekspresyonunda bir kayıp olur veya yüzey proteinlerini kodlayan genlerde mutasyon oluşur ise anti-HBs varlığına rağmen enfeksiyon devam eder.

3) Antijenlerin T lenfositler tarafından tanınabilmesi için antijenik peptidlerin majör histokompatibilite kompleksi (MHC) moleküllerine bağlanması ve MHC-peptid kompleksinin T hücre reseptörleri (TCR) ile ilişkiye girmesi gerekir. CD4+ T hücreleri, antijen sunan hücreler üzerindeki MHC klas II antijenlerine bağlanmış haldeki antijenleri tanıyıp proliferer olurlar, salgıladıkları sitokinler ile hücresele (T-helper 1) ve humoral (T-helper 2) immün yanıtı uyarırlar. CD8+ T hücreleri ise MHC klas I moleküllerine bağlı peptidleri tanıyarak aktive olurlar, MHC ile sınırlı antijene özgül sitotoksikite gösterir ve/veya sitokin üretirler. Bazen her ikisini birden yaparlar. Bilindiği gibi her bir aminoasit üç nükleik asit kodonu tarafından kodlanır. Eğer viral genomun kopyalanması sırasında bir hata oluşursa bu durum farklı aminoasitlerin oluşması ve farklı proteinlerin sentezlenmesi ile sonuçlanır. Hayati önemi olmayan proteinleri sentezleyen kod değişikliklerinde, virüs yaşamını sürdürmeye devam eder. Ancak virüsün immün epitopları mutasyona uğramıştır, işte bu mutasyonlar immün kaçış mutasyonları olarak adlandırılır. Üç farklı bölgede immün kaçış mutasyonları tanımlanmıştır. 1. MHC ile bağlanmayı sağlayan bölgedeki peptid epitoplarını oluşturan aminoasitlerdeki mutasyonel değişiklikler antijen sunumunu etkileyebilir. 2. TCR temas residülerinde veya bu bölgenin konformasyonundaki

mutasyonlar sonucu TCR'ün MHC-peptid kompleksine afinitesi kaybolur. T hücreleri kendine sunulan antijenleri tanıyamaz. Bu durumda T hücre aktivasyonu önlenir. 3. Proteinin peptid bağlarında değişiklikler (APL; altered peptid ligands) meydana gelen mutasyonlar.

Konağa ait faktörler ise,

1) Kaliteli immün yanıtın ve nötralizan antikor yapımının başlaması, her şeyden önce, antijenik epitoplara, TCR üstün bağlanma yeteneğine sahip HLA klas-II allelleri ile CD4+ T hücrelerine sunulmasını gerektirmektedir. Spesifik antijenle aktive olmuş CD4+ T hücrelerinin, uygun CD8+ CTL yanıtı için de gerekli olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, klas-II allelleri üzerinde ısrarlı biçimde durulmaktadır. Gerçekten bazı klas-II allellerinin HBV persistansında önemli olabileceği anlaşılmıştır. Örneğin, zayıf peptid sunumu yapabilen klas-II moleküllerini kodlayan HLA-DR2 ve HLA-DR7'nin persistan HBV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu; buna karşılık, HLA-DRB*1302 ve onun bir süper tipi olan HLA-DR6 allelinin persistansa karşı koruduğu gösterilmiştir. Oldukça büyük sayılara dayanan son çalışmalar, HBV persistansının DQA1*0501, DQB1*0301 ve özellikle DRB1*1102 alleli ile sıklıkla ilişkili olduğunu göstermiştir.

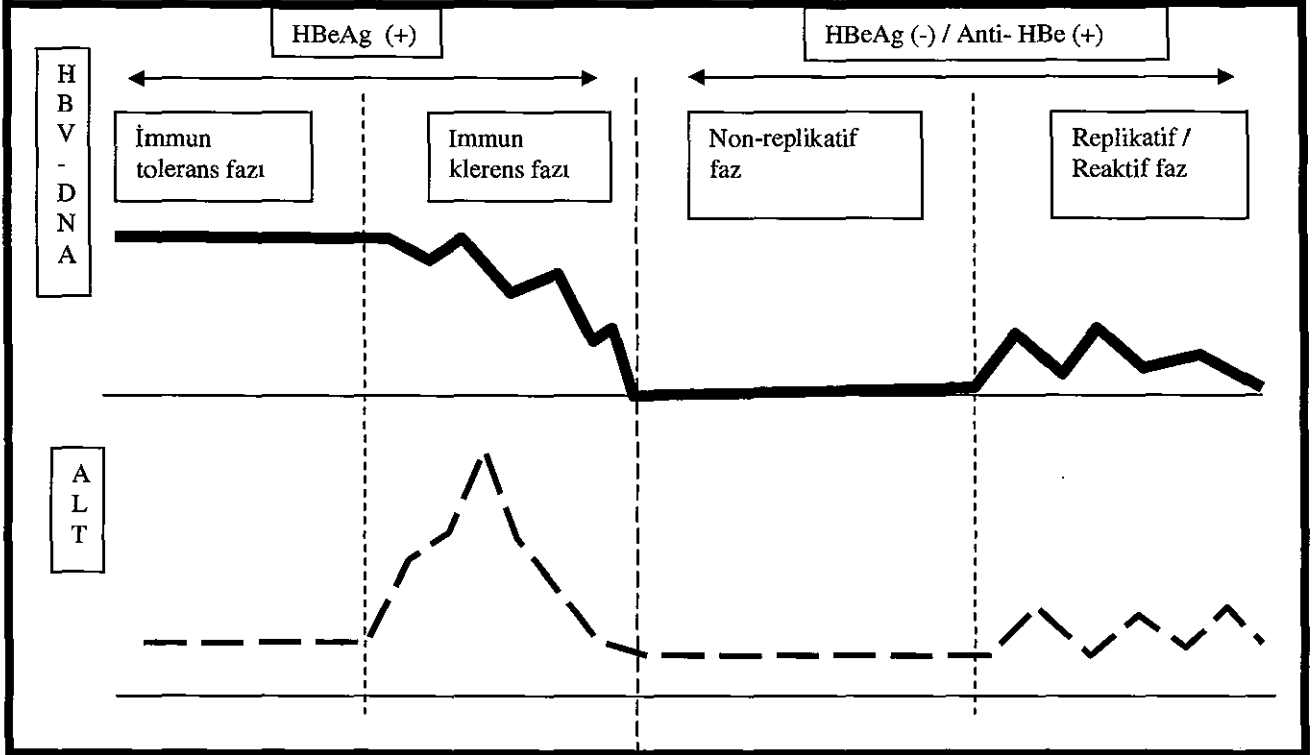
2) Konağa ait diğer faktörler; kronik hepatitte lenfosit fonksiyonlarının azalması, anti-idiopatik yanıt fenomeni, erkek cinsiyet ve yaş olarak gösterilmiştir.

Hem virüse hem de konağa ait faktörler sonucunda kronik hepatit B enfeksiyonu gelişmektedir.

Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyirinde 3 farklı dönem tanımlanabilir ki bu dönemlerde beklenen laboratuvar bulguları farklıdır (29, 35, 36) (Şekil 4)

1. Erken dönem (immün tolerans dönemi): Erken dönemde, yüksek miktardaki virüs yüküne karşın konağın immün yanıtı minimaldir. Karaciğer hasarı çok azdır. Serum aminotransferaz seviyeleri normaldir. Çok güçlü bir immünojen olan HBcAg bu dönem boyunca enfekte hepatosit nükleusunda lokalizedir ve konak immün sistemini ile pek reaksiyona girmez. Bu dönemdeki immün toleransın sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte, en önemli faktörün dolaşımda yüksek oranda bulunan HBeAg olduğuna inanılmaktadır. Bu HBeAg'ye bağlı immün toleransın en iyi kanıtı da, HBV enfeksiyonlu annelerden doğan yeni doğanlardır. HBeAg (+) annelerden doğan bebeklerde kronik HBV enfeksiyonu gelişirken, HBeAg (-) annelerden doğan çocuklarda daha çok akut, fulminant enfeksiyon gelişmektedir. Kronik enfeksiyon ise son derece nadirdir. Plasentadan geçen HBeAg'nin immün toleranstan sorumlu

major faktör olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca bu dönemde, $INF-\gamma$ 'nın ana kaynağı olan doğal killer hücrelerinin, fonksiyonlarını tam olarak kazanamaması sonucunda T-helper(Th) 1 cevabında yetersizlik meydana gelmektedir. Güçlü bir Th1 cevabı oluşturamaması kronikleşmeye sebep olmaktadır. Diğer taraftan HBeAg yokluğunda yada dolaşımdaki miktarı azaldığında güçlü bir Th1 cevabı oluşmaktadır ve akut / iyileşen veya fulminant hepatit gelişmektedir (30).



Şekil 4: Kronik hepatit B virüs enfeksiyonunun evreleri

2. İmmün yanıt dönemi: İmmün tolerans döneminin süresi genellikle HBV enfeksiyonuna maruz kalma yaşı ile orantılı olarak değişmektedir. Bu dönemde sonra virüse karşı immün tolerans kaybolur ve virüs replikasyonuna karşı güçlü bir immün yanıt oluşmaktadır. Bu dönem, HBV DNA'sında azalma ve karaciğer hasarını gösteren alanin aminotransferaz (ALT) seviyelerindeki artış ile karakterizedir. HBeAg nükleustan sitoplazmaya geçerek, akut hepatittekine benzer güçlü bir CTL cevabının oluşturur. Birçok vakada bu güçlü immün yanıt enfekte hepatosit sayısının azalmasına ve dolayısıyla da viral replikasyonun azalmasına rol açsa da PCR gibi çok duyarlı yöntemlerle konak genomunda bulunan çok az

miktardaki HBV DNA bu dönemde saptanabilir. Bazı hastalarda HBV DNA seviyesinde dalgalanmalara beraber HBeAg'nin uzun süre serumda tespit edilmesi sonucu erken dönemde siroz ve hepatosellüler karsinom gelişebilir. Bu dönemdeki Anti HBe serokonversiyonu yıllık yaklaşık %10-20 dolayındadır (18, 30).

3. Geç dönem (non-replikatif dönem): Aseptomatik taşıyıcı olarak adlandırılan bu dönemde serum aminotransferaz seviyeleri normaldir. HBV'ye karşı güçlü immün yanıt sonucu, HBV DNA'sını tam olarak temizlenir, HBeAg sekresyonu durur ve periferde Anti-HBeAg saptanır. Yapılan karaciğer biyopsilerinde buzlu cam görünümü ile karakterize minimal inflamasyon saptanır ve HBcAg ekspresyonu yoktur. Karaciğer hastalığının diğer belirtileri de yoktur. Kronik HBsAg taşıyıcılarının sadece % 1-2'sinin her yıl HBsAg negatif olacakları tahmin edilmektedir. HBeAg-AntiHBe serokonversiyonunun yıllık % 2.7-25 oranlarında gerçekleştiği bildirilmektedir. Genellikle taşıyıcılarda Anti-HBc IgG pozitifdir (35).

Bazı vakalarda, 4. bir dönem daha tanımlanmıştır (35). Aseptomatik taşıyıcı olan vakaların yakın aralıklarla izlemlerinde HBV reaktivasyonu saptanmıştır. Replikasyon/reaktivasyon fazı olarak da adlandırılan bu dönemde ALT seviyeleri artmıştır, ve HBeAg (-) kronik hepatit B olarak adlandırılmaktadır. Bu dönemimin insidansı son yıllarda gittikçe artmış olmakla beraber vakaların yaklaşık %10'nunda gözlenmektedir. Daha çok mutasyona uğramış precore proteinleri suçlanmıştır.

HBeAg'nin pozitif, Anti-HBe'nin negatif olması viral replikasyonun olduğunu; HBeAg'nin negatif Anti-HBe'nin pozitif olması replikasyonun sona erdiğini gösterir. Ancak replikasyon/reaktivasyon fazı gibi bazı durumlarda Anti-HBe pozitif olmasına rağmen HBV-DNA pozitif olabilir. Bu durum kronik hepatitlerde prognoz ve tedavinin belirlenmesi bakımından oldukça önemlidir (16). Serumda HBV-DNA, HBeAg ve Anti-HBe markerlerinin yorumu tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: HBV-DNA, HBeAg ve Anti-HBe serolojik profilinin yorumu

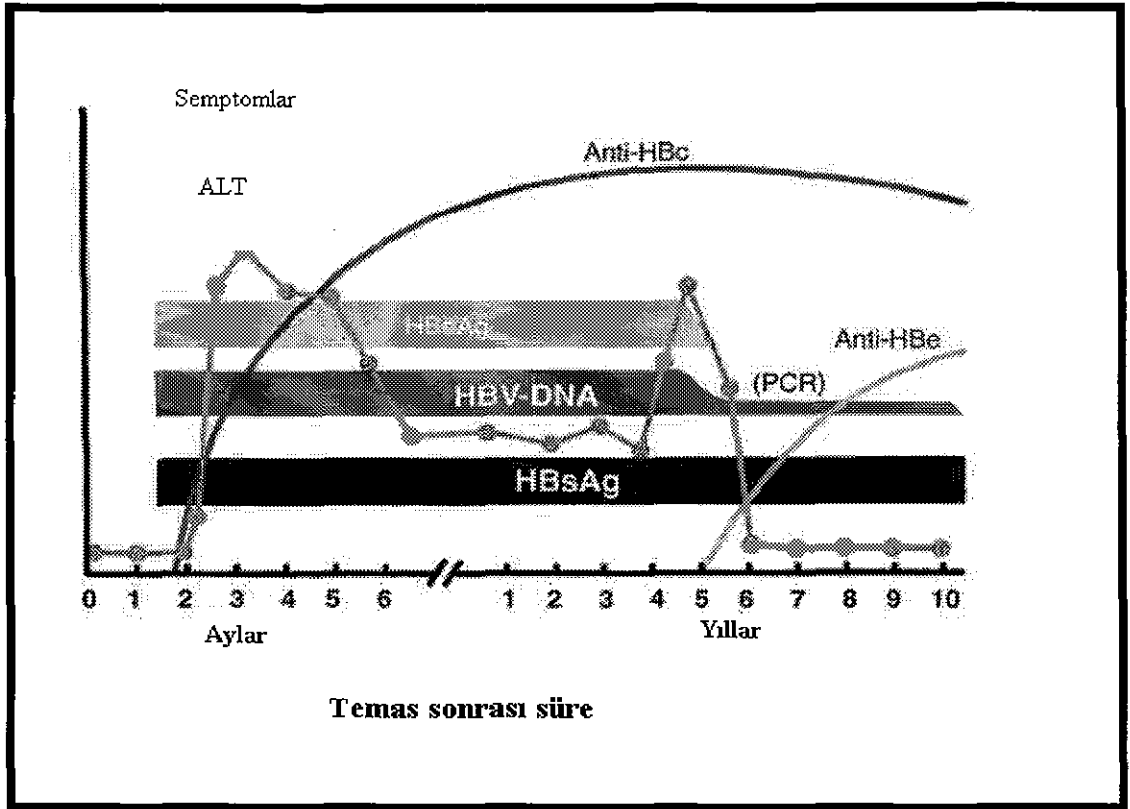
HBV-DNA	HBeAg	Anti-HBe	Yorum
+	+	-	Replikasyon mevcut
+	-	+	Replikasyon mevcut, muhtemelen mutant HBV
+	-	-	Replikasyon mevcut, muhtemelen mutant HBV
-	-	+	Replikasyon sona ermiş

Kronik enfeksiyonda nükleokapsid antijenlere spesifik T hücre yanıtlarının viral klirens için önemli sayılmaktadır. HBeAg'nin antijenisitesi düşüktür ve HBV transgenik fareler, HBeAg'ye karşı antikor oluşturmazlar. Buna karşılık, HBcAg'nin immünojenitesi çok yüksektir. HBeAg'den farklı olarak, HBcAg hem T hücrelerine bağımlı, hem de T hücrelerine bağımsız yoldan virüs spesifik B hücrelerini indükleyerek anti-HBc antikorları oluşturabilir. Yüksek titrede Anti-HBc yanıtı, HBV ile enfekte kişilerin hepsinde erkenden ortaya çıkar ve çok uzun sürede yavaş yavaş azalmaktadır. Buna karşılık Anti-HBe serokonversiyonu geç olarak gerçekleşir ve HBeAg'nin kaybolmasından sonra ortaya çıkar. HBcAg'ye karşı Th1 benzeri immün yanıt indüklerken, HBeAg'ye karşı anti-viral temizleme mekanizmalarını zayıflatan Th2 tipi bir immün yanıt geliştirmektedir. Bundan dolayı Anti-HBe (+) asemptomatik HBV taşıyıcılarında da Th2 profili gözlenirken, kronik aktif hepatiti (2. dönem-immun yanıt dönemi) olan hastalarda başlıca Th1 profili gözlenmektedir (33-35).

Viral hepatit patogeneğinde sitokinlerin rolü de araştırılmıştır. Ancak yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar hayli karışıktır; intrahepatik profili yansıtmayabilirler ve bunlardan belli sonuçlar çıkarmakta güçlük vardır. Bir çalışmada, fulminan hepatitli hastalarda yüksek IL-10 ve TNF- α düzeylerinin fatal sonuçla ilişkili olabileceği; bir diğer çalışmada ise, kronik hepatit B olgularında serumda sIL-2R ve IL-10 düzeyi belirgin olarak yüksek bulunduğu bildirilmiştir (16, 36, 37).

Son zamanlarda, Th1 fenotipinin potent indüktörü olarak IL-12'nin HBV patogenezindeki konak yararına olumlu rolü üzerinde durulmaktadır. Karaciğer içindeki monosit ve makrofajlarda IL-12 yapımı IFN- γ indüksiyonuna, NK hücre aktivasyonuna ve CTL proliferasyonuna neden olur. IL-12, Th2 yanıtını Th1 yönüne kaymasını sağlar. Kronik HBV enfeksiyonunda IL-12 yapımı bozulmamış gibi görünmekle beraber, Th1 sitokin yanıtını ve sonuçta HBe serokonversiyonunu indüklemesi için, bunun belirgin biçimde artırılması gerektiği ileri sürülmüştür (34, 38).

Konakta opsonik indeksin düşmesine yol açan mannoz bağlayan lektin kodonlarındaki mutasyonun da HBV persistansı ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca, adezyon moleküllerindeki alterasyonların, efektör hücreler ile hedef hücreler arasındaki bağlayıcı temasın (etkileşimin) azalmasına yol açabileceği de bilinmektedir (16).



Şekil 5: Akut HBV enfeksiyonunun kronikleşmesi

Eskiden karaciğerin histolojik incelemesine göre kronik persistan, kronik aktif ve kronik lobuler hepatit terimleri kullanılmaktayken yeni sınıflandırmaya göre kronik hepatit terimi kullanılmakta, histolojik aktivite indeksi skoru ve evresine göre değerlendirilmektedir.

Akut ve kronik hepatitin seyri esnasında “serum hastalığına benzer sendrom” dan başka immün kompleks ile ilişkili olarak gelişen hastalıklar tanımlanmıştır. Poliarteritis nodoza’lı hastaların % 69’unun HBV ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca akut ve kronik hepatit B’nin seyri esnasında glomerulonefrit, miks kriyoglobulinemi, agamaglobulinemi, Raynaud fenomeni, büllöz formasyon, eritema nodozum, ciddi depresyon, nörolojik hastalıklar (menenjit, Guillian Barré sendromu, myelit, ensefalit), hematolojik hastalıklar (agranulositoz, trombositopeni, aplastik anemi), poliarterit, miyokardit, gibi hastalıklar tanımlanmıştır (25).

2.2. ALLERJİK HASTALIKLARIN İMMÜNOPATOGENEZİ

Günümüzde alerjik hastalıkların sıklığı ve şiddeti tüm dünyada artış göstermektedir. Çevresel allerjenler gelişmiş ülkelerde toplumun yaklaşık %20'sini etkileyerek atopik hastalıklara yol açmaktadır (39). Bu hastalıkların temelinde genetik ve çevresel faktörlerin bir arada yer aldığı düşünülmekle birlikte allerjenlerin bazı bireylerde atopik hastalıklara yol açarken diğer bazılarında açmamasının nedeni halen tam olarak anlaşılamamıştır (39).

Alerjik hastalıkların patogenezi ile ilgili çalışmalar; ilk olarak 1879 yılında mast hücrelerinin keşfi sonrası başlamış ve daha sonra Praunitz ve arkadaşlarının IgE tipi reagenik antikorları keşfetmesiyle de önemli bir ilerleme kaydedilmiştir (40). 1986 yılına kadar alerjik reaksiyonların, çevresel allerjenlerin spesifik IgE antikorlarıyla reaksiyona girmesiyle mast hücrelerinden bir takım mediatörlerin salınması sonucunda oluştuğuna inanılmaktaydı (41). Daha sonra B hücrelerinden IgE antikor sentezini düzenleyen T hücre kaynaklı sitokinlerin keşfedilmesiyle yeni bir dönem başlamıştır (42, 43). T helper hücreleri, Th1 ve Th2 olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır (42). Alerjik hastalıkların patogenezi, "Th2 hipotezi" ile açıklanmaya çalışılmış ve bu hipotez bir çok merkezce de kabul görmüştür. Özellikle yaşamın ilk yıllarındaki çevresel faktörler, enfeksiyöz ajanlarla defalarca karşılaşma immatür olan immün sistemin eğilimini, Th2'den Th1'e kaymasını sağlamaktadır. "Hijyen hipotezi" olarak adlandırılan bu durum, alerjik hastalıkların prevalansının gelişmiş ülkelerde yıllar içinde artışını açıklamaktadır. Buna göre, gelişmiş ülkelerde doğal çevresel floranın değişmesi, daha temiz suların ve besinlerin tüketilmesi, doğal enfeksiyonlarla daha az karşılaşma (aşılar, anti-mikrobiyal ajanların daha yaygın kullanımı, daha az kalabalık toplumlar vb) ile Th1 yanıtı baskılanmakta iken, allerjenlerle daha fazla karşılaşma (akarlar, evcil hayvanlar vb) da Th2 yanıtının ağırlık kazanmasına yol açmıştır (42).

2.2.1. T helper ailesi

İki tip T helper (CD4+) hücresi bulunmaktadır. Bunlardan Th1 hücreleri, INF- γ , IL-2 ve TNF- β ' yi salgılayarak fagositoza-bağımlı inflamasyonu başlatırlar. Th1 hücreleri, özellikle

intrasellüler yerleşimli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlara karşı koruyucu yanıtı oluşturmaktadırlar. Ancak mikroorganizma vücuttan hızla uzaklaştırılmazsa Th1 yanıtı konakta kuvvetli ve kronik bir enflamatuvar yanıtın oluşmasına neden olur ki bu da konak için bazen zararlı sonuçlar doğurabilmektedir (44).

T helper 2 hücreleri ise T helper hücrelerine bağlı immün yanıtın interlekin (IL)-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 ve IL-13 gibi sitokinlerin üretimi ile karakterize formudur. Th2 hücrelerinin ürettiği bu sitokinler bazı hücrelerde diferansiasyona ve aktivasyona neden olmaktadır. IL-5 üzerinden eozinofillerin yaşam süresini uzatırlar. IL-4 veya IL-13 aracılığıyla IgE antikorlarının yapımını, IL-4, IL-9 ve IL-10 aracılığıyla da mast hücreleri ve bazofillerin farklılaşmasını sağlamaktadır. Th2 hücrelerinin ürettiği sitokinlerin bir kısmı da Th1 cevabının oluşmasını engellemektedir. Bu fagositoza-bağımlı olmayan Th2 cevabı Th1 cevabına göre daha az koruyucu bir yanıt oluşturmaktadır, ama immün sistemin regülasyonunda daha önemli bir role sahiptir. Ayrıca Th1 cevabının uzun dönemdeki zararlı etkilerine karşı da koruyucudur (42-44). Bunun dışında Th2 hücreleri ovumun implantasyonu için çok önemli olan “ lökosit inhibe edici faktör”ü salgılayarak gebeliğin devamında çok önemli bir fonksiyon gösterirler (45).

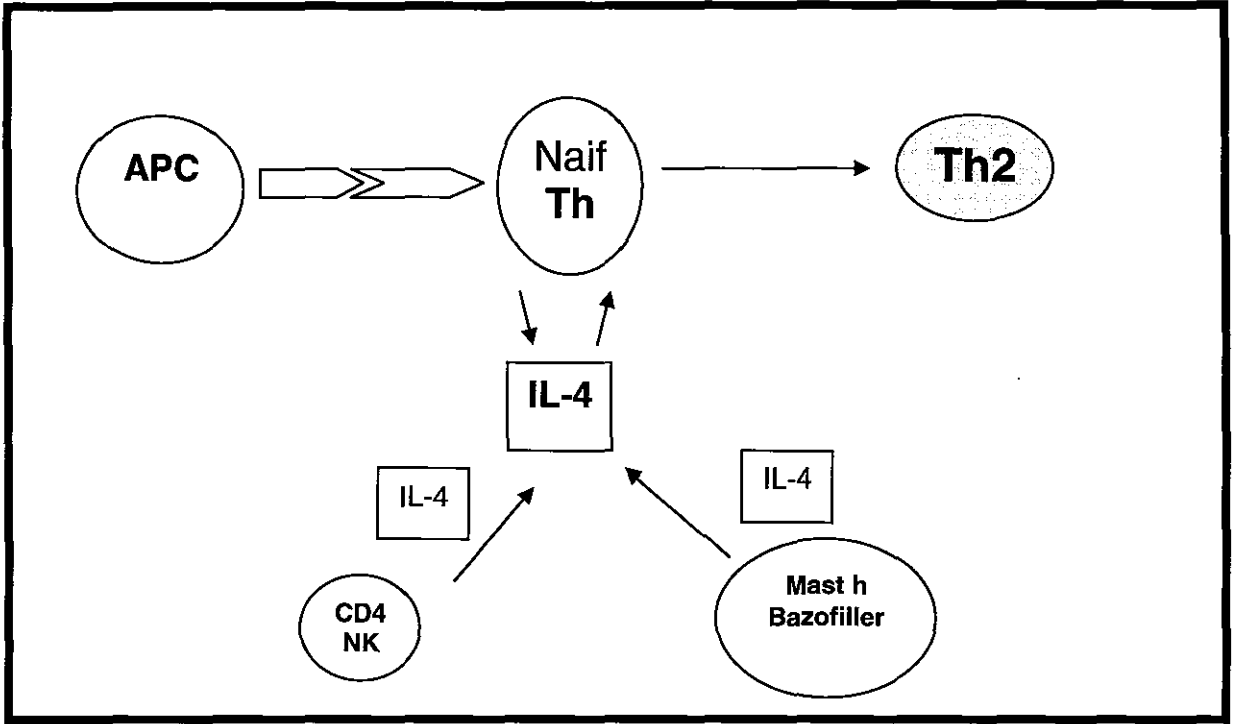
T helper 1 ve Th2 hücreleri dışında fonksiyonları tam olarak açığa kavuşmamış iki tip T helper hücresi daha mevcuttur. Th0'ın bazı ara sitokinleri sentezlediği, Th3'ün ise yüksek miktarda transforming growth faktör- β sentezlediği gösterilmiştir (44).

2.2.2. T helper hücrelerinin farklılaşması

Hem Th1 hem de Th2 hücreleri aynı T helper prekürsör hücresinden köken almaktadır. Farklılaşmanın yönünün belirlenmesinde ise bir takım çevresel ve genetik faktörler etki etmektedir. Çevresel faktörler arasında antijenin giriş yolu, fiziksel yapısı, miktarı ve adjuvanın özelliği önemlidir (46). Genetik faktörler ise TCR boyutunda, kostimulatör uyarıda ve sinyal iletim yollarında birtakım değişiklikler yaparak T hücre cevabının bir yönde oluşmasına katkıda bulunurlar (42).

2.2.2.1 T helper 2 farklılaşması

T helper 2 yönünde cevap oluşması için ortamda erken dönemde IL-4 bulunması kritik bir öneme sahiptir. Çok az miktarda IL-4 üretme kabiliyetine sahip olan naif (uyarılmamış) T helper hücresi, eğer TCR aracılığıyla zayıf bir uyarı alırsa CD-28'e bağımlı IL-4 sentezini artırmaktadır. Ortamdaki IL-4'ün miktarını artıran diğer faktörler ise; CD4+ NK hücreleri, mast hücreleri ve bazofillerden salınan IL-4'dür. Bu uyarılarla beraber ortamda IL-4 seviyesi arttıkça T helper hücrelerinin farklılaşması Th2 yönünde olmaktadır (42, 44, 47) (Şekil 5).



Şekil 5: T helper 2 hücresinin farklılaşması APC: Antijen sunan hücre

Eğer erken dönemde IL-4 üretimi yönünde uyarı olmazsa, naif T helper hücresi IFN- γ üretimine yönelmektedir. Antijen sunan hücre, IL-12 üreterek naif T helper hücrelerinin Th1 cevabı oluşturmasında katkıda bulunurlar (42, 44, 47).

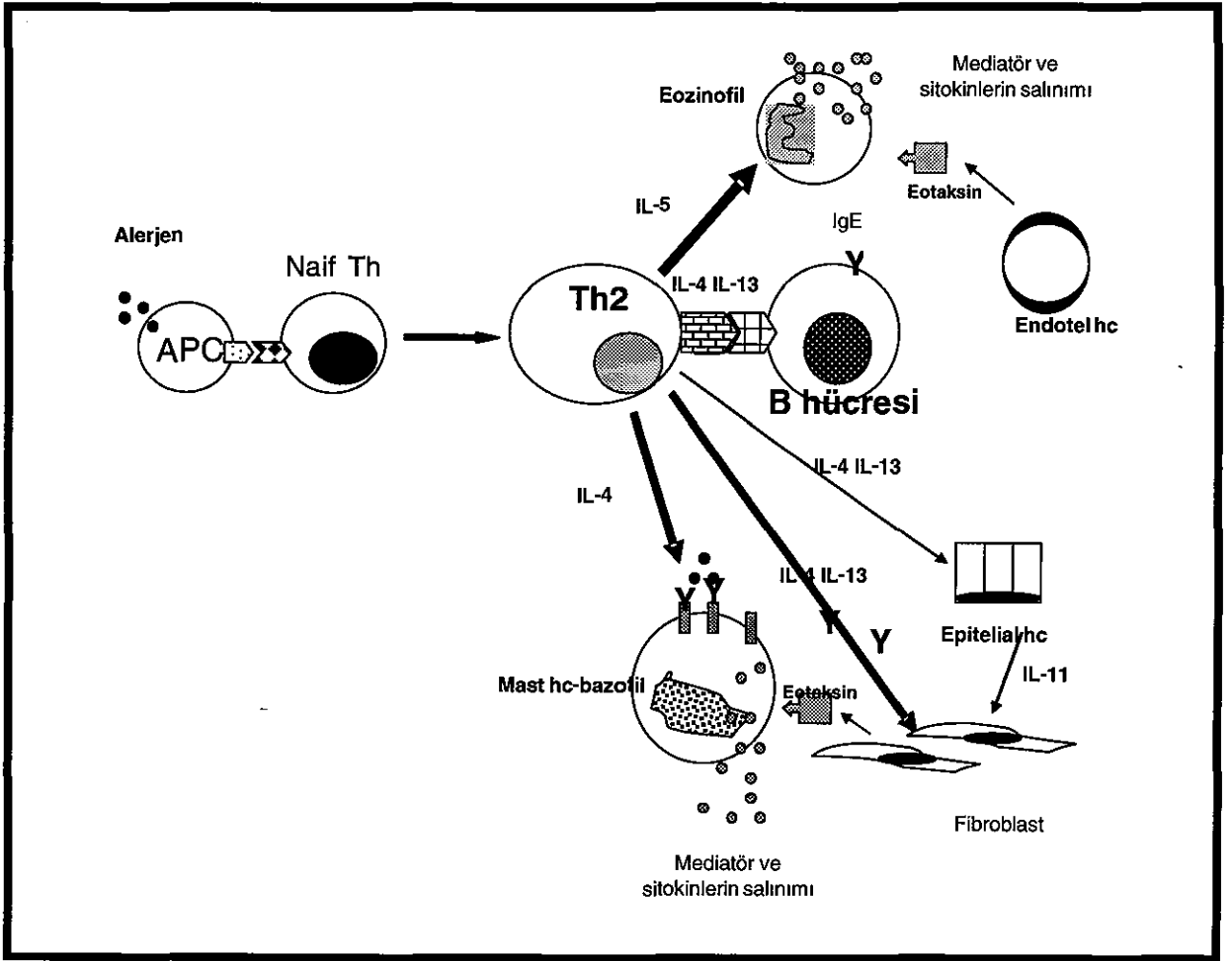
T helper 2 cevabı oluşmasında birtakım transkripsiyonel faktörler de rol oynamaktadır. Bunlar içinde en önemlisi, IL-4'ün naif T helper hücresindeki reseptörüne bağlanması sonucu hızlı bir şekilde fosforilasyona uğrayan STATs'dır. Bu sistem içinde STAT6 IL-4'e en spesifik olanıdır. STAT6'da meydana gelen mutasyonlarda Th2 cevabında eksiklik oluşmaktadır. Bu

kişilerde aynı zamanda IgE ve IgG₁ üretiminde de eksiklik vardır (48). Diğer bir transkripsiyonel faktör ise NF-AT'dir. NF-ATp, NF-ATc, NF-AT3, NF-AT4 olmak üzere dört alt tipi vardır. NF-AT sistemi hem Th1 hem de Th2 farklılaşmasında rol almaktadır. Ama NF-ATc eksikliği olan farelerde T hücrelerinde IL-4 üretiminde ve dolayısıyla Th2 cevabında eksiklik saptanmıştır. Buna zıt olarak ta, NF-ATp eksikliği olan farelerde Th1 cevabı eksikliği gözükürken, Th2 cevabında artış saptanmıştır (49). Th2 cevabına etki eden diğer transkripsiyonel faktörler ise STAT6 transkripsiyonunu inhibe eden Bcl-6 proto-onkogenidir. Bcl-6, Th2 cevabını baskılamaktadır. Bcl-6 geninde meydana gelen delesyonlarda eozonifilik infiltrasyonla karakterize yaygın inflamatuvar yanıt oluşmaktadır (50). Bunların dışında, c-maf proto-onkogeni ve GATA-3 gibi diğer transkripsiyonel faktörlerde Th2 cevabını etkilemektedir (51).

Yapılan çalışmalarda bir yada daha fazla çevresel allerjene karşı Th2 cevabının allerjik reaksiyonların temelini oluşturduğu kabul edilmiştir. Th2 sadece allerjeni tanıyarak değil, birçok sitokin salgılayarak ta allerjik inflamasyonda rol almaktadır. Bunlar içinde en önemlisi Th2 tarafından salgılanan IL-4, IL-5 ve IL-13'dür. IL-4 ve IL-13 sadece B hücrelerinden IgE sentezlenmesine katkıda bulunmakla kalmaz, aynı zamanda üretilen özgül IgE'nin mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyindeki reseptörlere da kolaylıkla bağlanmasını ve duyarlılaşmasını sağlar. Bunun yanında, eozinofillerin endotel hücrelerine tutunmasına katkıda bulunur. Daha sonra bu eozinofiller, IL-5 ve eotaksin etkisiyle hedef dokuya göç ederler. Eotaksin, IL-4 ve IL-13 etkisiyle epitelial, endotelial hücreler ve fibroblastlar tarafından sentezlenir. Bunun dışında yine Th2 tarafından sentezlenen IL-9 ve IL-13, mukus salgısının artmasından sorumludur. IL-4 ve IL-13 fibroblastların büyümesini ve kemotaksisini stimüle ederek ekstrasellüler matriks proteinlerinin sentezini artırır. Tüm bu bulgular, Th2 tarafından üretilen sitokinlerin allerjik enflamasyonun tüm basamaklarında direkt veya indirekt olarak görev aldığını göstermektedir (42, 44, 47) (Şekil 6).

Th2 cevabı sonucu aktive olan mast hücreleri ve bazofiller de, birtakım mediatörler ve sitokinler salgılayarak allerjik hastalıklarda görülen semptomların oluşmasına sebep olurlar. Bunlar ya granüllerinde daha önceden üretilip depolanmış şekilde bulunan (histamin gibi) mediatörler yada yeni sentezlenen membranla ilişkili mediatörlerdir (prostoglandinler ve lökotrienler gibi). Ayrıca mast hücreleri IL-3, IL-4, IL-5 ve IL-6 gibi sitokinleri de sentezleyerek salgırlar (42, 44, 47).

Histamin, dakikalar içinde vasküler geçirgenliği artırıp düz kas kontraksiyonu oluşturarak ciltte kaşıntı, ödem ve hiperemiye, burunda kaşıntıya, akıntıya, tıkanıklığa, bronşlarda daralmaya ve öksürüğe sebep olmaktadır. Histamin, gastrointestinal sistemde asit sekresyonunu artırıp karın ağrısı ve ishale neden olmaktadır. Allerjik enflamasyon sırasında çeşitli adezyon molekülleri ve kemotaktik faktörlerin etkisiyle hedef doku ve organlarda eozinofil birikimi ortaya çıkar. Eozinofiller yerleştikleri dokularda çeşitli mediatörler ve sitotoksik proteinler salarlar. Bronş aşırı duyarlılığının gelişiminde etkin rol oynamaktadırlar (42, 44, 47).



Şekil 6: Allerjik reaksiyonlarda doku hasarının temeli

2.2.3. Astım bronşiale

Astım hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Bronş duvarında oluşan kronik inflamasyon hava akımında sınırlama ve bronş aşırı duyarlılığına yol açarak çeşitli uyaranlarla hava yollarında daralmaya neden olurlar. Allerjik bronşial astımın immunopatogenezinde alerjenle duyarlanmayı izleyen erken ve geç evre reaksiyonları rol oynamaktadır. Hava yollarındaki primer antijen sunan hücre dentritik hücrelerdir. Dentritik hücreler, alerjenle karşılaşıldıktan sonra hava yollarındaki lenfoid dokuya göç ederek antijen sunan hücre maturasyonunu kazanırlar. Naif T helper hücrelerinin Th2 subtipine polarize olmasında etkin rol oynarlar. Bu Th2 hücreleri tüm allerjik reaksiyonlarda olduğu gibi astımda gelişen immün yanıtta da etkin rol oynarlar (52).

İmmün yanıtın erken evresinde, antijen spesifik IgE'nin mast hücre ve bazofil yüzeyindeki reseptörlere bağlanması sonucunda bu hücrelerde meydana gelen degranülasyona bağlı olarak histamin, prostaglandinler, lökotrienler gibi çeşitli enzimler açığa çıkmaktadır. Bu mediatörler erken evrede vazodilatasyon ve mikrovasküler kaçak dışında havayolu düz kas kontraksiyonu da oluşturur, duyuşal sinir liflerini ve mukus sekresyonunu stimüle ederler (52).

Astımda inflamasyon, geç evre reaksiyonu sonucunda ve birçok hücrenin birbiriyle kompleks etkileşimiyle ortaya çıkmaktadır. Havayolu mukoza ve lümeninde eozinofil, mast hücre, aktive T lenfosit ve makrofaj sayısındaki artış akut inflamasyonun karakteristik özelliğidir. Bu temel inflamatuvar hücreler dışında havayolunun yerli hücreleri olan epitel, endotel, düz kas hücreleri ve fibroblastlarda ürettikleri mediatör, sitokin ve kemokinler yolu ile önemli ölçüde etki ederek inflamasyonun devamında yol açarlar. İnflamatuvar yanıtla bağlı olarak dokuda gelişen vasküler kaçak, aşırı mukus salgılanması, epitel dökülmesi sonucu hava yolunda daralma meydana gelirken inflamasyonun kronikleşmesi ile hava yolu duvarında kalıcı değişiklikler oluşur. Son yıllarda patogeneze sadece bu kronik inflamasyonun sorumlu olmadığı, bu inflamasyonu onarmak amacıyla organizmanın verdiği yanıt sonucu gelişen yapısal değişiklikler inflamasyonla paralel olarak astım patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmüştür. Remodeling subepitelyal fibrozis, bronş düz kas hipertrofisi ve hiperplazisi, yeni damar oluşumları ve goblet hücre hipertrofisi gibi yapısal değişiklikleri kapsamaktadır. Hastalığın başlangıcında akut inflamatuvar atakların neden olduğu bronkospazm ve ödem sonucu oluşan hava yolu obstrüksiyonu reversible özellik gösterirken, hastalığın ilerlemesi ve mukozada

yapısal değişiklikler ortaya çıkmasıyla kalıcı hava yolu obstrüksiyonu gelişebilmektedir (52, 53).

2.2.4. Allerjik rinit

Allerjik rinit nazal mukozanın IgE aracılığıyla gelişen inflamatuvar hastalığıdır. Ana semptomları; burun akıntısı, burun tıkanıklığı, hapşırma ve burunda kaşıntıdır. Semptomlara sıklıkla konjonktivitle ilişkili semptomlarda eşlik edebilmektedir. Diğer allerjik reaksiyonlarda olduğu gibi kişinin çeşitli alerjenlere karşı Th2 tipi yanıt oluşturması patogenezindeki en önemli faktördür. Erken evrede spesifik IgE ile karşılaşan mast hücreleri degranüle olarak çeşitli enzim ve mediatörler salarlar. Bu mediatörler kapiller kaçışa ve mukozal ödeme yol açarak rinoreye sebep olurlar. Nazal mukozada ödem gelişir. Aynı mediatörler duyuşal sinir liflerini de uyarak kaşıntı ve sistemik refleksler yoluyla da hapşırığa neden olurlar. Bu yanıt alerjenle karşılaşmayı takip eden ilk dakikalar içinde gelişir ve erken allerjik yanıt olarak ta adlandırılır. Geç dönemde çeşitli adezyon moleküllerinin etkisi ile gelişen konjesyon daha belirgindir (54).

2.2.5 Atopik dermatit

Atopik dermatit, ailesinde veya kendisinde atopi bulunan, genellikle süt çocukluğu döneminde başlayan derinin tekrarlayan, kaşıntılı, tipik dağılım gösteren inflamasyondur. Hastaların %65'inde 1 yaşından önce, %90'ında ise 5 yaşından önce belirtiler görülür. Derideki döküntülerin morfolojisi üç devrede izlenebilir. Akut ekzemada eritemli zemin üzerinde oldukça kaşıntılı erimatöz, papüller veya veziküller, seröz eksudalı geniş erezyonlar ile karakterizedir. Subakut ekzemedada ise erimatöz deri üzerinde ekskoriye, üzeri kabuklu gruplar halinde veya dağınık papüller veya plaklar görülür. Kronik ekzema ise derinin kalınlaşması, yani likenifikasyonu ile karakterizedir (55, 56).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. HASTALAR VE KONTROL GRUBU

Çalışmaya, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji polikliniğinde, 1 Ocak 2003 ile 1 Mart 2004 tarihleri arasında takip edilen tedavi başlanmamış yaşları 3 yaş ile 17 yaş arası değişen 25'i erkek 22'si kız 47 kronik hepatit B hastası alındı. Hastaların hepsinde serumda HBsAg, 6 aydan daha uzun süre pozitif olarak saptandı. Anti-HBs tüm hastalarda negatif idi. Anti-hepatit C virüsü, anti-“ human immun deficiency virus” (HIV) ve anti-hepatit D virüs antikoru pozitif olan vakalar, başka bir nedenle steroid tedavis almış hastalar ve beraberinde sistemik hastalığı ya da immün yetmezliği olan vakalar değerlendirilmeye alınmadı. Hastalar daha sonra kronik hepatit (Evre I, II) (grup A) ve asemptomatik taşıyıcı (Evre III) (grup B) olarak 2 alt gruba ayrıldı. HBV DNA'sı pozitif olan hastalar kronik hepatit, HBV DNA ve HBeAg'si negatif olan vakalar ise asemptomatik taşıyıcı kabul edildi. HBV DNA (+), HBeAg (-) olan vakalar ile HBV DNA (-), HBeAg (+) olan vakalar mutant suşlar olduğu düşünülerek çalışmadan çıkarıldı.

Hastaların hepsine daha önce yapılan çalışmalarda Türk çocuklarına göre modifiye edilmiş ve geçerliliği ispatlanmış International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) anket formu uygulandı (57) (Ek). Bu anket formunda; hastaların yaş, cinsiyet ve hepatit paneli (HBeAg, HBV DNA) ve ALT seviyesi kaydedildikten sonra; astım bronşit (1., 2., 3. ve 4. sorular), allerjik rinit (5. ve 6. sorular) ve ekzema (7. ve 8. sorular) semptomlarını araştırmaya yönelik sorular soruldu. Tablo 2'de hastalara sorulan soruların özeti görülmektedir. Daha sonra hepsine allerji deri testi uygulanarak, total IgE seviyelerine bakıldı.

Kontrol grubu (grup C) olarak; Ocak - Şubat 2004 tarihleri arasında, Trabzon il merkezinde 3 ilköğretim okulunda yaşları 8-14 yıl arasında değişen 250 öğrenci rastgele yöntem ile alındı. Seçilen öğrencilere, modifiye ISAAC anket formları dağıtıldı. Bilinen kronik hepatit hastalığı (asemptomatik taşıyıcı veya kronik hepatit), sistemik hastalığı ve immün yetmezliği olan öğrenciler çalışmaya alınmadı. Toplam 209 (% 83.6) hastadan formlar geri toplanarak çalışmaya alındı. Daha sonra ailelerle telefon görüşmesi yapıldı. Çalışmayı kabul eden aileler hastaneye çağırılarak allerji deri testi uygulandı, ve total IgE için kan alındı.

3.2. ALLERJİ DERİ TESTİ UYGULAMASI

Allerjeni tespit etmek için “Allergopharma D-21462 Reinbek skin prick test” standart solusyonları kullanıldı. Deri testi uygulamasından en az 10 gün önce antihistaminik ilaç alımına son verildi. Allerjen deriye uygulanmadan önce ön kol volar bölgesine her bir allerjen damlası konarak lanset ile çizildi ve numaralandırıldı. 15-20 dakika sonra değerlendirildi. Pozitif kontrol için histamin, negatif kontrol için ise %0.9 NaCl solüsyonu kullanıldı. Hastalara kliniğimizde uygulanmakta olan 12 allerjen ile deri testi uygulandı. Bunlar *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp), *Dermatophagoides farinea* (Df), kedi tüyü, köpek tüyü, *Alternaria*, *Cladosporium*, çayır karışım, ot karışım, ağaç karışım, fındık, fıstık ve ceviz idi. Bütün hastalara allerji deri testi uygulanması ve sonuçlarının değerlendirilmesi aynı doktor tarafından yapıldı. Endurasyon çapı 3 mm veya üzerinde olan reaksiyonlar pozitif olarak kabul edildi ve kaydedildi. Histamin reaksiyonu 3 mm’den küçük olan vakalar çalışmadan çıkarıldı. Bir veya birden fazla allerjene karşı pozitif reaksiyonu olan vakalar atopik olarak kabul edildi.

Total IgE için intravenöz yolla alınan serumlar toplam -30 C°’da saklandı ve tüm serumlar aynı anda çalışıldı. “Dr. Fooke Total IgE EIA-GMBH, Germany” kitleri kullanıldı. Bunun için ELISA yöntemiyle çalışan “Dr. Fooke analizatörü” kullanıldı.

3.3. KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Sonuçların karşılaştırılmasında parametrik olmayan testlerde ki-kare testi, ortalamaların karşılaştırılmasında parametrik testlerden student t-testi, nonparametrik testlerden Mann-

Whitney U-testi uygulandı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma (SD) olarak belirtildi. Anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bu çalışma, Bilimsel Araştırma Proje Birimi tarafından da desteklendi ve çalışma için Karedeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan izin alındı. Ayrıca çalışmaya katılan tüm hastaların ailelerinden imzalı onay formu alındı.

Tablo 2: Hastalara uygulanan ISAAC anket formu (ana hatlarıyla sunulmuştur).

1. Şimdiye kadar hiç çocuğunuzun göğsünden gelen bir ıslık sesi veya hırıltı duydunuz mu?
 Evet Hayır
 2. Son 1 yıl içinde koşup oynama veya egzersiz sırasında veya sonrasında çocuğunuzun göğsünde bir ıslık sesi veya hırıltı duydunuz mu?
 Evet Hayır
 3. Çocuğunuza şimdiye kadar bir doktor tarafından astım, alerjik bronşit, bronşit veya astım bronşit tanısı konuldu mu?

Hayır, konmadı	Evet, bir kere	Evet, birden fazla
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
 4. Son 1 yıl içinde soğuk algınlığı veya zatüre gibi bir nedenle olan öksürük dışında çocuğunuzun geceleri kuru öksürüğü oldu mu?
 Evet Hayır
 5. Çocuğunuza şimdiye kadar soğuk algınlığı-grip dönemleri dışında hiç aksırık, burun akıntısı veya burun tıkanıklığı problemi oldu mu?
 Evet Hayır
 6. Çocuğunuza hiç saman nezlesi veya bahar nezlesi teşhisi kondu mu?
 Evet Hayır
 7. Çocuğunuzda şimdiye kadar en az 6 ay süresince zaman zaman çıkıp, zaman zaman düzelen kaşıntılı bir cilt döküntüsü oldu mu?
 Evet Hayır
 8. Çocuğunuza hiç ekzema tanısı kondu mu?
 Evet Hayır
-

4. SONUÇLAR

Çalışmaya 25'i (%53.1) kronik hepatit (evre I, II), 22'si (%46.9) asemptomatik taşıyıcı olmak üzere toplam 47 kronik hepatit B hastası alındı. Kronik hepatitli (grup A), hastaların ortalama \pm SD yaşları 10 ± 3.5 idi. Hastaların 13'ü erkek, 12'si kız idi. Asemptomatik taşıyıcı (grup B) olan hastaların ortalama \pm SD yaşları 11 ± 3.9 idi. Hastaların 12'si erkek, 10'u kız idi. Kontrol grubundaki hastaların (grup C), 111'i erkek, 98'i kız idi ve ortalama \pm SD yaşları 11.4 ± 2.4 idi. Hastaların ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet dağılımı ve ALT seviyeleri tablo 3'de gösterilmiştir. Kronik hepatit grubunda ALT seviyesi asemptomatik taşıyıcılara göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Tablo 3: Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol grubunun özellikleri

	Grup A	Grup B	Grup C
Vaka sayısı	25	22	209
Yaş (SD)*	10 ± 3.5	11 ± 3.9	$11,4 \pm 2.4$
Cinsiyet (E/K)	13/12	12/10	111/98
ALT	$82 \pm 35^{**}$	$29.7 \pm 13^{**}$	-***

*yıl olarak verilmiştir.

** $p < 0.05$

*** kontrol grubunda bu parametreye bakılmamıştır.

Solunum yolu allerjik hastalıklarını araştırmak için sorulan sorularda, kronik hepatit olan hastaların beş tanesinde (%20) "herhangi bir zamanda vizing" hikayesi ve bu hastalardan üç tanesinde de (%12) "son 12 ayda vizing" hikayesi mevcuttu. Üç hastaya (%12), doktor tarafından astım, allerjik bronşit ya da bronşit gibi solunum yolu allerjik hastalığı tanısı

konmuştu. Asemptomatik taşıyıcıların ise sekizinde (%36.3) “herhangi bir zamanda vizing” hikayesi ve bu hastaların üçünde “son 12 ayda vizing” geçirme öyküsü vardı. Yedi hastaya (%31.8) bir doktor tarafından astım, allerjik bronşit yada bronşit gibi solunum yolu allerjik hastalığı tanısı konmuştu. Kontrol grubunda 35 hastada (%16.7) “herhangi bir zamanda vizing” hikayesi mevcuttu. Bu hastaların 15’inde (%7.2) “son 12 ayda vizing” hikayesi mevcuttu. Kontrol grubundaki 26 hastaya (%12.4) ise, bir doktor tarafından astım, allerjik bronşit yada bronşit gibi solunum yolu allerjik hastalığı tanısı konmuştu. Sonuçlar karşılaştırıldığında asemptomatik taşıyıcı olan grupta “herhangi bir zamandaki vizing” hikayesi ile doktor tarafından tanı konmuş solunum yolu allerjik hastalık hikayesi kontrol grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Asemptomatik taşıyıcılardaki diğer parametreler yüksek olmasına rağmen bunlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kronik hepatit olan hastalarda ise tüm parametreler asemptomatik taşıyıcılara ve kontrol grubuna göre düşük olmasına rağmen bunlar istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4).

Tablo 4: Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol grubunun astım semptomlarını araştırmaya yönelik sorulara verdiği cevaplar

	Grup A (%)	Grup B (%)	Grup C (%)
“Herhangi bir zamanda vizing”	20	36.3 *	16.7 *
“Son 12 ayda vizing”	12	13.6	7.2
Son 12 ayda geceleri kuru öksürük atağı	12	13.6	16.3
Doktor tarafından tanı konulmuş astım	12	31.8 **	12.4 **

*, ** $p<0.05$

Çalışmaya alınan kronik hepatitli hastaların, ikisinde (%8) soğuk algınlığı ve grip dönemleri dışında bir zamanda aksırık, burun akıntısı veya burun tıkanıklığı problemi mevcuttu. Bu oran asemptomatik taşıyıcılarda %13.6 (üç hasta), kontrol grubunda ise %40.2 (84 hasta) idi. Değerler karşılaştırıldığında, kontrol grubunda asemptomatik taşıyıcılara ve kronik aktif hepatite göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı ($p<0.05$). Gruplarda sırasıyla %4, %4.5 ve %4.3 oranında doktor tarafından tanı konmuş saman nezlesi veya bahar nezlesi oranı saptandı. Değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol grubunun alerjik rinit semptomlarını araştırmaya yönelik sorulara verdiği cevaplar

	Grup A (%)	Grup B (%)	Grup C (%)
Herhangi bir zamanda aksırık, burun akıntısı / tıkanıklığı problemi †	8 *	13.6 **	40.2 *,**
Doktor tarafından tanı konulmuş saman nezlesi veya bahar nezlesi	4	4.5	4.3

† Soğuk algınlığı ve grip dönemleri dışında

*, **: p<0.05

Atopik dermatitle ilgili sorulan sorularda; kronik hepatit, asemptomatik taşıyıcı ve kontrol grubunda sırasıyla %8, %18.1 ve %14.8 oranında en az 6 ay süresince zaman zaman çıkıp, zaman zaman düzelen kaşıntılı bir cilt döküntüsü hikayesi saptandı. Doktor tarafından tanı konmuş ekzema oranı asemptomatik taşıyıcılarda %13.6, kronik hepatitli hastalarda %4, kontrol grubunda ise %2.9 oranındaydı. Sonuçlar karşılaştırıldığında asemptomatik taşıyıcılardaki ekzema tanısı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05) (Tablo 6).

Tablo 6: Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol grubunun atopik dermatit semptomlarını araştırmaya yönelik sorulara verdiği cevaplar

	Grup A (%)	Grup B (%)	Grup C (%)
En az 6 ay süresince tekrarlayan kaşıntılı cilt döküntüsü	8	18.1	14.8
Doktor tarafından tanı konmuş ekzema	4	13.6 *	2.9 *

* p<0.05

Çalışmaya alınan kronik hepatitli hastaların dört tanesinde (%16) herhangi bir allerjene karşı atopi saptandı. İki hastada birden fazla allerjene karşı atopi olduğu tespit edildi. En sık ev

tozu akarlarından *Dermatophagoides farinae*'ya karşı atopi saptandı. Asemptomatik taşıyıcıların ise sekiz tanesinde (%36.6) bir allerjene karşı atopi saptandı. Altı hastada birden fazla allerjene karşı atopi mevcuttu. En sık ev tozu akarlarından *Dermatophagoides pteronyssinus*'a karşı atopi saptandı. Kontrol grubundaki 209 öğrencinin 98 (%46.8)'inin ailesinden deri testi için izin alındı. On sekiz tanesinde (%18,3) herhangi bir allerjene karşı atopi mevcuttu. On bir hastada ise birden fazla allerjene karşı atopi mevcuttu. En sık *Dermatophagoides pteronyssinus*'a karşı atopi saptandı. Gruplardaki atopi oranı karşılaştırıldığında asemptomatik taşıyıcılarda kontrol grubuna göre herhangi bir allerjene karşı atopi oranında istatistiksel olarak anlamlı yükseklik mevcuttu ($p<0.05$) (Tablo 7, 8).

Total IgE düzeyi kronik hepatitli hastalarda 193.7 ± 262.1 , asemptomatik taşıyıcılarda 208 ± 347.4 ve kontrol grubunda ise 166.1 ± 231.8 olarak ölçüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 7: Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol grubunun deri testi sonuçları

	Grup A (n=25) (%)	Grup B (n=22) (%)	Grup C (n=98) (%)
Herhangi bir allerjene karşı atopi	4 (16)	8 (36.6) *	18 (18.3) *
Birden fazla allerjene karşı atopi	2 (8)	6 (27.7)	11 (11.2)

* $p<0.05$

Tablo 8: Çalışmaya alınan hastalarda ve kontrol grubunda deri testi sonuçları

Allerjen	Grup A (n=25)	Grup B (n=22)	Grup C (n=98)
<i>Dp</i>	1	6	14
<i>Df</i>	2	4	12
<i>Kedi tüyü</i>	-	1	2
<i>Köpek tüyü</i>	1	3	-
<i>Alternaria</i>	1	1	-
<i>Clodosporium</i>	-	1	-
<i>Çayır karışım</i>	-	-	2
<i>Ot karışım</i>	1	-	1
<i>Ağaç karışım</i>	1	-	-
<i>Fındık</i>	-	1	1
<i>Fıstık</i>	-	1	-
<i>Ceviz</i>	-	-	-

5. TARTIŞMA

Kronik HBV enfeksiyonu çocukluk çağında sık görülen enfeksiyöz hastalıklardan biridir. Erişkin yaşa göre mortalitesi düşüktür, ancak ilerleyici bir seyir göstermektedir. Minimal hepatit tablosundan hepatosellüler karsinomaya kadar geniş bir klinik spektrumda seyredabilmektedir (24). Bunun dışında artrit, atralji, glomerulonefrit ve papular akrodermatit gibi karaciğer dışı komplikasyonlarında bildirilmiştir (58, 59).

Bu çalışmada 22'si asemptomatik taşıyıcı, 25'i kronik hepatit olmak üzere toplam 47 kronik hepatit B virüs enfeksiyonlu hastada allerjik hastalıkların sıklığı araştırıldı. Asemptomatik HBV taşıyıcılarında, astım ve atopik dermatit semptomları ile atopi oranının kronik viral hepatit grubu ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi. Kronik hepatitli hastalarda ise, kontrol grubuna göre herhangi bir anlamlı farklılık saptanmadı.

Allerjik hastalıkların patogeneğinde başlıca Th2 tipi lenfositlerin rol oynadığı ve atopik kişilerde başlıca Th2 tipi sitokinlerin baskın olduğu gösterilmiştir. Th2 yanıtını artıran (allerjenler, bazı aşular ve viral enfeksiyonlar) ve Th1 yanıtını azaltan (doğal enfeksiyonlara az maruz kalma, doğal floranın değişmesi) durumlarda atopi riski artmaktadır. Allerjenlerin antijen sunan hücre tarafından naif T hücrelerine sunulması Th2 tipi immün yanıt oluşturarak çeşitli sitokinlerin (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9 ve IL-13) salınmasını sağlamaktadır. Bunun sonucunda aktive olan hücrelerden çeşitli mediatörler salınarak allerjik inflamasyon ve doku hasarı oluşmaktadır (42-44).

Hepatit B virüs enfeksiyonunda Th1 ve Th2 tipi sitokinlerin rolü bir çok araştırmacı tarafından araştırılmıştır. Akut dönemde, HBV enfeksiyonunda başlıca INF- γ üretimiyle karakterize Th1 tipi immün cevabın baskın olduğu gösterilmiştir. Akut dönemdeki bu yanıt hepatosit hasarından ve iyileşmeyi sağlayan viral klirensden sorumlu tutulmaktadır (11, 12, 16).

Kronik HBV enfeksiyonundaki Th cevabı ile ilgili yapılan çalışmalarda bir çok değişik sonuçlar elde edilmiştir.

Rossol ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 72 kronik HBV enfeksiyonlu hasta üç gruba ayrılarak sitokin seviyeleri karşılaştırılmıştır. Birinci gruba, aktif hepatiti olup histolojik aktivite indeksi düşük olan hastalar, ikinci gruba aktif hepatiti olup histolojik aktivite indeksi yüksek olan hastalar, üçüncü gruba ise asemptomatik taşıyıcılar alınmış ve genel olarak hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Th1 tipi sitokinlerin kronik hepatitli hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bunun dışında ikinci gruptaki hastalarda da Th1 tipi sitokinler birinci ve üçüncü gruba göre yüksek bulunmuş ve asemptomatik taşıyıcılarda başlıca Th2 tipi sitokinlerin yüksek olduğu gösterilmiştir (34).

Ronglong ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise 18'i asemptomatik taşıyıcı, 18'i kronik aktif HBV enfeksiyonu olan 36 hasta çalışmaya alınarak Th1, Th2 ve Th3 (transforming growth faktör- β) sitokin seviyelerine bakılmış ve Th1 sitokin seviyesi aktif hepatitli grupta yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında Th2 sitokin seviyesi yönünden herhangi bir farka rastlanmamış, ancak asemptomatik taşıyıcı olan grupta Th3 sitokin seviyesinin daha yüksek olduğu ve hücre kültüründeki TGF- β 'nın bir kısmının da Th2 tarafından sentezlendiği gösterilmiştir. Sonuç olarak histolojik aktivite indeksi arttıkça Th1 cevabının arttığını ve azaldıkça da Th2 ve Th3 cevabının arttığını ileri sürülmüştür (38). Jiang ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada da benzer olarak, Th1 sitokin cevabının histolojik aktivite indeksi ile bağlantılı olduğu, Th2 sitokin cevabının ise viral klirensten çok HBV enfeksiyonunun persistansından sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (60). Milich ve arkadaşları da kronik HBV enfeksiyonu seyri sırasında gelişen Anti-HBe cevabının Th2 sitokin üretimi ile karakterize olduğunu göstermişlerdir (61). Hong-Yuan ve arkadaşları ve Lee ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda da kronik HBV enfeksiyonlu hastaların serum ALT seviyesi ile INF- γ seviyesi arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmıştır (62, 63).

Abaylı ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada 33 kronik aktif HBV enfeksiyonlu hastanın Th1 ve Th2 seviyeleri bakılmış. Hastalar biyopsideki histolojik aktivite indeksine göre skorlanarak hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç alt gruba ayrılmış. Gruplar arasında Th1 ve Th2 sitokinleri arasında anlamlı bir fark saptanmamış, ancak hastaların serum ALT seviyesi ile INF- γ arasında pozitif korelasyona, IL-4 ve IL-10 ile de negatif korelasyona rastlanmıştır. Hastalar, sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırıldıklarında da IL-2, IL-4 ve IL-10

seviyesini artmış, INF- γ seviyesini de düşük olarak bulmuşlar. IL-2 seviyesinin artmasını enfekte hepatositlerde sitokin klirensinin azalmasına ve NK hücreler ile CTL'in ileri derecede uyarılmasına bağlamışlardır. Kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda genel olarak hem Th1 hem de Th2 tipi sitokinlerin rol oynadığını ileri sürmüşlerdir (64). Tongjing ve arkadaşlarının 23 kronik aktif hepatitli hastada yaptığı çalışmada, hepatitli hastalarda INF- γ seviyesini kontrol grubuna göre yüksek, IL-4 seviyesini ise düşük bulunmuş ve kronik hepatitli hastalardaki Th2 tipi sitokinlerin hücrel immüniteyi baskılayarak hepatit B virüs enfeksiyonunun kronikleşmesine sebep olduğunu ileri sürmüşlerdir (65).

Tüm bu çalışmalar sonucunda, özellikle asemptomatik HBV taşıyıcılarında Th2 tipi yanıtın baskın olduğu gösterilmiştir ve bazı araştırmacılar tarafından da bu hastalarda atopi riskinin artmış olduğu ileri sürülmüştür (6).

Çeşitli toplumlarda yapılan çalışmalarda allerjik hastalık prevalansı %1.6 ile %36.7 arasında değiştiği gösterilmiştir (66). Ülkemizde 1994 yılında Saraçlar ve arkadaşları tarafından Ankara merkezinde 6-13 yaş grubu 3024 öğrencide yapılan çalışmada astım prevalansı %6.9, allerjik rinit %11.7, allerjik konjunktivit %4.6, allerjik dermatit de %2.6 oranında saptanmıştır (67). İstanbul'da 1997 yılında yapılan diğer bir çalışmada ise aynı yaş grubunda 2216 çocukta doktor tanıli astım prevalansı %9.8 bulunmuştur (68). Akçakaya ve arkadaşları yaşları 6-15 yaş arasında olan 2276 çocukta vizing prevalansını %13.7, allerjik rinit prevalansını ise %17.6 saptamışlardır (69). Yıldırım ve arkadaşlarının Sivas il merkezinde yaptığı çalışmada da astım prevalansı %9.7, allerjik rinit prevalansı %5.4, allerjik konjunktivit %12, allerjik dermatit prevalansı da %3 olarak bulunmuştur (70). Kuzey Kıbrıs'ta yapılan bir diğer araştırmada da doktor tanıli astım oranı %11.4 oranında saptanmıştır (71). Bölgemizde daha önce yapılan bir çalışmada astım prevalansı %4.1 olarak saptanmıştır (70). Ülkemizdeki atopi prevalansı ile ilgili en büyük çalışma Kuyucu ve arkadaşları tarafından yaşları 8-11 yaş arası değişen 3426 çocukta yapılmış ve bu çalışma da atopi prevalansı %20.6 olarak bulunmuştur (72).

Bizim çalışmamızda doktor tanıli astım prevalansı %12.4, allerjik rinokonjunktivit oranı %4.3, atopik dermatit oranı ise %2.9 bulunmuştur. Çalışmamızda atopi oranı da %18.3 oranında bulunmuştur. En sık *Dermatophagoides pteronyssinus*'a karşı atopi saptanmıştır.

Daha önce yapılan çalışmalarda allerjik hastalıkların prevalansının farklı çıkmasının en önemli nedeni coğrafi sebeplere bağlanmıştır. İklim, nem, bitki örtüsü ve hava kirliliği en önemli faktör olarak ileri sürülmektedir. Ayvaz ve arkadaşları tarafından bölgemizde yapılan

polen takvimi çalışmasında elde edilen sonuçlar bölgemizdeki yüksek allerjik hastalıklar insidansını açıklamaktadır (73). Diğer bölgelerden farklı olarak bölgemizde 34 farklı polen tespit edilmiştir ve yurdumuzun diğer bölgelerde en fazla odunsu polenleri bulunmakta iken, bölgemizde fındık polenlerinin ilk sırayı aldığı gözlenmiştir. Ayrıca mantar sporlarının tüm yıl boyunca havada bulunduğu tespit edilmiştir. Tüm bu farklılıklar, bölgemizdeki zengin ağaç çeşidi ve bitki örtüsü ile açıklanabilmektedir. Nem oranında yüksek oluşu ve diğer bölgelere göre daha fazla yağış alması sebebiyle de bölgemizde bir çok farklı polenede rastlamak mümkün olmuştur.

Sosyoekonomik düzey, ailede pasif sigara içimi, ailede allerjik hastalık hikayesi bulunması, ilk altı ayda antibiyotik kullanımı ve erkek cinsiyet gibi faktörler allerjik hastalık riskini artırmaktadır. Altı aydan daha uzun süre anne sütü ile beslenme, düşük doğum ağırlığı ve anne-babanın eğitim düzeyinin yüksek olması gibi faktörlerde allerjik hastalıklar yönünden koruyucu faktörlerdir (70). Bunun yanında yaşamın ilk yıllarında geçirilmiş olan kızamık ve gastrointestinal enfeksiyonlarda allerjik hastalıklar yönünden korumaktadır. Yine Epstein-Barr virüs enfeksiyonu, respiratuar sinsisyal virus ve hepatit A virüs enfeksiyonları da allerjik hastalıklar yönünden koruyucu enfeksiyonlar olduğu gösterilmiştir (2, 3, 4, 70, 74).

Hayatın erken dönemindeki doğal enfeksiyonların azalması ve immünizasyon programlarının artması ile immün sistem, Th1 yönünden Th2 yönüne doğru kaymaktadır. Aynı tip hücrenin farklı iki sonucu olan Th1 ve Th2 yolağı birbirine zıt olarak çalıştığı, ve patogenezinde Th1 tipi sitokinlerinin rol oynadığı hastalıklarda allerjik hastalıkların daha az, Th2 tipi sitokinlerinin rol oynadığı hastalıklarda da daha sık gözleneceği tahmin edilmektedir (2, 3, 42-45). Bu yöndeki en büyük çalışma, tüberkülin cevabı (Th1 tipi gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu) ile allerjik hastalıklar ve Th2 tipi sitokin üretimi arasında negatif korelasyon olduğunun gösterilmesidir (75). Bunun dışında yapılan bir çok çalışmada Th1 tipi sitokinlerin rol oynadığı romatoid artrit, multiple sklerozda, *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda, kronik otoimmün trombositopenik purpurada, ailevi Akdeniz ateşinde ve tip 1 diabetes mellitusda atopi prevalansının düşük olduğu gösterilmiştir (76-79).

Yapılan çalışmalarda Th2 tipi sitokinlerin rol oynadığı hastalıklarda da allerjik hastalıkların prevalansının arttığı gösterilmiştir (42-45).

Bizim çalışmamızda, asemptomatik HBV enfeksiyonu taşıyıcılarında astım ve atopik dermatit semptomları ile atopi prevalansının yüksek çıkması asemptomatik HBV taşıyıcılarında

Th2 sitokin profilinin baskın olması ile açıklanabilir. Asemptomatik taşıyıcılarda allerjik rinit oranının kontrol grubuna göre düşük çıkmasının sebebi de şöyle açıklanabilir. Çalışmaya alınan hasta grubu tüm yıl boyunca gastroenteroloji polikliniğimize başvuran hastalardan alınmıştır. Kontrol grubuna ise, anket formu kış yarıyıl tatilinden önce, deri testi ise kış yarıyıl tatilinde uygulanmıştır. Bu dönemde viral enfeksiyonlara bağlı gelişen burun akıntısı, burun tıkanıklığı, aksırık ve öksürük gibi semptomlarının allerjik rinit semptomlarıyla karıştığı kanaatindeyiz.

Hijyen hipotezini destekleyen bir çok çalışma olmasına rağmen, hala tartışmalı birkaç yönü vardır. Son yıllarda allerjik hastalıkların insidansının artmasına rağmen Th1 tipi sitokinlerin rol oynadığı hastalıkların insidansı azalmamaktadır (80). EURODIAB tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada da tip 1 diabetes mellitus insidansının Avrupa ülkelerinde gittikçe arttığı gösterilmiştir (81). Yine erken çocukluk döneminde geçirilmiş bazı enfeksiyonlar allerjik hastalık insidansını azaltırken aynı zamanda da tip 1 diabetes mellitus insidansını da azalttığı ileri sürülmüştür (80). Bizim çalışmamızın sonuçları Hijyen hipotezini destekler yöndedir.

Son yıllarda asemptomatik HBV taşıyıcılarında, aşı tedavisinin etkinliği ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardaki ana amaç, antijen sunan hücrelerin (dendritik hücreler) T helper cevabını Th2 yönünden Th1 yönüne doğru kaydırmaktır. Özellikle deneme aşamasında olan ve allerjenle beraber oligodeoksinükleotid içeren aşılarda Th2 cevabını Th1 yönüne kaydırması yanında IL-5 üretimini inhibe ettiği, eozinofilik inflamasyonu ve havayolu aşırı duyarlılığını da azalttığı gösterilmiştir. Bazı spesifik allerjenlere (*Dp*, *Df*) karşı direkt olarak Th1 cevabının oluşmasını sağlamaktadır (82). Yapılan hayvan deneylerinde, CpG oligodeoksinükleotidle beraber hepatit B yüzey antijeni içeren aşılarda karaciğerde virüs ekspresyonunu kontrol altına aldığı ve antikör oluşmasına gerek kalmadan direkt viral klirensi sağlayabileceği ileri sürülmüştür (83). Yapılacak daha geniş çalışmalarda, bu aşılarda asemptomatik HBV taşıyıcılarındaki allerjik hastalıkların sıklığını ve semptomlarını azaltmada başarılı sonuçlar vereceği kanaatindeyiz.

Sonuç olarak, bu çalışmada asemptomatik hepatit B virüs taşıyıcılarında allerjik hastalık insidansının genel topluma göre yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sonuç, daha önce yapılan

Çalışmalarda ne sürülen hijyen hipotezini desteklemesine karşılık bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Asemptomatik hepatit B virüs taşıyıcılarında atopi ve allerjik hastalıkların sıklığını araştırmak için yapılan çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıda özetlendi.

1. Asemptomatik hepatit B virüs taşıyıcılarında astım (%31.8) ve atopik dermatit (%13.6) sıklığı kontrol grubuna göre artmış olarak bulunmuştur.
2. Asemptomatik hepatit B virüs taşıyıcılarında atopi oranı (%36.6) kontrol grubuna göre (%18.3) artmıştır.
3. Kronik hepatitli hastalarda, atopi ve allerjik hastalık riski yönünden asemptomatik taşıyıcı ve kontrol grubuna göre anlamlı bir fark saptanmadı.
4. Çalışmaya alınan hastalardaki atopi oranı %18.3'tür.
5. Çalışmamızda en sık ev tozu akarlarına (*Dp*, *Df*) karşı atopi saptanmıştır.

Bu çalışmada elde edilen bilgiler doğrultusunda önerilerimiz şunlardır.

1. Asemptomatik HBV taşıyıcılarının uzun süreli takiplerinde primer karaciğer hastalığı yanında allerjik hastalıklar yönünden de takip edilmelidir.
2. Asemptomatik hepatit B virüs taşıyıcılığının allerjik hastalıklara zemin hazırlayıp hazırlamadığını belirlemek amacıyla daha geniş çalışmalar ihtiyaç vardır.
3. Bu çalışmada elde edilen sonuçların, ilimizde ve bölgemizde atopi ve allerjik hastalıkların sıklığı ile ilgili yapılacak diğer çalışmalarda dikkate alınacağı kanaatindeyiz.

7. ÖZET

Amaç: Son yıllarda astım, ekzema ve allerjik rinit gibi allerjik hastalıkların insidansı artmaktadır. Bu hastalıkların patogeneğinde başlıca Th2 tipi sitokinler rol oynamaktadır. Çevresel faktörlerin rolü hala araştırma safhasındadır. Bu çalışmanın amacı, başlıca Th2 tipi sitokin profilinin gözleendiği hepatit B virüs taşıyıcısı asemptomatik çocuklarda allerjik hastalıkların sıklığını araştırmaktır.

Materyal Metod: Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji polikliniğinde, 1 Ocak 2003 ile 1 Mart 2004 tarihleri arasında takip edilen tedavi başlanmamış, yaşları 3 ile 17 yıl arası değişen 25'i erkek 22'si kız, toplam 47 kronik hepatit B hastası alındı. Hastalar HBV DNA ve HBeAg'nine göre asemptomatik taşıyıcı ve kronik hepatit olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kontrol grubu olarak yaşları 8-14 yıl arası değişen sağlıklı 209 çocuk alındı. Hasta ve kontrol grubuna Türk çocuklarına göre modifiye edilmiş ISAAC anket formu uygulandı. Daha sonra hasta grubu ile kontrol grubundan da çalışmayı kabul eden çocuklara allerji deri testi yapıldı ve kan alınarak total IgE düzeyi çalışıldı.

Sonuçlar: Asemptomatik taşıyıcılarda kontrol grubuna göre; "herhangi bir zamandaki vizing atağı", doktor tanılı astım ve ekzema ve atopi oranı anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$). Kronik hepatitli hastalarda ise anlamlı bir fark bulunmadı. Bölgemizdeki atopi oranı da %18.3 oranında bulundu.

Tartışma: Başlıca Th2 tipi sitokinlerin baskın olduğu asemptomatik hepatit B virüs taşıyıcıları, allerjik hastalıklar yönünden riski altındadır ve bu hastaların primer karaciğer hastalığı yanında, allerjik hastalıklar yönünden de izlenmesi gerektiği kanısındayız. Çalışmamız bu bulgular ışığında "Hijyen hipotezini" desteklemektedir.

8. SUMMARY

THE FREQUENCY OF ATOPY IN CHILDREN WITH CHRONIC HEPATITIS B VIRUS INFECTION

Aim: The prevalence of allergic diseases, such as asthma, hay fever and atopic dermatitis, has increased over the past few decades. Th2-type cytokines play the major role in the pathogenesis of these diseases. The role of environmental factors is still being searched. The aim of this study is to investigate the frequency of allergic diseases in asymptomatic hepatitis B carriers, in whom Th2-type cytokine dominance is present.

Material and Method: Forty-seven patients (25 male, 22 female) (aged 3 to 17 years), who were followed with the diagnosis of chronic hepatitis B infection at Karadeniz Technical University, Department of Pediatric Gastroenterology, were enrolled to the study. The patients were divided into two groups (asymptomatic carrier and chronic hepatitis) according to the HBV DNA presence and HBeAg positivity. Two hundred and nine patients, aged between 8-14 years, were taken as control group. Modified ISAAC questionnaire form was performed to the patients and control group. Thereafter, allergic skin tests were performed and total Ig E levels were studied.

Results: Physician-diagnosed asthma and atopic dermatitis, “ever wheezing” and atopy were more frequent among the asymptomatic carriers than control group ($p < 0.05$). No significances were observed in patients with chronic hepatitis. The prevalence of atopy was 18.3% in our region.

Discussion: The risk of allergic diseases was increased in asymptomatic hepatitis B carriers, which is a Th2-type cytokine dominant disease. We conclude that these patients must be also followed up for the allergic diseases along with their hepatic disease. Our results support the “Hygein hypothesis”.

9. KAYNAKLAR

1. Kalyoncu AF, Selçuk ZT, Enunlu T, Demir AU, Coplu L, Sahin AA, Artvinli M. Prevalence of asthma and allergic diseases in primary school children in Ankara, Turkey: two cross-sectional studies, five years apart. *Pediatr Allergy Immunol*, 10: 261-265, 1999.
2. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW, Goudiaby A. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet*, 347: 1792-1796, 1996
3. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, Nisini R, Rapicetta M, Chionne P, Stroffolini T, Pasquini P, D'Amelio R. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ*, 314: 999-1003, 1997
4. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science*, 275: 77-79, 1997
5. Oyama N, Sudo N, Sogawa H, Kubo C. Antibiotic use during infancy promotes a shift in the T(H)1/T(H)2 balance toward T(H)2-dominant immunity in mice. *J Allergy Clin Immunol*, 107: 153-159, 2001
6. Kocabas CN. Do hepatitis B virus carriers develop atopic diseases? *Allergy*, 56: 1100-1101, 2001
7. Moradpour D, Wands JR. Understanding hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*, 332: 1092-1093, 1995
8. Taşyaran MA. HBV enfeksiyonu *Epidemiyolojisi* Ed: Tekeli E, Balık İ. *Viral Hepatit 2003. Viral Hepatiti Savaşım Derneği 2003.* 121-128.
9. Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de Viral Hepatitlerin *Epidemiyolojik Analizi* Ed: Tekeli E, Balık İ. *Viral Hepatit 2003. Viral Hepatiti Savaşım Derneği 2003.* 10-55.
10. Aydın F, Canyılmaz D, Cihanyurdu D, Çubukçu K, Ertürk M. K.T.Ü. Farabi Hastanesi Kan Merkezine başvuran 30190 kan dönöründe HBsAg, HCV, HIV ve sifiliz seropozitifliği. VIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon hastalıkları Kongresi. Kongre Kitabı, Antalya, 1997, s.445.

11. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev*, 64: 51-68, 2000
12. Tiollais P, Pourcel C, Dejean A. The hepatitis B virus. *Nature*, 317: 489-495, 1985
13. Testut P, Renard CA, Terradillos O, Vitvitski-Trepo L, Tekaiia F, Degott C, Blake J, Boyer B, Buendia MA. A new hepadnavirus endemic in arctic ground squirrels in Alaska. *J Virol*, 70: 4210-4219, 1996
14. Kıyan M. Hepatit B Virusu Ed: Tekeli E, Balık İ. *Viral Hepatit 2003. Viral Hepatiti Savaşım Derneği 2003.* 86-120
15. Wang GH, Seeger C. The reverse transcriptase of hepatitis B virus acts as a protein primer for viral DNA synthesis. *Cell*, 71: 663-670, 1992
16. Kılıçturgay K. *Viral Hepatitte İmmünopatogenez Ed: Tekeli E, Balık İ. Viral Hepatit 2003. Viral Hepatiti Savaşım Derneği 2003.* 316-328.
17. Ferrari C, Missale G, Boni C, Urbani S. Immunopathogenesis of hepatitis B. *J Hepatol*, 39 Suppl 1: 36-42, 2003
18. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*, 337: 1733-1745, 1997
19. Vento S, Rondanelli EG, Ranieri S, O'Brien CJ, Williams R, Eddleston AL. Prospective study of cellular immunity to hepatitis-B-virus antigens from the early incubation phase of acute hepatitis B. *Lancet*, 2: 119-122, 1987
20. Guidotti LG, Matzke B, Schaller H, Chisari FV. *Lancet*. 1987 Jul 18;2(8551):119-22. High-level hepatitis B virus replication in transgenic mice. *J Virol*, 69: 6158-6169, 1995
21. Guidotti LG, Rochford R, Chung J, Shapiro M, Purcell R, Chisari FV. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. *Science* 284: 825-829, 1999
22. Rivero M, Crespo J, Fabrega E, Casafont F, Mayorga M, Gomez-Fleitas M, Pons-Romero F. Apoptosis mediated by the Fas system in the fulminant hepatitis by hepatitis B virus. *J Viral Hepat*, 9: 107-113, 2002
23. Kurt H. Hepatit B Virus Enfeksiyonu. Ed: Tekeli E, Balık İ. *Viral Hepatit 2003. Viral Hepatiti Savaşım Derneği 2003.* 129-134.
24. Çullu F. Çocukluk Çağında A, B, C Hepatitleri. Ed: Tekeli E, Balık İ. *Viral Hepatit 2003. Viral Hepatiti Savaşım Derneği 2003.* 129-134.
25. Czaja AJ. Extrahepatic immunologic features of chronic viral hepatitis. *Dig Dis*, 15: 125-144, 1997
26. Gianotti F. Papular acrodermatitis of childhood. An Australia antigen disease. *Arch Dis Child*, 48: 794-799, 1973

27. Aydogdu S, Ozgenc F, Yurtsever S, Akman SA, Tokat Y, Yagci RV. Our experience with fulminant hepatic failure in Turkish children: etiology and outcome. *J Trop Pediatr*, 49: 367-370, 2003
28. Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis*, 20: 992-1000, 1995
29. Lau GK, Lai CL, Wu PC. The natural history of chronic hepatitis B infection. *Hong Kong Med J*. 3: 283-288, 1997
30. Lok AS. Natural history and control of perinatally acquired hepatitis B virus infection. *Dig Dis*, 10: 46-52, 1992
31. Thursz MR, Kwiatkowski D, Allsopp CE, Greenwood BM, Thomas HC, Hill AV. Association between an MHC class II allele and clearance of hepatitis B virus in the Gambia. *N Engl J Med*, 332: 1065-1069, 1995
32. Bertoletti A, Sette A, Chisari FV, Penna A, Levrero M, De Carli M, Fiaccadori F, Ferrari C. Natural variants of cytotoxic epitopes are T-cell receptor antagonists for antiviral cytotoxic T cells. *Nature* 369: 407-410, 1994
33. Guidotti LG. The role of cytotoxic T cells and cytokines in the control of hepatitis B virus infection. *Vaccine* 20 Suppl 4:80-82, 2002
34. Rossol S, Marinos G, Carucci P, Singer MV, Williams R, Naoumov NV. Interleukin-12 induction of Th1 cytokines is important for viral clearance in chronic hepatitis B. *J Clin Invest*, 99: 3025-3033, 1997
35. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Immunopathogenesis of hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B infection. *Antiviral Res*, 52: 91-98, 2001
36. Nagaki M, Iwai H, Naiki T, Ohnishi H, Muto Y, Moriwaki H. High levels of serum interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha are associated with fatality in fulminant hepatitis. *J Infect Dis*, 182: 1103-1108, 2000
37. Tulek N, Saglam SK, Saglam M, Turkyilmaz R, Yildiz M. Soluble interleukin-2 receptor and interleukin-10 levels in patients with chronic hepatitis B infection. *Hepatogastroenterology* 47: 828-831, 2000
38. Ronglong J, Xiaorong F, Yabing G, Qiaosheng L, Jinlin H, Kangxian L, Ning F. T helper cells in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Chin Med J*, 115: 422-424, 2002
39. Wohlleben G, Erb KJ. Atopic disorders: a vaccine around the corner? *Trends Immunol*, 22: 618-626, 2001

40. Prausnitz C, Kustner H. Studien uber die Veberempfindlichkeit. *Zbl Bakt Abt I*, 86: 160, 1921
41. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol*, 136: 2348-2357, 1986
42. Romagnani S. The role of lymphocytes in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*, 105: 399-408, 2000
43. Romagnani P, Annunziato F, Piccinni MP, Maggi E, Romagnani S. Th1/Th2 cells, their associated molecules and role in pathophysiology. *Eur Cytokine Netw*, 11: 510-511, 2000
44. Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Ann Allergy Asthma Immunol*, 85: 9-18, 2000
45. Piccinni MP, Beloni L, Livi C, Maggi E, Scarselli G, Romagnani S. Defective production of both leukemia inhibitory factor and type 2 T-helper cytokines by decidual T cells in unexplained recurrent abortions. *Nat Med*, 4:1020-1024, 1998
46. Rothoef T, Gonschorek A, Bartz H, Anhenn O, Schauer U. Antigen dose, type of antigen-presenting cell and time of differentiation contribute to the T helper 1/T helper 2 polarization of naive T cells. *Immunology* 110: 430-439, 2003
47. Reiner SL. Helper T cell differentiation, inside and out. *Curr Opin Immunol*, 13: 351-355, 2001
48. Shimoda K, van Deursen J, Sangster MY, Sarawar SR, Carson RT, Tripp RA, Chu C, Quelle FW, Nosaka T, Vignali DA, Doherty PC, Grosveld G, Paul WE, Ihle JN. Lack of IL-4-induced Th2 response and IgE class switching in mice with disrupted Stat6 gene. *Nature* 380: 630-633, 1996.
49. Rao A, Luo C, Hogan PG. Transcription factors of the NFAT family: regulation and function. *Annu Rev Immunol*, 15:707-747, 1997
50. Dent AL, Shaffer AL, Yu X, Allman D, Staudt LM. Control of inflammation, cytokine expression, and germinal center formation by BCL-6. *Science* 276: 589-592, 1997
51. Jarnicki AG, Fallon PG. T helper type-2 cytokine responses: potential therapeutic targets. *Curr Opin Pharmacol*, 3: 449-455, 2003
52. Vinuya RZ. Upper airway disorders and asthma: a syndrome of airway inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 88: 8-15, 2002
53. Holgate ST. Airway inflammation and remodeling in asthma: current concepts. *Mol Biotechnol*, 22:179-189, 2002

54. Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol*, 108(1 Suppl): 2-8, 2001
55. Cooper KD. Atopic dermatitis: recent trends in pathogenesis and therapy. *J Invest Dermatol*, 102: 128-137, 1994
56. Demirsoy S. Atopik dermatit. *Klinik Çocuk Forumu* 2003 Mayıs- Haziran; 3 (3): 54-61.
57. Saraclar Y, Kuyucu S, Tuncer A, Sekerel B, Sackesen C, Kocabas C. Prevalence of asthmatic phenotypes and bronchial hyperresponsiveness in Turkish schoolchildren: an International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2 study. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 91: 477-484, 2003
58. Chi ZC, Ma SZ. Rheumatologic manifestations of hepatic diseases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2: 32-37, 2003
59. Pirsopoulos NT, Reddy KR. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Curr Gastroenterol Rep*, 3: 71-78, 2001
60. Jiang R, Lu Q, Hou J. Polarized populations of T helper cells in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 80: 741-744, 2000
61. Milich DR, Schodel F, Hughes JL, Jones JE, Peterson DL. The hepatitis B virus core and e antigens elicit different Th cell subsets: antigen structure can affect Th cell phenotype. *J Virol*, 71: 2192-2201, 1997
62. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Lee PI. Cytokine release of peripheral blood mononuclear cells in children with chronic hepatitis B virus infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 29: 540-545, 1999
63. Lee M, Lee M, Lee SK, Son M, Cho SW, Park S, Kim HI. Expression of Th1 and Th2 type cytokines responding to HBsAg and HBxAg in chronic hepatitis B patients. *J Korean Med Sci*, 14: 175-181, 1999
64. Abaylı B. Kronik Hepatit B ve Kronik Hepatit C'li hastalarda immünregülatuar sitokinlerin (T-helper-1 ve T-helper-2) rolü. *Uzmanlık Tezi*-1999.
65. Xing T, Zhang L, Lu Q, Hou J, Feng X, Luo K. Th1/Th2 type cytokines in hepatitis B patients treated with interferon-alpha. *Chin Med J (Engl)*, 114: 921-924, 2001
66. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J*, 12(2): 315-335, 1998
67. Saraclar Y, Yigit S, Adalioglu G, Tuncer A, Tuncbilek E. Prevalence of allergic diseases and influencing factors in primary-school children in the Ankara Region of Turkey. *J Asthma*, 34: 23-30, 1997

68. Ones U, Sapan N, Somer A, Disci R, Salman N, Guler N, Yalcin I. Prevalence of childhood asthma in Istanbul, Turkey. *Allergy* 52: 570-575, 1997
69. Akcakaya N, Kulak K, Hassanzadeh A, Camcioglu Y, Cokugras H. Prevalence of bronchial asthma and allergic rhinitis in Istanbul school children. *Eur J Epidemiol*, 16: 693-699, 2000
70. Yıldırım M, Törel-Ergür A, Saraçlar Y, Tuncer A. Sivas il merkezinde çocukluk çağı allerjik hastalıkların prevalansı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 45: 226-233, 2002
71. Kalayci O, Saraçlar Y, Sekerel BE, Adalioglu G, Kuyucu S, Ergor G, Bozer HK, Tuncer A. Prevalence of asthma symptoms among Turkish Cypriot schoolchildren. *Turk J Pediatr*, 41: 413-420, 1999
72. Kuyucu S, Saraçlar Y, Tuncer A, Sackesen C, Adalioglu G, Sumbuloglu V, Sekerel BE. Determinants of atopic sensitization in Turkish school children: effects of pre- and post-natal events and maternal atopy. *Pediatr Allergy Immunol*, 15: 62-71, 2004
73. Ayvaz A. Trabzon atmosferinde aeroallerjenlerin mevsimsel dağılımı ve çocukluk çağı solumun yolu alerjilerindeki klinik önemi. *Uzmanlık Tezi, Trabzon-2001*
74. Sidorchuk A, Lagarde F, Pershagen G, Wickman M, Linde A. Epstein-Barr virus infection is not associated with development of allergy in children. *Pediatr Infect Dis J*, 22: 642-647, 2003
75. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 275: 77-79, 1997
76. Tremlett HL, Evans J, Wiles CM, Luscombe DK. Asthma and multiple sclerosis: an inverse association in a case-control general practice population. *QJM*, 95: 753-756, 2002
77. Sackesen C, Bakkaloglu A, Sekerel BE, Ozaltin F, Besbas N, Yilmaz E, Adalioglu G, Ozen S. Decreased prevalence of atopy in paediatric patients with familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*, 63: 187-190, 2004
78. Prahalad S. Atopy, autoimmunity, and the T(H)1/T(H)2 balance. *J Pediatr*, 137: 446-449, 2000
79. Decreased prevalence of atopic diseases in children with diabetes. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *J Pediatr*, 137: 470-474, 2000
80. Sheikh A, Smeeth L, Hubbard R. There is no evidence of an inverse relationship between TH2-mediated atopy and TH1-mediated autoimmune disorders: Lack of support for the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol*, 111: 131-135, 2003
81. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. *Lancet* 355: 873-876, 2003

82. Chu RS, Targoni OS, Krieg AM, Lehmann PV, Harding CV. CpG oligodeoxynucleotides act as adjuvants that switch on T helper 1 (Th1) immunity. *J Exp Med*, 186: 1623-1631, 1997
83. Malanchere-Bres E, Payette PJ, Mancini M, Tiollais P, Davis HL, Michel ML. CpG oligodeoxynucleotides with hepatitis B surface antigen (HBsAg) for vaccination in HBsAg-transgenic mice. *J Virol*, 75: 6482-6491, 2001

EK 1: ÇOCUKLUK ÇAĞI SOLUNUM YOLU ve DERİ HASTALIKLARI ANKET
FORMU

ALLERJİK HASTALIKLAR VE ASTİM TARAMA ÇALIŞMASI ANKET SORULARI

Çocuğunuzun Adı-Soyadı:
Adınız ve Adresiniz:

Telefon Numaranız:
(Ev ve işyeri)

AİLEYE AİT BİLGİLER

1. Çocuğunuz kız mı erkek mi? Kız Erkek
2. Çocuğunuzun doğum tarihi nedir? _____ / _____ / _____
gün ay yıl
3. Çocuğunuz hangi ülkede doğdu? _____
4. Annenin doğum tarihi nedir? _____
5. Anne hangi ülkede doğdu? _____
6. Babanın doğum tarihi nedir? _____
7. Baba hangi ülkede doğdu? _____
8. Anne ve babanın eğitim durumu nedir?

	Anne	Baba
İlkokul mezunu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ortaokul mezunu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lise mezunu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Üniversite mezunu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Ailenin toplam aylık geliri ne kadardır? _____
10. Bu anketi kim cevaplandırdı?
Anne Baba Başka biri
11. Anketi doldurma tarihini yazınız: _____ / _____ / _____

**LÜTFEN ADRES VE TELEFON NUMARANIZIN DOĞRULUĞUNU
TEKRAR DENETLEYİNİZ!**

SOLUNUM YOLU ALLERJİK HASTALIKLARI ANKET SORULARI

1. Şimdiye kadar hiç çocuğunuzun göğsünden gelen bir ıslık sesi veya hırıltı duydunuz mu ? Evet
Hayır

EĞER 'HAYIR' CEVABI VERDİYSENİZ LÜTFEN 6. SORUYA GEÇİNİZ

2. Son 1 yıl içinde çocuğunuzun göğsünden gelen bir ıslık sesi veya hırıltı duydunuz mu ? Evet
Hayır

EĞER 'HAYIR' CEVABI VERDİYSENİZ LÜTFEN 6. SORUYA GEÇİNİZ

3. Son 1 yıl içinde çocuğunuzda kaç kez göğüsten gelen ıslık sesi veya hırıltı atağı oldu ? Hiç
1-3
4-12
12 den fazla

4. Son 1 yıl içinde çocuğunuz ortalama kaç defa göğsünden gelen ıslık sesi veya hırıltı ile uykusundan uyandı ? Hiç bir gece
10-15 günde bir gece veya daha nadir
Haftada bir gece veya daha sık

5. Son 1 yıl içinde çocuğunuzun göğsündeki ıslık sesi veya hırıltısı hiç konuşmayı engelleyecek kadar şiddetli oldu mu? Evet
Hayır

6. Çocuğunuza şimdiye kadar bir doktor tarafından aşağıdaki teşhislerden biri konuldu mu? (uygun olan bütün şıkları işaretleyebilirsiniz)

	<u>Hayır, konmadı</u>	<u>Evet, bir kere</u>	<u>Evet, birden fazla</u>
Astım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Allerjik Bronşit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bronşit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Astım bronşit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Son 1 yıl içinde koşup oynama veya egzersiz sırasında veya sonrasında çocuğunuzun göğsünde bir ıslık sesi veya hırıltı duydunuz mu? Evet
Hayır

8. Son 1 yıl içinde soğuk algınlığı veya zatürre gibi bir nedenle olan öksürük dışında çocuğunuzun geceleri kuru öksürüğü oldu mu ? Evet
Hayır

NEZLE ANKET SORULARI

AŞAĞIDAKİ BÜTÜN SORULAR ÇOCUĞUNUZDA BİR SOĞUKALGINLIĞI VEYA GRİP DURUMU OLMADIĞI ZAMANLAR İÇİN SORULMUŞTUR.

1. Çocuğunuzun şimdiye kadar soğukalgınlığı-grip dönemleri dışında hiç aksırık, burun akıntısı veya burun tıkanıklığı problemi oldu mu ? Evet
Hayır

CEVABINIZ " HAYIR" İSE LÜTFEN 6. SORUYA GEÇİNİZ

2. Son 1 yıl içinde çocuğunuzun soğukalgınlığı-grip dönemleri dışında aksırık, burun akıntısı veya burun tıkanıklığı problemi oldu mu ? Evet
Hayır

CEVABINIZ " HAYIR" İSE LÜTFEN 6. SORUYA GEÇİNİZ:

3. Son 1 yıl içinde bu burun problemine gözlerde kaşıntı-sulanma eşlik etti mi ? Evet
Hayır

4. Geçtiğimiz 12 ayın hangisi veya hangilerinde bu burun problemleri mevcuttu ? (uygun olan bütün şıkları işaretleyiniz)

Ocak	<input type="checkbox"/>	Mayıs	<input type="checkbox"/>	Eylül	<input type="checkbox"/>
Şubat	<input type="checkbox"/>	Haziran	<input type="checkbox"/>	Ekim	<input type="checkbox"/>
Mart	<input type="checkbox"/>	Temmuz	<input type="checkbox"/>	Kasım	<input type="checkbox"/>
Nisan	<input type="checkbox"/>	Ağustos	<input type="checkbox"/>	Aralık	<input type="checkbox"/>

5. Son 1 yıl içinde bu burun problemi çocuğunuzun gündelik yaşantısını ne kadar etkiledi ?

Hiç etkilemedi	<input type="checkbox"/>
Çok az etkiledi	<input type="checkbox"/>
Orta derecede etkiledi	<input type="checkbox"/>
Çok etkiledi	<input type="checkbox"/>

6. Çocuğunuza hiç saman nezlesi veya bahar nezlesi teşhisi kondu mu ? Evet
Hayır

EKZEMA ANKET SORULARI

1. Şimdiye kadar çocuğunuzda en az 6 ay süresince zaman zaman çıkıp, zaman zaman düzelen kaşıntılı bir cilt döküntüsü oldu mu ?
- Evet
Hayır

CEVABINIZ " HAYIR " İSE LÜTFEN 7. SORUYA GEÇİNİZ

2. Son 1 yıl içinde herhangi bir zamanda çocuğunuzda böyle bir kaşıntılı cilt döküntüsü oldu mu ?
- Evet
Hayır

CEVABINIZ " HAYIR " İSE LÜTFEN 7. SORUYA GEÇİNİZ

3. Bu kaşıntılı döküntü hiç aşağıdaki yerlerden herhangi birinde ortaya çıktı mı :
dirsek kıvrım yerleri, dizlerin arkası, kalçaların alt kısmı, ayak bileklerinin önü, boyun, kulak veya göz çevresi ?
- Evet
Hayır

4. Bu kaşıntılı döküntü ilk kez hangi yaşta ortaya çıktı ?
- 2 yaşından önce
2-4 yaş arasında
5 yaş ve sonrasında

5. Bu döküntü son 1 yıl içinde herhangi bir zamanda tamamen düzelme gösterdi mi ?
- Evet
Hayır

6. Son 1 yıl içinde çocuğunuz bu kaşıntılı döküntü nedeniyle yaklaşık kaç gece uykusuz kaldı ?
- Hiç bir gece
10-15 günde bir gece veya daha nadir
Haftada bir gece veya daha sık
-

7. Çocuğunuza hiç ekzema tanısı kondu mu ?
- Evet
Hayır

SOLUNUM SİSTEMİNE AİT DİĞER SORULAR

ÖKSÜRÜK VE BALGAM İLE İLGİLİ SORULAR

1. Son 1 yıl içinde çocuğunuz soğuk algınlığı geçirirken sık sık balgamlı öksürüğü veya göğsünde doluluk oldu mu? Evet
Hayır
2. Son 1 yıl içinde soğuk algınlığı dönemleri dışında sık sık çocuğunuzun balgamlı öksürüğü veya göğsünde doluluk oldu mu? Evet
Hayır

BU SORULARIN İKİSİNE BİRDEN "HAYIR" CEVABI VERDİYSENİZ.

3. VE 4. SORULARI ATLAYIP BİR SONRAKİ SAYFAYA GEÇİNİZ.

3. Çocuğunuzun göğsündeki doluluk ve balgamlı öksürüğü yılın neredeyse 3 ayı süresince ve haftanın çoğu gününde(haftada 4 gün veya daha fazla) oluyor mu? Evet
Hayır
4. Bu durum kaç yıldır devam ediyor? _____ yıl
(Boşluğa sayıyla yazınız)

HIRILTI VE NEFES DARLIĞI İLE İLGİLİ SORULAR

1. **Son 1 yıl içinde**, koşup oynarken veya egzersiz yaparken veya bunları takiben çocuğunuzun göğsünden gelen bir ısıklık sesi veya hırıltı oldu mu? Evet
Hayır
2. **Son 1 yıl içinde**, öncesinde koşup oynama veya herhangi bir egzersiz olmamasına rağmen çocuğunuzun göğsünde ısıklık sesi veya hırıltı oldu mu? Evet
Hayır
3. **Son 1 yıl içinde** çocuğunuz soğuk algınlığı veya grip geçirirken göğsünde bir ısıklık sesi veya hırıltı ortaya çıktı mı? Evet
Hayır
4. **Son 1 yıl içinde**, soğuk algınlığı veya grip geçirmediği dönemlerde çocuğunuzun göğsünde bir ısıklık sesi veya hırıltı duydunuz mu? Evet
Hayır
5. Çocuğunuz yaşamı boyunca hiç nefes darlığı ile uyandı mı? Evet
Hayır
6. Çocuğunuz yaşamı boyunca hiç göğsünde sıkışma hissi ile uyandı mı? Evet
Hayır
7. **Son 1 yıl içinde** aşağıdakilerden hangisi çocuğunuzun göğsünde ısıklık sesi veya hırıltıya neden oldu veya artırdı?
(Uygun olan bütün şıkları işaretleyiniz)
- Hava durumu
Polenler
Duygusal durumlar
Duman
Toz
Evcil hayvanlar
Yünlü giyecekler
Soğukalgınlığı-grip
Sigara dumanı
Besinler/içecekler
Sabun,sprey veya deterjanlar
Diğerleri (lütfen aşağıya yazınız)
8. **Son 1 yıl içinde** çocuğunuzda egzersiz veya koşup oynama ile nefes darlığı oldu mu? Evet
Hayır

DERİ PRİCK TESTİ KAYIT KAĞIDI

Adı - Soyadı :

Sınıfı :

Kayıt No :

Okulu :

Tarih :

Testi Yapan Kişi :

SAĞ KOL ÖN YÜZÜ

A bandını buraya yapıştır

B bandını buraya yapıştır

A BANDI

B BANDI

Histamin

2. Negatif kontrol

DP

4. DF

Cat

6. Alternaria

Çayır mix

8. Tree mix (S)

SOLUK KOL ÖN YÜZÜ

C bandını buraya yapıştır

D bandını buraya yapıştır

A BANDI

D BANDI

Ot mix

10. Cladosporium

Bird

12. Tree mix(T)

Cockroach

14. Parieteria

Olea