

Erişkin astımlılarda atopik durum ile tüberkülin yanıtı arasındaki ters ilişki

Fusun ŞAHİN¹, Esra ERTAN YAZAR², Gülden PAŞAOĞLU³, Pınar YILDIZ¹

¹ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul,

² Florence Nightingale Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, İstanbul,

³ Acıbadem Hastaneler Grubu, Göğüs Hastalıkları ve Allerji Bölümü, İstanbul.

ÖZET

Erişkin astımlılarda atopik durum ile tüberkülin yanıtı arasındaki ters ilişki

Giriş: Bu çalışmada tüberküloz enfeksiyonu ile atopik ve nonatopik astım arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Seksen altı astımlı hasta çalışmaya alındı. Hastalar atopi varlığına göre iki gruba ayrıldı. Bunlardan allerji öyküsü ile birlikte standart inhalan allerjenlerle yapılan prick testinde en az bir allerjene pozitif olan 71 hasta atopik astım grubu, allerji öyküsü olmayan ve prick testi negatif bulunan 15 hasta nonatopik astım grubu olarak ayrıldı. Her iki hasta grubu için yaş ve cinsiyet bakımından benzer iki farklı kontrol grubu oluşturuldu. Tüberkülin deri testi yapıldı.

Bulgular: Bu çalışmada diğer birçok çalışmadan farklı olarak atopik astımlı grubun yanı sıra nonatopik astımlı bir hasta grubu alındı. Atopik astımlılarda pürifiye protein derivesi değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.001$). Nonatopik astımlılarda ise pürifiye protein derivesi değeri kontrol grubuna göre daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tüm hasta ve kontroller alındığında, pürifiye protein derivesi ortalama değeri ile total IgE düzeyleri arasında negatif korelasyon mevcuttu.

Sonuç: Pürifiye protein derivesi yanıtı atopik astımlılarda belirgin olarak baskılanmış olarak saptanırken nonatopiklerde baskılanma daha hafifti. Mikobakteri enfeksiyonu veya BCG aşılmasının, yaşamın erken yıllarında ortaya çıkan atopik astım gelişim riski üzerinde baskılayıcı etkisi olabileceken, daha ileri yaşlarda ortaya çıkan nonatopik astım gelişimi üzerinde aynı etkiyi göstermemesinin bu sonuca neden olmuş olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Astım, tüberkülin testi, tüberküloz, BCG aşısı, erişkin.

SUMMARY

Inverse relation between atopic status and tuberculin response in adult asthmatics

Fusun ŞAHİN¹, Esra ERTAN YAZAR², Gülden PAŞAOĞLU³, Pınar YILDIZ¹

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Fusun ŞAHİN, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Zeytinburnu, İSTANBUL - TURKEY

e-mail: fusunsahin19700@hotmail.com

¹ Clinic of Chest Diseases, Yedikule Chest Diseases and Chest Surgery Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

² Department of Chest Diseases, Florence Nightingale Hospital, Istanbul, Turkey,

³ Department of Chest Diseases and Allergy, Acibadem Hospitals Group, Istanbul, Turkey.

Introduction: We aimed to examine the relation between tuberculosis infection and both atopic and nonatopic asthma.

Materials and Methods: Eighty six patients with asthma were included. These patients were divided into two groups according to atopic status. Seventy one patients with positive prick tests to at least one aeroallergen together with history of allergy were named as atopic asthma group, and the other 15 patients with negative prick tests, who do not have any history of allergy were named as nonatopic asthma group. Two different control groups similar in terms of age and gender were taken for each group. Tuberculin skin test was done.

Results: As a different from most of the previous studies, we included nonatopic asthmatics besides atopic asthma group. PPD value in atopic asthma group was significantly lower ($p < 0.001$) than the control group. In nonatopic asthmatics, PPD value was also lower than the control group, but it wasn't statistically significant. When we take all patients and controls, negative correlation was seen between mean PPD value and total IgE levels.

Conclusion: PPD reactivity has been detected as remarkably suppressed in atopic asthma group while mildly suppressed in nonatopic asthmatics. The results may be affected by the fact that mycobacterium infection or BCG vaccination may have suppressive effect on atopic asthma development which comes out in early ages, but they don't have the same effect on nonatopic asthma development which comes out in elder ages.

Key Words: Asthma, tuberculin test, tuberculosis, BCG vaccine, adult.

* Bu çalışma, 2009 yılında Avrupa Solunum Derneği (ERS) Kongresi'nde sunulmuştur.

** This research article was presented at European Respiratory Society (ERS) 2009 Congress.

GİRİŞ

Geçtiğimiz dekadlarda gelişmiş ülkelerde allerjik hastalıkların şiddetinde ve prevalansındaki artışın yüksek hayat standartları, yoğun aşılama programları ve azalmış enfeksiyon sıklığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (1,2). Yapılan tüm çalışmalara rağmen, dünyadaki astım prevalansının ülkeler ve bölgeler arasında ciddi farklılık göstermesinin nedeni halen tam olarak açıklanamamıştır. Prevalans çalışmaları ülkemizde, bölgesel farklılıklar olmakla birlikte, astım prevalansının endüstrileşmiş batı ülkelerine göre daha düşük olduğuna işaret etmektedir (3).

T helper (Th) lenfositler astım ve atopi gelişiminde en önemli rolü oynar. Yenidoğan döneminde immün yanıt Th2 yönündedir; nonatopiklerde yaşamın ilk birkaç yılında Th1 yanıtına doğru değişir. Atopik olgularda ise Th2 yanıtı kaybolmaz. Bazı mikroorganizmalar, özellikle *Mycobacterium tuberculosis* gibi intraselüler patojenler Th1 yanıtını indükler ve interferon-gama (IFN- γ) salınımına neden olur (4). IFN- γ da Th2 yanıtını baskılamada ve atopik hastalık gelişimini önlemede büyük öneme sahiptir. Bu nedenle tüberküloz enfeksiyonunun, Th1 yanıtını indükleyerek atopi gelişme riskini azaltabileceği öne sürülmüştür. Tüberkülin deri testi (TDT) yanıtı ile atopi arasında ters ilişkinin gösterilmesi, neden-sonuç ilişkisini ortaya koyamamakla birlikte, bu tezin desteklenmesini sağlayacaktır.

Tüberküloz enfeksiyonunu göstermede pürifiye protein derivesi (PPD) ile yapılan tüberkülin deri testi yaygın kullanılan standart ve basit bir testtir. Çalışmamızda TDT yanıtı ile atopik ve nonatopik astım arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya Ocak 2008-Haziran 2008 tarihleri arasında Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Göğüs Hastalıkları kliniğine başvuran, 86 astımlı hasta alındı. Astım tanısı ulusal ve uluslararası rehberlere uygun olarak tekrarlayan nefes darlığı, hırıltı epizotları öyküsüyle ve pozitif hava yolu reversibilite testiyle kondu (FEV₁'de 400 µg salbutamol inhalasyonu sonrası %12 veya > 200 mL artış olması) (5). Çalışmaya bir yıldan uzun süredir astım semptomları olup klinik takipte olan hastalar alındı. Son bir ay içinde atak geçiren ve/veya sistemik steroid kullanan, spesifik allerjen immünoterapisi uygulanmış olan, kendisinde ya da ailesinde tüberküloz öyküsü olan, çekilen akciğer grafisinde sekel ya da aktif patoloji saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalardan allerjik semptomu (gözde sulanma, kaşınma, yanma, sık sık hapşırma, burun akıntısı veya tıkanıklığı, deride kızarma, kabarma, kaşınma) veya öyküsü olan ve standart inhalan allerjenlerle yapılan prick deri testinde en az bir allerjene pozitif reaksiyon veren 71 hasta atopik

astım grubuna, testi negatif olan ve allerjik semptomu ya da öyküsü olmayan 15 hasta ise nonatopik astım grubuna alındı. Her iki hasta grubu için, yaş ve cinsiyet bakımından benzer iki ayrı kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol gruplarına kendisinde ve ailesinde atopi ve tüberküloz öyküsü olmayan sağlıklı bireyler alındı. Tüm hasta ve kontrollerden ayrıntılı anamnez alındı, fizik muayeneleri yapıldı, direkt akciğer grafileri değerlendirildi. Tüm olguların BCG skarları kontrol edilip kaydedildi.

Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi, testler öncesi yazılı onamları alındı. Çalışma, Helsinki Deklarasyonu, 2008 prensiplerine uyularak yapıldı.

Deri Prick Testi

Tüm astımlı hastalara klinikte aynı hemşire tarafından standart 10 adet inhalan allerjenle deri prick testi yapıldı (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria*, kedi, köpek, kuş tüyü karışımı, yabani ot, çayır ve ağaç poleni karışımları, ALK-Abellö, Hørsholm, Denmark). Pozitif kontrol olarak histamin hidroklorid, negatif kontrol olarak salin gliserol dilüent kullanıldı. On beş dakika sonra aynı kişi tarafından test sonuçları değerlendirilerek ≥ 3 mm ödem varlığında atopi pozitif olarak kabul edildi.

TDT

Test tüm hasta ve kontrol gruplarına klinikte aynı hemşire tarafından yapıldı ve değerlendirildi. Ön kolun ön yüzüne 0.1 mL (5 TÜ) PPD solüsyonu intradermal olarak uygulandı. Endürasyon çapları 48-72 saat sonra ölçülüp kaydedildi. Eritem göz önüne alınmadı.

İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS 10.0 paket programı (SPSS, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapılmıştır. Veriler ortalama $\pm$

standart sapma veya yüzde değer olarak verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda Student t-testi, χ^2 testi kullanılmıştır. Nonparametrik değişkenler için Spearman korelasyonu hesaplanmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında ve $p \leq 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya atopik (n= 71) ve nonatopik (n= 15) astımlı olmak üzere iki hasta grubu ile bu gruplara yaş ve cinsiyet bakımından eş iki ayrı sağlıklı kontrol grubu alındı. Atopik ve nonatopik astım gruplarıyla, sağlıklı kontrollerin genel özellikleri Tablo 1'de verildi.

Atopik astım grubundaki 53 hastanın prick testinde tek solunumsal allerjene karşı pozitiflik saptanırken, 18 hastada birden fazla solunumsal allerjene karşı pozitif reaksiyon saptandı.

Atopik astımlı hastalarda TDT yanıtı 4.23 ± 5.4 mm, kontrol grubunda ise 10.27 ± 7.1 mm idi. Atopik astımlılarda TDT yanıtı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.001$). Nonatopik astımlı hastalarda TDT yanıtı 6.0 ± 6.5 mm, kontrol grubunda ise 9.8 ± 7.7 mm idi. TDT yanıtı nonatopik astımlılarda kontrol grubuna göre daha düşük olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Atopik grupta TDT yanıtı nonatopiklere oranla daha fazla baskılanmış olmakla birlikte farklılık anlamlı düzeyde değildi ($p > 0.05$).

Endürasyon çapına göre TDT yanıtı 10 mm eşik değeri alındığında atopik astımlı grupta ≥ 10 mm olan hasta oranı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (Tablo 2). Nonatopik astımlı kontrol grubu arasında ise anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

Tüm hasta ve kontroller alındığında TDT yanıtı ile total IgE arasında negatif korelasyon mevcuttu ($r = -0.281$, $p = 0.004$) (Şekil 1). BCG skarları incelendiğinde hasta ve kontrol grupları arasında fark saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 1. Grupların genel özellikleri.

	Atopik astım (n= 71)	Atopik astım kontrol grubu (n= 26)	p	Nonatopik astım (n= 15)	Nonatopik astım kontrol grubu (n= 16)	p
Erkek/kadın	17/54	8/18	0.60	4/11	4/12	0.27
Yaş	31.0 ± 10.7	31.4 ± 6.5	0.63	49.2 ± 5.557	50.38 ± 7.839	0.74
FEV ₁ (bazal) L	2.3 ± 0.6	2.9 ± 0.8	0.003	1.69 ± 0.44	2.5 ± 0.9	0.004
FEV ₁ (bazal) %	69.6 ± 12.1	90.7 ± 13.5	< 0.005	66.53 ± 12.1	91.94 ± 12.6	< 0.005
TDT yanıtı	4.23 ± 5.44	10.27 ± 7.1	< 0.005	6.0 ± 6.5	9.81 ± 7.7	0.19
Kan eozinofil sayısı (%)	4.3 ± 3.4	4.3 ± 1.6	0.63	1.78 ± 1.41	2.91 ± 2.09	0.056
Total IgE (IU/mL)	364 ± 375	53 ± 26	< 0.005	41 ± 23	47 ± 30	0.73

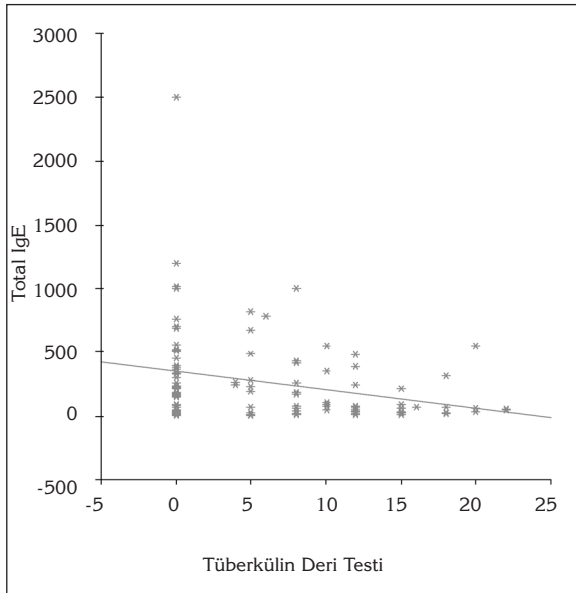
TDT: Tüberkülin deri testi.

Tablo 2. Atopik astım ve kontrol grubunun tüberkülin deri testi yanıtının karşılaştırılması.

Endüasyon çapı (mm)	Atopik astım (n= 71)	Atopik astım kontrol grubu (n= 26)	p
< 10	58 (%81.7)	9 (%34.6)	< 0.001
≥ 10	13 (%18.3)	17 (%65.4)	< 0.001

Tablo 3. Nonatopik astım ve kontrol grubunun tüberkülin deri testi yanıtının karşılaştırılması.

Endüasyon çapı (mm)	Nonatopik astım (n= 15)	Nonatopik astım kontrol grubu (n= 16)	p
< 10	10 (%66.7)	6 (%37.5)	> 0.05
≥ 10	5 (%33.3)	10 (%62.5)	> 0.05

**Şekil 1. Tüberkülin deri testi yanıtı ile total IgE arasında negatif korelasyon ($r = -0.281$, $p = 0.004$).**

TARTIŞMA

Bu çalışma atopik astımlılarda yaş ve cinsiyet eş değer olan sağlıklı gruba göre TDT yanıtının anlamlı olarak düşük olduğunu, bir başka deyişle tüberkülin yanıtı ile

atopik astım arasında ters bir ilişki olduğunu gösterdi. Diğer yandan, nonatopik astımlılarda da TDT yanıtı kontrollere göre düşük olmakla birlikte, farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tüm hasta ve kontroller birlikte değerlendirildiğinde, TDT ortalama değeri ile total IgE düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu görüldü.

Gelişmiş ülkelerde allerjik hastalıkların şiddetinde ve prevalansındaki artışın yüksek hayat standartları, yoğun aşılama programları ve azalmış infeksiyon sıklığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (1,2). Bu hipotezden yola çıkılarak, günümüze kadar infeksiyonlarla özellikle de tüberküloz infeksiyonuyla atopi arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. İlk olarak 1997 yılında, Shirakawa ve arkadaşlarının Japonya'da çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada, TDT pozitif çocuklarda negatif olanlara göre atopi prevalansı daha düşük saptanmıştır. Ayrıca TDT pozitif çocuklarda IgE ve Th2 kökenli sitokinlerin (IL-4, IL-10 ve IL-13) düzeyleri daha düşük, Th1 kökenli IFN- γ düzeyi ise daha yüksek bulunmuştur (6). Bu çalışmayı takiben yapılan deneysel çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (7,8). Erb ve arkadaşları fare modelinde intranazal *Mycobacterium bovis*-BCG infeksiyonunun ovalbumin (OVA) ile indüklenmiş hava yolu eozinofilisini infekte olmayan kontrollere göre azalttığını ve bu azalmanın T hücrele-

Tablo 4. Astım ve kontrol grubunda BCG skar varlığı.

	BCG skarı var	BCG skarı yok	İstatistik
Atopik astım (n= 71)	29	42	p> 0.05
Atopik astım kontrol grubu (n= 26)	9	17	
Nonatopik astım (n= 15)	0	15	p> 0.05
Nonatopik astım kontrol grubu (n= 16)	2	14	

rinde interleükün (IL)-5 üretimindeki azalmayla korele olduğunu göstermişlerdir. Çalışmanın sonucunda BCG enfeksiyonuna karşı yanıt olarak Th1 hücrelerinden üretilen IFN- γ 'nın akciğerdeki lokal inflamatuvar Th2 yanıtını baskıladığını, insanlarda da mikobakteri enfeksiyonunun allerjik hastalıkların gelişimini önlemede potansiyel olabileceğini vurgulamışlardır (7). Bir başka deneysel çalışmada ise önceden *Mycobacterium bovis*-BCG ile infekte farelerde infekte olmayanlara göre antijen-spesifik IgE üretiminin ve pulmoner eozinofilin baskılandığı, Th1 kökenli IL-12 ve IFN- γ üretimi artarken, Th2 kökenli IL-5 üretiminin azaldığı gösterilmiştir (8). Çalışmamız bu deneysel çalışmaların sonuçlarını klinik olarak destekler niteliktedir. Atopik astımlı olguların TDT yanıtını, hem kontrol grubuna hem de nonatopik astımlılara göre baskılanmış olarak saptadık.

Özellikle BCG aşısı ile atopi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar da mevcuttur. BCG aşılmasının artmış hava yolu reaktivitesi ve allerjik hastalık gelişimini baskıladığı deneysel olarak gösterilmiştir (9). Yine BCG aşısını takiben atopik çocuklarda IFN-mRNA ekspresyonunun arttığı ve Th1 baskın yanıtın elde edildiği gösterilmiştir (10). Shirakawa ve arkadaşları, klinik olarak BCG aşısının atopi gelişiminde koruyucu etkisinin olabileceğini savunurken sonrasında yapılan birçok çalışmada ise BCG aşısı ile atopi gelişimi arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (11-16). Almanya'da yapılan bir çalışmada Grüber ve arkadaşları, erken infant dönemde yapılan BCG aşılmasının atopi riskini azaltmadığı sonucuna varmışlardır. Japonya'da ve Avrupa'da yapılan araştırmalar arasındaki çelişkili sonuçların olası nedenlerini başlıca üç faktörle açıklamaya çalışmışlardır. Bunlar, Japonya'da ve Avrupa'da uygulanan BCG aşı ve dozlarındaki farklılıklar, Japon ve Avrupalı çocuklar arasında BCG immünizasyonuna duyarlılıkta genetik ve çevresel farklılıklar, kıtalar arasında çevresel mikobakteri enfeksiyonları açısından var olan farklılıklar olarak öne sürülmüştür (12).

Amerika, Kanada, Yeni Zelanda ve Avrupa ülkelerinin dahil olduğu 85 merkezde yürütülen bir epidemiyolojik çalışmada, yaşları 13-14 olan 235.477 çocukta tüberküloz kayıt oranlarıyla astım ve rinokonjunktivit semptomları arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu araştırmaya göre tüberküloz kayıtlarında her 100.000'de 25'lik artış, wheeze prevalansında %4.7'lik mutlak azalmayla ilişkilidir (17). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da tüberküloz enfeksiyonunun aktif döneminde halen mevcut allerjik hastalık sıklığı, inaktif olgulara göre daha düşük bulunmuştur (18). Bu klinik çalışmaların sonuçları, tüberküloz enfeksiyonunun allerjik hastalık gelişimini önleyebileceği hipotezini destek-

lemektedir. Epidemiyolojik araştırmaların sonuçlarına göre ülkemizdeki astım prevalansının düşük olmasının bir nedeni de tüberküloz enfeksiyonu yaygınlığının ve erken yaşta tüberküloz basili ile karşılaşma oranının fazla olmasına bağlı olabilir.

Ülkemizde de tüberküloz enfeksiyonu ile atopi arasındaki ilişkiyi inceleyen birkaç klinik çalışma mevcuttur. Erişkin astımlı 31 olguda yapılan çalışmada bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak tüberküloz basiline maruziyetin atopi gelişimini azalttığı sonucuna varılmıştır (19). Buna karşın çocuklarda yapılan çalışmalarda ise TDT yanıtı ile atopi arasında ilişki saptanmamıştır (20-22). Aynı ülkede yapılan bu çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesinde yaş en önemli faktör gibi görünmektedir. Bu da ülkemiz gibi tüberküloz prevalansının halen yüksek olduğu ülkelerde yaşla birlikte artan çevresel mikobakteri maruziyetinin, TDT yanıtında ve atopi ile arasındaki ilişkiyi açıklamada BCG aşısı kadar önemli olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda astımın atopiden bağımsız bir faktör olup olmadığını değerlendirebilmek için, atopik ve nonatopik astım olmak üzere iki ayrı hasta grubu alındı. Çin'de yapılan çalışmada da astım-rinitli hasta grupları atopik ve nonatopik olarak iki gruba ayrılmış, tüberkülin yanıtı, BCG skar varlığı ile gerek astım-rinit gerekse atopi varlığı arasında ilişki saptanmamıştır (13). Çalışmamızda Çin'de yapılan çalışmaya benzer şekilde atopik ve nonatopik astımlılarda TDT yanıtı açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Diğer yandan, bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında atopik gruptaki TDT baskılanması anlamlı düzeyde idi.

Sonuç olarak, tüberküloz ve atopi arasındaki ilişkiyi inceleyen deneysel çalışmalarda tüberküloz enfeksiyonunun ve BCG aşısının atopiye karşı koruyucu olabileceği konusunda olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bu ve diğer bazı klinik çalışmalar bu sonucu destekler nitelikteyken bazı klinik çalışmalarda tüberküloz enfeksiyonu veya BCG aşısı ile atopi arasında ilişki saptanmamıştır. Bu nedenle klinik ve laboratuvar incelemelerin bir arada sürdürüldüğü daha fazla sayıda nonatopik astımlı hastanın dahil edildiği yeni çalışmaların tüberküloz enfeksiyonu ve BCG aşısı ile atopi ve astım arasındaki ilişkiyi anlamada yardımcı olabileceği düşüncesindeyiz.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bildirilmemiştir.

KAYNAKLAR

- Bruce IN, Harland RW, McBride NA, MacMahon J. Trends in the prevalence of asthma and dyspnoea in first year university students, 1972-1989. *Q J Med* 1993; 86: 425-30.
- Doll R. Health and the environment in the 1990s. *Am J Public Health* 1992; 82: 933-41.
- Oneş U, Sapan N, Somer A, Dişçi R, Salman N, Güler N, et al. Prevalence of childhood asthma in Istanbul, Turkey. *Allergy* 1997; 52: 570-5.
- Yabuhara A, Macaubas C, Prescott SL, Venaille TJ, Holt BJ, Habre W, et al. TH2-polarized immunological memory to inhaled allergens in atopics is established during infancy and early childhood. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1261-9.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), 2006. Available from www.ginasthma.org Date last updated. 2006
- Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275: 77-82.
- Erb KJ, Holloway JW, Sobeck A, Moll H, Le Gros G. Infection of mice with *Mycobacterium bovis*-Bacillus Calmette-Guérin (BCG) suppresses allergen-induced airway eosinophilia. *J Exp Med* 1998; 187: 561-9.
- Yang X, Wang S, Fan Y, Zhu L. Systemic mycobacterial infection inhibits antigen-specific immunoglobulin E production, bronchial mucus production and eosinophilic inflammation induced by allergen. *Immunology* 1999; 98: 329-37.
- Herz U, Gerhold K, Grüber C, Braun A, Wahn U, Renz H, et al. BCG infection suppresses allergic sensitization and development of increased airway reactivity in an animal model. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 867-74.
- Ozer A, Tükenmez F, Biricik A, Barlan IB, Cirakoglu B, Başaran MM. Effect of BCG vaccination on cytokine mRNA expression in atopic children with asthma. *Immunol Lett* 2003; 86: 29-35.
- Jang AS, Son MH. The association of airway hyperresponsiveness and tuberculin responses. *Allergy* 2002; 57: 341-5.
- Grüber C, Kulig M, Bergmann R, Guggenmoos-Holzmann I, Wahn U; MAS-90 Study Group. Delayed hypersensitivity to tuberculin, total immunoglobulin E, specific sensitization, and atopic manifestation in longitudinally followed early Bacille Calmette-Guérin-vaccinated and nonvaccinated children. *Pediatrics* 2001; 107: E36.
- Li J, Zhou Z, An J, Zhang C, Sun B, Zhong N. Absence of relationships between tuberculin responses and development of adult asthma with rhinitis and atopy. *Chest* 2008; 133: 100-6.
- von Hertzen LC, Haahtela T. Could the risk of asthma and atopy be reduced by a vaccine that induces a strong T-helper type 1 response? *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 22: 139-42.
- Alyasin S, Katibeh P, Asadi S. The Relationship between tuberculin response, BCG vaccine scar and asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2009; 8: 205-10.
- Balicer RD, Grotto I, Mimouni M, Mimouni D. Is childhood vaccination associated with asthma? A meta-analysis of observational studies. *Pediatrics* 2007; 120: e1269-77.
- von Mutius E, Pearce N, Beasley R, Cheng S, von Ehrenstein O, Björkstén B, et al. International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema. *Thorax* 2000; 55: 449-53.
- Mungan D, Sin BA, Celik G, Gürkan OÜ, Acican T, Misirligil Z. Atopic status of an adult population with active and inactive tuberculosis. *Allergy Asthma Proc* 2001; 22: 87-91.
- Keskin SB, Demir A, Tasdogan N, Kose T, Çelikten E. The relation between exposure to tuberculosis and atopy. *Akciğer Arşivi* 2004; 5: 125-9.
- Yılmaz M, Bingöl G, Altıntaş D, Kendirli SG. Correlation between atopic diseases and tuberculin responses. *Allergy* 2000; 55: 664-7.
- Nuhoglu Y, Nuhoglu C, Ozcay S. The association between delayed type hypersensitivity reaction to *Mycobacterium tuberculosis* and atopy in asthmatic children. *Allergol Immunopathol* 2003; 31: 14-7.
- Eifan AO, Akkoc T, Ozdemir C, Bahceciler NN, Barlan IB. No association between tuberculin skin test and atopy in a bacillus Calmette-Guérin vaccinated birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 545-50.