

Alerjik Hastalıklar ve Parazitöz

Fadile YILDIZ ZEYREK¹, C. Dost ZEYREK²

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Parazitoloji Anabilim Dalı, ²Pediyatrik Alerji ve Solunum Hastalıkları Bilim Dalı, Bornova, İzmir

ÖZET: Son yıllarda gelişmiş batı ülkelerinden yapılan çalışmalar atopik hastalıkların insidans ve prevalansında önemli bir artış olduğunu göstermektedir. Epidemiyolojik çalışmalar alerjik hastalıklar ile paraziter enfeksiyonlar arasında ters ilişki olduğunu göstermekte ve bu bulgu paraziter enfeksiyonların alerjik hastalıkların gelişimini önlediğine işaret etmektedir. Helmintik parazitler alerjik inflamasyonu modüle edebilir ve bu mekanizmalar aeroallerjenlere yanıtı etkileyebilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar helmintlerin regülatuar T hücreler aracılığı ile konağın immün yanıtını suprese ettiğini göstermektedir. Paraziter hastalıkların immün modülasyon üzerine olan etkileri konusundaki yeni bilgilerin atopik hastalıkların tedavisinde yeni ufuklar açacağı düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Alerjik hastalıklar, paraziter enfeksiyon, hijyen hipotezi, korunma, tedavi

Allergic Diseases and Parasitosis

SUMMARY: During recent decades, studies from Western countries suggest that there has been a significant increase in the incidence and prevalence of atopic diseases. Epidemiological studies have shown an inverse relationship between geohelminth infection and allergy leading to the suggestion that geohelminths protect against allergy. Geohelminth parasites modulate allergic inflammation directed against parasite antigens and the same mechanisms may affect responses to inhalant aeroallergens. Recently, it has been demonstrated that helminths induce suppressed host immune responses by the priming for regulatory T cells. New treatments being considered for the treatment of asthma include live infections with hookworms. Insights provided by how geohelminths modulate inflammatory responses may allow the development of new treatments that mimic these effects.

Key Words: Allergic diseases, parasitic infection, hygiene hypothesis, protection, treatment

GİRİŞ

Alerjik hastalıklar son 20–30 yılda özellikle gelişmiş ülkelerde önemli bir artış göstererek bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir (47). Gelişmekte olan ülkeler endüstriyel ülkelerle karşılaştırıldığında alerjik hastalıklardan belirgin oranda düşük prevalansa sahiptir. Hatta aynı ülke içinde kentsel bölgelerde alerjik hastalıkların prevalansı kırsal bölgelere göre belirgin derecede yüksek saptanmıştır (53, 59). Gelişmiş ülkelerdeki bu belirgin artışın sadece genetik etkenler ve tanı olanaklarının artışı ile açıklanmasının mümkün olmadığı ve çevresel etkenlerin, özellikle aile yapısının küçülmesi, enfeksiyonların ve paraziter hastalıkların azalması, kişisel hijyenin iyileşmesi gibi batılılaşmış yaşam biçiminin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (54).

Hijyen hipotezi olarak adlandırılan bu görüş ilk defa 1989 yılında David Strachan (43) tarafından ileri sürülmüş ve bu

hipotez daha sonra yapılan çeşitli çalışmalarla da doğrulanmıştır (20, 44, 56). Hijyen hipotezinin immünolojik temelini Tip1 (Th1) ve Tip2 (Th2) T helper hücreler arasındaki denge oluşturmaktadır (32). Gebelik süresince, doğumda ve yaşamın ilk aylarında Th2 yanıtı baskındır (23). Yaşamın erken dönemindeki olaylar, çevresel faktörler, özellikle sistemik enfeksiyonlara neden olan patojenlere sınırlı maruz kalınması, yetersiz Th1 stimülasyonuna ve bunun sonucunda Th2 yanıtının baskın olmasıyla genetik yatkınlığı olan çocuklarda alerjik hastalıklara neden olur (5, 55) (Şekil 1). Matricardi ve arkadaşları T.gondii, H.pylori ve Hepatit A gibi oral fekal yol ile bulaşan enfeksiyonların atopi riskini %60 dan fazla azalttığını bildirmişlerdir (33). Bu yaklaşımlar araştırmacıların aklına “Parazitöz alerjik hastalıkları önüyor mu?” sorusunu getirmiştir.

Hijyen Teorisi ve Helmint Enfeksiyonları

Alerjik hastalıkların gelişimini açıklamakta bugün için en geçerli teori olan hijyen hipotezi içinde helmint enfeksiyonları önemli bir role sahiptir. Geçmişte gelişmiş ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olan helmintik enfeksiyonlar bugün gelişmekte olan ülkelerde hala yaygın olarak görülmektedir.

Geliş tarihi/Submission date: 07 Şubat 2006/07 February 2006

Düzeltilme tarihi/Revision date: -

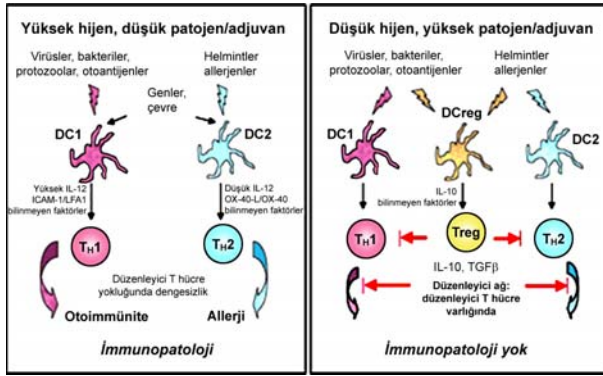
Kabul tarihi/Accepted date: 08 Mayıs 2006/08 May 2006

Yazışma /Corresponding Author: Fadile Yıldız Zeyrek

Tel: (+90) (232) 390 47 20 Fax: (+90) (232) 388 13 47

E-mail: fadilezeyrek@hotmail.com

Gelişmiş ülkelerde diğer enfeksiyonlarla birlikte parazitler enfeksiyonlar azalırken alerjik hastalıkların artması nedeniyle parazitler ve alerjik hastalıklar arasındaki birliktelik ile ilgili çalışmalar giderek artmaktadır. Lynch ve arkadaşları (28, 29) tarafından yapılan ilk çalışmalarda intestinal helmintlerle (*ascaris*, *trichuris*, *kancalıkurt*) olan kronik enfeksiyonun alerjik reaktiviteden koruduğu gösterilmiştir. Bu sonuç Etopya (42), Gambia (34) ve Ekvator'da (11) yapılan çalışmalarda da doğrulanmıştır. Gabon ve Brezilya'da schistosomiasis ve filariasis gibi diğer helmintlerle yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır (4, 51). Ayrıca Gabon da yapılan bir çalışmada malaria ile enfekte çocukları 5 yıl boyunca takip edilmiş ve sonuçta atopi ile malaria arasında negatif ilişki bulunduğu bildirilmiştir (25). Ülkemizde de sosyoekonomik olarak az gelişmiş illerimizden Şanlıurfa'da gelişmiş batı bölgelerine göre astım ve alerjik hastalıkların prevalansı anlamlı derecede düşük bulunurken yüksek oranda parazit pozitifliği bildirilmiştir (60, 61). Bu epidemiyolojik veriler de hijyen hipotezini doğrulamaktadır.



Şekil 1. Patojenlerin immün sistemi modülasyonu (58).

Helmint enfeksiyonlarının yoğunluğu ve kronikliği alerjik hastalıklara karşı koruyucu veya predispozan bir faktör olmasında önemli bir etkidir. Güney Amerika'da helmintlerle ağır derecede enfekte çocuklarda ev tozu akarlarına karşı deri reaktivitesi, enfekte olmayan çocuklara göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır (19). Venezuela'da yapılan başka bir çalışmada hafif helmint enfeksiyonlu kişilerin yüksek deri reaktivitesi ve alerjen spesifik IgE cevaplarının yüksek olduğunu, oysa şiddetli enfeksiyonluların atopik deri reaktivitesi göstermedikleri bildirilmiştir (29). Venezuela'lı ve Gabon'lu çocuklarda oldukça ilginç olarak antihelmintik tedavi sonucunda ev tozu akarlarına karşı atopik reaktivitenin arttığı bildirilmiştir (28, 50). Klinik alerjik semptomlar hafif helmint enfeksiyonu olanlarda, helmint enfeksiyonunun tedavisinden sonra azalırken (28) ağır helmint enfeksiyonu olanlarda artmıştır (30). Bu bulgular alerjiden korunma ve helmintlere maruziyet arasında direk bir ilişki bulunduğunu ve şiddetli helmint enfeksiyonlarının alerjik hastalıklardan koruduğu görüşünü güçlendirmektedir. Hafif ve sporadik helmint enfeksiyonları Th2 yanıtını, ağır ve kronik enfeksiyonlarda görülen inhibitör etki yerine muhtemelen artırıcı rol oynamaktadırlar (58). Bu gözlemler gelişmiş ülkelerde azalmış helmint enfeksiyonlarının alerjik hastalıkların prevalansını neden arttırdığını açıklayabilir.

Helmint ve alerjik hastalıklar arasındaki epidemiyolojik çalışmalarla gösterilen bu ilişkinin patogenezinin anlaşılmasında son yıllarda helmint ve alerjik hastalıkların immünolojisi ile ilgili yapılan çalışmalar çok önemli rol oynamıştır.

Helmint ve alerjik hastalıklar arasındaki epidemiyolojik çalışmalarla gösterilen bu ilişkinin patogenezinin anlaşılmasında son yıllarda helmint ve alerjik hastalıkların immünolojisi ile ilgili yapılan çalışmalar çok önemli rol oynamıştır.

Alerjinin İmmünolojisi

Doğal immünite ile bir çevresel alerjenin etkileşmesi sonucunda alerjen antijen sunan hücreler tarafından alınır ve T hücresine sunulur. T hücresi tarafından Th2 tip yanıtı oluşturan IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinler üretilir. Bu sitokinler IgE üretimi, mast hücre ve eozinofillerin sayısını artırarak solunum sistemindeki inflamasyonun oluşumunu sağlarlar (6). Alerjik hastalıkların prevalansının, Th1 yanıtını uyaran enfeksiyonlara maruziyetin azalması ile Th2 yanıtının baskın hale gelmesi sonucunda arttığı düşünülmektedir (10). Son yıllarda alerjik hastalıkların patogenezinde regülatuar hücrelerin (Treg) temel rolü oynadığı ileri sürülmektedir (1). Hem hayvan deneyleri (57 hem de insanlarda yapılan çalışmalar (27) Treg tip hücrelerin inflamasyonun kontrolünde önemli rol oynadığına işaret etmektedir. Ayrıca bu regülatuar fonksiyonun alerjen immünoterapisi ile alerjik rinit ve astımın tedavisinde önemli bir rol oynadığı ve immünoterapi sırasında alerjinin tekrar eden dozlarda verilmesi ile IL-10 üreten Treg hücrelerin artışının alerjik hastalıkların kliniğinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir (46).

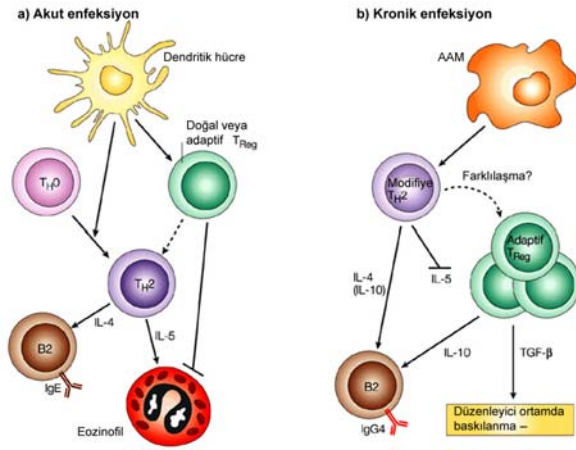
Helmint Enfeksiyonlarının İmmünolojisi

Helmintler kronik enfeksiyona yol açan multisellüler, uzun yaşayan parazitlerdir. Helmint enfeksiyonları kuvvetli Th2 tip yanıt ve bunun sonucunda IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinlerin yüksek değerleri, IgE düzeyinde yükselme ve eozinofili ile birliktedir (31, 36). Genellikle bu yanıt enfeksiyöz ajanın konağa girdiği ilk 24 saat içinde ortaya çıkmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda helmint enfeksiyonlarının arasıra ve geçici karakterde olduğu bölgelerde, bu enfeksiyonların alerjik reaksiyonları artırdığı ve atopik hastalıklar için risk faktörü gibi etki ettiği görülmüştür (9, 29). Fakat çok iyi bilinmemekle birlikte helmint enfeksiyonlarının kronik fazı ise T hücre yanıtında azalma ile birliktedir (35). Bu azalmanın helmintle enfekte bireylerde görülen IL-10 ve transforming growth factor-beta (TGF-β) düzeylerindeki yükselme ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (18, 51). Bu iki sitokin son yıllarda keşfedilen T hücrelerinin bir alt tipi olan regülatuar T hücreleri tarafından üretildiği anlaşılmıştır. Oncocerciasis ile enfekte hastalarda Treg hücreler izole edilmiş ve bu hastalarda IL-10 ve TGF-β düzeylerinde yükseklik ile birlikte diğer T hücre tiplerinin proliferasyonunun inhibe olduğu gösterilmiştir (13). Ancak helmint enfeksiyonlarının

kronik faza sırasında oluşan immün supresyon Th2 ilişkili alerjik reaksiyonları önleyebilir mi? Bu soruya yanıt bulmak amacı ile yakın zamanlarda yapılan birkaç çalışma bildirilmiştir. Bashir ve arkadaşları (7) yer fıstığına alerjik yanıt olarak üretilen spIgE ve IL-13 düzeylerinin farelerin *Heligmosomoides polygyrus* ile enfekte edilmesinden sonra azaldığını göstermişlerdir. Başka bir çalışmada da deneysel olarak alerji oluşturulan hayvanlara *Ascaris suum* ekstraktlarının verilmesi ile akciğer inflamasyonu ve havayolu aşırı duyarlılığında benzer bir inhibisyon olduğu bildirilmiştir (26).

Parazitler Alerjik Hastalıkları Nasıl Önlüyor ?

Yapılan bir çok çalışmada helmintlerin doğal ve adaptif immün hücrelerin farklı tiplerini etkileyerek immün yanıtlar üzerinde etkili olduğu açık bir şekilde gösterilmiştir. Son yıllarda elde edilen bilgiler ışığında birkaç hipotez ileri sürülmektedir (Şekil 2).



Şekil 2. Akut ve kronik helmint enfeksiyonu sırasında gelişen immün yanıt (31). AAM: Alternatif aktive edilmiş makrofaj; TGF-β: Transforming growth factor

Th2 Hücre İnflamasyonu: Helmintlerden tanımlanmış bazı moleküllerin kuvvetli Th2 yanıtını geliştirmesi için dendritik hücreleri modüle ettiği bilinmektedir (16). Helmintlerin birçoğu kas, akciğer ve epitel gibi dokulara göç ettiğinden, burada paraziter enfeksiyona karşı Th2 ilişkili koruyucu mekanizma gelişmektedir (24). Aşırı bir genelleme ile Th2 hücre yanıtının helmint enfeksiyonlarına karşı koruyucu olduğuna inanılmaktadır. *S. mansoni* ile enfeksiyondan 8 hafta sonra normal farelerde kronik faza girilirken, IL-4 eksikliği olan farelerin parazite karşı oluşan inflamatuvar yanıt nedeniyle öldüğü gösterilmiştir (8). Otopside her iki grup farede de benzer sayıda parazit saptanmış fakat IL-4 eksikliği olan farelerin ölümüne yol açtığı düşünülen kontrolsüz aşırı bir TNF üretimine sahip olduğu saptanmıştır. Th2 yanıtı konağı, Th1 hücrelerinin yol açtığı aşırı inflamasyonun potansiyel patolojik etkilerinden korumaktadır.

Modifiye Th2 hücre yanıtı ve IgG4: Treg hücrelerin uzamış aktivitesi ve indüksiyonuna ilave olarak helmint enfekte kişilerde görülen genel immün supresyonu açıklamak için birkaç hipotez ileri sürülmektedir. Modifiye Th2 yanıtı olarak adlandırılan bu fenotipe sahip bireylerde alerjinin yüksek düzeylerine rağmen alerjik hastalık gelişmez (38). Modifiye Th2 yanıtının ana özelliği IL-10, IL-4 bağımlı IgG4 antikor yapımını artırırken IgE antikor yanıtını azaltır (21). İmmünoterapi ile ilgili çalışmalarda IL-10 üreten T hücrelerine ilave olarak IgG4 antikorlarının düzeylerindeki artış ve bu antikorların koruyucu rolü gösterilmiştir (48). Helmint enfeksiyonları ile ilgili yapılan birçok çalışmada modifiye Th2 hücre yanıtının olduğu gösterilmiştir. Hem alerji hem de helmint enfeksiyonlarında yüksek antijen yükü modifiye Th2 yanıtı ile birliktedir. Th2 tip yanıtın modifikasyonu antijene IL-5 yanıtını azaltır ve Th2 ilişkili inflamasyonda eozinofillerin toplanmasını azaltır (12, 41).

Regulatuvar T hücreler: İnsanlardaki alerjinin regülasyonu ile ilgili çalışmalar regulatuvar CD4+T hücrelerinin önemli bir role sahip olduğuna işaret etmektedir ve bu hücrelerin birkaç alt grubu tanımlanmıştır. IL-10 ve TGF-β sitokin bağımlı immüno-supresör yanıtın ana elemanlarıdır. T reg hücrelerin Th2 yanıtını suprese ettiği ve başarılı alerjen immünoterapisini takiben bu hücre popülasyonunun arttığı gösterilmiştir (2, 22). Treg hücreler alerjinin helmintlerle ilişkili supresyonunda temel rol oynayan mekanizma olabilirler. Şistosomiyazis enfekte kişilerde atopi ve astımın önlenmesinde IL-10'un artışının önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir (3, 51). Potent bir immüno-regulatuvar sitokin olan IL-10 dokuya immün hücrelerin geçişini, eozinofillerin aktivasyonunu, dendritik hücreler ve makrofaj fonksiyonunun inhibisyonu ile önemli bir anti-alerjik etkiye sahiptir.

Parazit immünmodülatörler: Helmintler önemli miktarda proteinler ve glikoproteinleri konak içine sekrete ederler. Bunların birçoğu antiparazit immünoiteyi modüle etme kapasitesine sahiptir (14). Helmintler antiparazit yanıtın regülasyonunda önemli olan TGF-β gibi sitokin homologları sekrete edebilir ve makrofajlardan IL-10 yanıtını sağlayan proteaz inhibitörlerini üretebilir. Şistosomların lyso-PS gibi lipid benzeri molekülleri naif T hücrelerinden Treg fenotipi uyarmak için dendritik hücrelerle etkileşebilmektedir (52).

Atopi-Parazit İlişkisinin İmmünogenetiği

Ayrıca paraziter hastalıklarla atopi gelişimi arasındaki ilişkide genetik bir ilişkinin olduğu da çeşitli çalışmalarla ileri sürülmüştür. *Ascaris*, malarya ve şistosomiyazis'e duyarlılık ve rezistansla birlikte olan loküsler, astım ve/veya atopi gelişimi için risk yaratan immün yanıtın gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (49). *Ascaris* enfeksiyonlarının yoğunluğu ve STAT 6 (signal transducer and trans-activating factor) üretimini kodlayan genler arasında birliktelik gösterilmiştir (37). İntestinal nematod enfeksiyonlarına karşı immünoiteye etkili olan Th2 tip hücrelerin gelişiminde önemli bir role sahip olan STAT 6 gen

polimorfizmi ile astım arasında ilişki saptanmıştır (17). Astım ve ascaris arasında benzer bir birliktelik beta2-adrenoreseptör genindeki polimorfizm içinde görülmüştür (39, 40).

Tedavi

Paraziter hastalıkların atopik hastalıkların gelişiminde rol oynayan immünopatogenezdeki etkileri onların atopik hastalıkların gelişimini önlemede ve tedavisinde yeni yaklaşımlara yol açabileceğine işaret etmektedir. Parazitlerin immün patolojilerde klinik kullanımı ile ilgili en fazla ilerleme inflamatuvar barsak hastalıklarında olmuş ve yapılan çalışmada klinik olarak yararlı etkileri gösterilmiştir (45). Respiratuvar alerji hastalarında parazit enfeksiyonlarının yararı ile ilgili deneysel çalışmalar vardır (15). Paraziter hastalıkların alerjik inflamasyon üzerindeki etkileri konusunda bilgiler arttıkça tedavi konusunda daha önemli gelişmeler olabilir. Alerjik yanıtta etkili spesifik efektör hücreleri hedef alan sentetik analoglar geliştirilebilir. Örneğin akciğerde IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinleri üreten hücreler uyarılabilir. Konakçı-parazit etkileşiminin genetik ve immunolojik yapısının anlaşılması, immunomodülör etkili parazit moleküllerinin saptanması alerjik hastalıkların tedavisinde yeni ufuklar açabilecektir. Belki de yeni dostluklar doğacaktır. Kim bilir ?

KAYNAKLAR

1. Akdis M, Blaser K, Akdis CA, 2005. T regulatory cells in allergy: Novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 116:961-968.
2. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Cramer R, Thunberg S, Deniz G, Valenta R, Fiebig H, Kegel C, Disch R, Schmidt-Weber CB, Blaser K, Akdis CA, 2004. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med*, 199:1567-1575.
3. Araujo MI, Hoppe B, Medeiros M, Alcantara L, Almeida MC, Schriefer A, Oliveira RR, Kruschewsky R, Figueiredo JP, Cruz AA, Carvalho EM, 2004. Impaired T helper 2 response to aeroallergen in helminth-infected patients with asthma. *J Infect Dis*, 190: 1797-1803.
4. Araujo MI, Lopes AA, Medeiros M, 2000. Inverse association between skin response to aeroallergens and Schistosoma mansoni infection. *Int Arch Allergy Immunol.*, 123: 145-148.
5. Arshad SH, 1997. Development of allergic disease in children. *Clin Exp Allergy.*, 27:1231-3.
6. Barnes P, 1998. Pathophysiology of allergic inflammation. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Buse WW eds. *Allergy*, Volume II. 5th edition. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc. 356-365.
7. Bashir ME, Andersen P, Fuss IJ, 2002. An enteric helminth infection protects against an allergic response to dietary antigen. *J Immunol.*, 169:3284-3292.
8. Brunet LR, Finkelman FD, Cheever AW, Kopf MA, Pearce EJ, 1997. IL-4 protects against TNF- α mediated cachexia and death during acute schistosomiasis. *J Immunol.*, 159:777-785.
9. Buijs J, Borsboom G, van Gemund IJ, 1994. Toxocara seroprevalence in 5 year old elementary schoolchildren: relation with allergic asthma. *Am J Epidemiol.*, 140:839-847
10. Cookson WO, Moffatt MF, 1997. Asthma: An epidemic in the absence of infection? *Science*; 275:41-42
11. Cooper PJ, Chico ME, Rodrigues LC, Ordonez M, Strachan D, Griffin GE, Nutman TB, 2003. Reduced risk of atopy among school-age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics. *J Allergy Clin Immunol*, 111: 995-1000.
12. Cooper PJ, 2001. Early human infection with Onchocerca volvulus is associated with an enhanced parasite-specific cellular immune response. *J Infect Dis*, 183:1662-1668.
13. Doetze A, Erttmann KD, Gallin MY, Fleischer B, Hoerauf A. 1997. Production of both IFN-gamma and IL-5 by Onchocerca volvulus S1 antigen-specific CD4+ T cells from putatively immune individuals. *Int Immunol*, 9:721-729.
14. Falcone FH, Loukas A, Quinnell RJ, Pritchard DI, 2004. The innate allergenicity of helminth parasites. *Clin Rev Allergy Immunol*, 26: 61-72.
15. Falcone FH., Pritchard DI. 2005. Parasite role reversal: Worms on trial. *Trends in Parasitology*, 21:157-160.
16. Faveuw C, Mallevaey T, Paschinger K, 2003. Schistosome N-glycans containing core alpha 3-fucose and core beta 2-xylose epitopes are strong inducers of Th2 responses in mice. *Eur J Immunol*, 33:1271-1281.
17. Gao PS, Mao XQ, Roberts MH, Arinobu Y, Akaiwa M, Enomoto T, Dake Y, Kawai M, Sasaki S, Hamasaki N, Izuhara K, Shirakawa T, Hopkin JM, 2000. Variants of STAT6 (signal transducer and activator of transcription 6) in atopic asthma. *J Med Genet.*, 37:380-382.
18. Grogan JL, Kreamsner PG, Deelder AM, Yazdanbakhsh M, 1998. Antigen-specific proliferation and interferon-gamma and interleukin-5 production are downregulated during Schistosoma haematobium infection. *J Infect Dis*, 177:1433-1437.
19. Hagel I, Lynch NR, DiPrisco MC, Lopez RI, Garcia NM, 1993. Allergic reactivity of children of different socioeconomic levels in tropical populations. *Int Arch Allergy Immunol*. 101: 209-214.
20. Jarvis D, Chinn S, Luczynska C, Burney P, 1997. The association of family size with atopy and atopic disease. *Clin Exp Allergy.*, 27:240-245.
21. Jeannin P, Lecoaned S, Delneste Y, 1998. IgE versus IgG4 production can be differentially regulated by IL-10. *J Immunol.*, 160:3555-3561.
22. Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszc M, Blaser K, 2003. IL-10 and TGF- β cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol.*, 33:1205-1214.

23. **Kalliomaki M, Isolauri E**, 2002. Pandemic of Atopic Diseases- A lack of Microbial Exposure in Early infancy? *Current Drug Targets- Infectious Disorders.*, 2:193-199.
24. **Lawrence RA, Allen JE, Gregory WF, Kopf M, Maizels RM**, 1995. Infection of IL-4 deficient mice with the parasitic nematode *Brugia malayi* demonstrates that host resistance is not dependent on a Th2 dominated immune response. *J Immunol.*, 154:5995-6001.
25. **Lell B, Borrmann S, Yazdanbakhsh M, Kreamsner PG**, 2001. Atopy and malaria. *Wien Klin Wochenschr.*, 17;113: 927-9.
26. **Lima C, Perini A, Garcia ML**, 2002. Eosinophilic inflammation and airway hyperresponsiveness are profoundly inhibited by a helminth (*Ascaris suum*) extract in a murine model of asthma. *Clin Exp Allergy.*, 32:1659-1666.
27. **Ling EM, Smith T, Nguyen XD, Pridgeon C, Dallman M, Arbery J, Carr VA, Robinson DS**, 2004. Relation of CD4+CD25+ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease. *Lancet.*, 363:608-615.
28. **Lynch NR, Hagel I, Perez M**, 1993. Effect of antihelminthic treatment on the allergic reactivity of children in a tropical slum. *J Allergy Clin Immunol.*, 92:404-411.
29. **Lynch NR, Lopez RI, Prisco-Fuenmayor MC**, 1987. Allergic reactivity and socioeconomic level in a tropical environment. *Clin Allergy.*, 17:199-207.
30. **Lynch NR, Palenque M, Hagel I, DiPrisco MC**, 1997. Clinical improvement of asthma after anthelmintic treatment in a tropical situation. *Am J Respir Crit Care Med.*, 156:50-54.
31. **Maizels RM, Yazdanbakhsh M**, 2003. Immune regulation by helminth parasites: Cellular and molecular mechanisms. *Nat Rev Immunol.*, 3:733-744
32. **Matricardi PM, Bonini S**, 2000. High microbial turnover rate preventing atopy: A solution to inconsistencies impinging on the Hygiene hypothesis? *Clin Exp Allergy.*, 30:1506-1510.
33. **Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M, Bonini S**, 2000. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: Epidemiological study. *BMJ.*, 320:412-417.
34. **Nyan OA, Walraven GE, Banya WA**, 2001. Atopy, intestinal helminth infection and total serum IgE in rural and urban adult Gambian communities. *Clin Exp Allergy.*, 31:1672-1678.
35. **Pearce EJ, Kane M, Sun J**, 2004. Th2 response polarization during infection with the helminth parasite *Schistosoma mansoni*. *Immunol Rev.*, 201:117-126.
36. **Pearce EJ, MacDonald AS**, 2002. The immunobiology of schistosomiasis. *Nat Rev Immunol.*, 2:499-511.
37. **Peisong G, Yamasaki A, Mao XQ, Enomoto T, Feng Z, Gloria-Bottini F, Bottini E, Shirakawa T, Sun D, Hopkin JM**, 2004. An asthma-associated genetic variant of STAT6 predicts low burden of *Ascaris* worm infestation. *Genes Immun.*, 5:58-62.
38. **Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S**, 2001. Sensitisation, asthma and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet.*, 357:752-756.
39. **Ramsay CE, Hayden CM, Tiller KJ, Burton PR, Hagel I, Palenque M, Lynch NR, Goldblatt J, LeSouëf PN**, 1999. Association of polymorphisms in the beta2-adrenoreceptor gene with higher levels of parasitic infection. *Hum Genet.*, 104:269-274
40. **Reishaus E, Innis M, MacIntyre N, Liggett SB**, 1993. Mutations in the gene encoding for the B2-adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. *Am J Respir Cell Molec Biol.*, 8:334-339
41. **Sartono E, Cruise YCM, Kurniawan -Atmadja A, Maizes RM, Yazdanbakhsh M**, 1997. Depression of antigen-specific interleukin-5 interferon gamma responses in human lymphatic filariasis as a function of clinical status and age. *J Infect Dis.*, 175:1276-1280.
42. **Scirivener S, Yemaneberhan H, Zebenigus M**, 2001. Independent effects of intestinal parasite infection and domestic allergen exposure on risk of wheeze in Ethiopia : a nested case-control study. *Lancet.*, 358:1493-1499.
43. **Strachan DP**, 1989. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ.*, 299:1259-1260.
44. **Strachan DP, Taylor EM, Carpenter RG**, 1996. Family size, neonatal infection and hay fever in adolescence. *Arch Dis Child.*, 74:422-426.
45. **Summers RW, Elliott DE, Urban JF, Thompson RA, Weinstock JV**, 2005. *Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: A randomized trial. *Gastroenterology.*, 128: 825-831.
46. **Taylor A, Verhagen J, Akdis CA, Akdis M**, 2004. T regulatory cells in allergy and health: A question of allergen specificity and balance. *Int Arch Allergy Immunol.*, 135:73-82.
47. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee, 1998. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet.*, 351:1225-1232.
48. **Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR**, 2004. Mechanism of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.*, 113:1025-1034.
49. **Urban JF, Schopf L, Morris SC, Orekhova T, Madden KB, Betts CJ, Gamble HR, Byrd C, Donaldson D, Else KJ, Finkelman FD**, 2000. STAT6 signaling promotes protective immunity against *Trichinella spiralis* through a mast cell and T cell dependent mechanism. *J Immunol.*, 164:2046-2052
50. **van den Bigelaar AH, Rodrigues LC, van Ree R**, 2004. Long-term treatment of intestinal helminths increases mite skin-test reactivity in Gabonese schoolchildren. *J Infect Dis.*, 189:892-900.
51. **van den Bigelaar AH, van Ree R, Rodrigues LC**, 2000. Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin 10. *Lancet.*, 356:1723-1727.

52. **van der Kleij D, Latz E, Brouwers JF, Kruize YC, Schmitz M, Kurt-Jones EA**, 2000. A novel-parasite lipid cross-talk. Schistosomal lyso-phosphatidylserine activates toll-like receptor 2 and affects immune polarization. *Journal of Biological Chemistry.*, 277:48122–48129.
53. **von Ehrenstein OS, Von Mutius E, Illi S, Baumann L, Bohm O, von Kries R**, 2000. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy.*, 30: 187-93.
54. **von Hertzen LC**, 1998. The hygiene hypothesis in the development of atopy and asthma-still a matter of controversy? *Q J Med.*, 91:767-771.
55. **von Mutius E**, 2001. Infection: friend or foe in the development of atopy and asthma? The epidemiological evidence. *Eur Respir J.*, 18:872-81.
56. **von Mutius E, Martinez FD, Fritsch C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH**, 1994. Skin test reactivity and number of siblings. *BMJ*, 308: 692-695.
57. **Wilson MS, Maizels RM**, 2004. Regulation of allergy and autoimmunity in helminth infection. *Clin Rev Allergy Immunol*, 26: 35–50.
58. **Yazdanbakhsh M, Kreamsner PG, van Ree R**, 2002. Allergy, Parasites and the Hygiene Hypothesis. *Science*, 296: 490-494.
59. **Yemaneberhan H, Bekele Z, Venn A, Lewis S, Parry E, Britton J**, 1997. Prevalence of wheeze and asthma and relation to atopy in urban and rural Ethiopia. *Lancet.*, 27;350:957.
60. **Yıldız Zeyrek F, Zeyrek D, Özbilge H, U Mızraklı Ayser**, 2003. Şanlıurfa ilköğretim çocuklarında bağırsak parazitlerinin dağılımını etkileyen faktörler ve büyümeye etkisi. *T Par Derg.*, 27: 203-206.
61. **Zeyrek D, Demir E, Sevinç E, Zeyrek F**, 2002. Şanlıurfa’da atopi prevalansı ve alerjen duyarlılığı. *X. Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi*, Adana.