

Vernal Konjunktivit ve Sağlıklı Çocuklarda BCG Skar Çapları

Erdem DİNÇ*, İdil GÖKSEL **, Ufuk ADIGÜZEL **, Özlem YILDIRIM**, Bahri AYDIN***, Gülhan Ö. TEMEL****

ÖZET

Amaç: Son zamanlarda gelişmiş ülkelerdeki allerjik hastalıkların sıklığı giderek artmaktadır. Bu artışın nedeni kesin olarak belli değildir. Mikobakteriyel ürünlerin allerjik hastalıklardan koruyucu etkileri olabilir ancak mikobakteriler ve allerjik hastalıklar arasındaki ilişki halen tartışmalıdır. Bu çalışmada vernal konjunktivit ve sağlıklı çocuklardaki BCG skar çaplarının karşılaştırması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Vernal konjunktivit tanısı konan on yedi hasta ile on yedi sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi. Tüm çocuklara tam bir oftalmolojik muayene yapıldı. Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların sol omuzlarında yer alan BCG iz çapı ve sayısı değerlendirildi. Kişisel atopi öyküsü sorgulanarak, her iki grupta kaydedildi.

Bulgular: Yaş ve cinsiyet dağılımı her iki grupta benzerdi. BCG iz sayısı ($p=0,300$) ve ortalama yatay-dikey iz çapları ($p=0,440$, $p=0,624$) karşılaştırıldığında iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. Fakat bireysel atopi öyküsü çalışma grubunda yer alan çocuklarda kontrol grubunda yer alan çocuklara göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,044$).

Sonuç: İki grup arasında BCG iz çapları ve BCG iz sayıları yönünden fark bulamadık. Bu durum vernal konjunktivit patofizyolojisinin daha karmaşık olduğunu gösterebilir.

Anahtar Kelimeler:
Vernal konjunktivit,
BCG,
İz çapı

BCG Scar Diameters in Vernal Conjunctivitis and Healthy Children

SUMMARY

Aim: In the last decades the prevalence of allergic diseases has risen in developed countries. The reason for this increases are unclear. Mycobacterial products may have protective effects for allergic diseases. But the relationship between mycobacteria and allergic diseases is still controversial. We aimed to compare the BCG scar size in vernal conjunctivitis and healthy children in this study.

Material and Method: Seventeen children who were diagnosed as vernal conjunctivitis and seventeen healthy children were enrolled in this study. Ophthalmological examination of all children was done. The size of BCG scar and their counts were evaluated on their left arms in two groups. Personal history of atopy was recorded in each group.

Results: Distribution of age and gender was similar in two groups. BCG scar count ($p=0.300$) and average horizontal-vertical scar size ($p=0.440$, $p=0.624$) was not significantly different between two groups. But personal history of atopy was significantly higher in study group than the control group ($p=0.044$).

Conclusion: In conclusion, we could not find any differences in the size of BCG scars and BCG scar count between two groups. Our study suggests that vernal conjunctivitis has a more complex pathophysiology.

Key Words:
Vernal conjunctivitis,
BCG,
Scar size

Giriş

Gelişmiş ülkeler başta olmak üzere son yıllarda allerjik hastalıkların görülme sıklığında artış izlenmektedir.¹ Allerjik hastalıkların bu şekildeki artışı yalnızca genetik etkenler ya da tanısız gelişmelerle açıklanamamaktadır. Çevresel etkenlerin ve özellikle de batılılaşmış yaşam biçiminin bu artışta önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir.² Strachan'a göre son yüzyıl sürecinde aile yapısının küçülmesi, ev içi konfor artışı, kişisel temizlik standartlarının yükselmesi ile aile içi genç bireyler arasındaki enfeksiyon riski azalmıştır.³ Hijyen hipotezi olarak adlandırılan bu durum ilgileri T-helper 1 (Th-1) ve T-helper 2 (Th-2) hücreleri ile bu hücreler arasındaki dengeye çekmiştir. Th-1 hücreleri enfeksiyon ajanlarına yanıtta rol oynarken Th-2 hücreleri allerjik reaksiyonlarda etkinlik göstermektedir. Doğum sonrası çok çeşitli etkenler Th-1/Th-2 dengesini etkilemektedir. Yapılan birçok çalışmada enfeksiyon ajanlarıyla olan karşılaşmasının azalmasına paralel olarak Th-1 etkinliğinde azalma olduğu ve bu durumda immün sistemin Th-2 yönünde farklılaştığı gösterilmiştir.⁴ Benzer şekilde *mycobacterium tuberculosis* ile atipik mikobakterilere maruziyetin veya Basillus Calmette-Guerin (BCG) aşısının Th-1 hücrelerini etkinleştirerek interferon gama (IFN- γ) üretimine neden olduğu ve Th-2 cevabını inhibe ettiği böylece atopik yanıtı koruduğu ileri sürülmektedir.^{5,6} Aynı zamanda BCG aşısına bağlı olarak ortaya çıkan immün yanıtın iz çapları ile orantılı olduğu kabul edilmektedir.⁷

Vernal konjunktivit (VK) fizyopatolojisinde de diğer allerjik hastalıklarda olduğu gibi Th-2 hücrelerinin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir.⁸ Bu çalışmanın amacı vernal konjunktivit tanısı konmuş çocuklardaki BCG iz çaplarını sağlıklı çocuklardaki iz çapları ile karşılaştırmak ve dolaylı olarak Th-1 yanıtlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Vernal konjunktivit nedeniyle takip edilen on yedi çocuk hasta ile benzer yaş ve cinsiyet dağılımında on yedi sağlıklı çocuk ailelerinden bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Çalışma ve kontrol grubunda yer alan çocukların oftalmolojik muayeneleri yapıldıktan sonra kişisel atopi öyküleri (allerjik rinit, atopik astım, atopik dermatit, besin allerjisi) sorgulanarak kaydedildi. Daha sonra her iki gruptaki çocukların sol omuzlarında yer alan BCG iz sayıları ile yatay ve dikey iz çapları ölçülerek kaydedildi.

Elde edilen sürekli yapıdaki verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. Yaş ve BCG iz çaplarının ortalamaları arasındaki fark student t test ile kategorik yapıdaki değişkenler arasındaki ilişkiler

ki kare testi ile değerlendirildi. İstatistik anlamlılıkta $p < 0,05$ alındı. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 11.5 ve MedCalc® v11.0.1 paket programları kullanıldı.

Bulgular

Çalışma ve kontrol grubunda yer alan çocukların yaş ve cinsiyet dağılımları benzer şekildeydi ve her iki parametre yönünden aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,303$) (Tablo 1).

Tablo 1: Çalışma ve kontrol grubunda yer alan çocukların cinsiyet ve yaş dağılımları

		Çalışma Grubu (n=17)	Kontrol Grubu (n=17)	p
Cinsiyet	Erkek	10 (%58,8)	7 (%41,2)	p=0,169
	Kız	7 (%41,2)	10 (%58,8)	
Yaş		10,82 $\pm$ 2,60 yıl	9.65 $\pm$ 2,26 yıl	p=0,303

Çalışma grubunda yer alan çocukların hekime başvuru şikayetlerinin başında kaşıntı (%64,7), batma (% 58,8), kızarıklık (%41,1) ve fotofobi (%29,4) geliyordu. Kontrol grubunda yer alan çocukların ise herhangi bir şikayeti mevcut değildi. Yapılan kapak muayenelerinde VK'lı çocukların tamamında kaldırım taşı manzarası izlenirken kontrol grubunda 7 (%41,1) çocukta hafif papiller reaksiyon izleniyordu. VK'lı çocukların ön segment muayenelerinde en sık tespit edilen bulgular mukus iplikçikleri (% 52,9), florese ile punktat boyanma (%41,1), kornea vaskülarizasyonu (%41,1), korneal epitel defekti (%17,6) ve kornea iz dokusu (%17,6) idi. Kontrol grubunda yer alan çocukların tamamının ön segment muayenesi doğaldı. Her iki grupta yer alan çocukların fundus muayenelerinde herhangi bir patoloji izlenmedi. Ancak çalışma grubunda yer alan 3 çocukta ön segment (problemleri) sorunları ve uyumsuzlukları nedeniyle fundus değerlendirmesi yapılamadı.

Çalışma grubunda yer alan çocukların tamamında yerel antihistaminik tedavisi yapılmıyordu. Bununla birlikte bu tedaviye ilave olarak hastaların %58,8'i yerel steroid, %52,9'u suni gözyaşı, %29,4'ü yerel antibiyotik, %23,5'i yerel mukolitik, %11,7'si yerel siklosporin ve %5,88'i sistemik antihistaminik tedavisi yapılmıyordu. Hastaların ortalama takip süresi 19,59 $\pm$ 14,34 ay idi.

Her iki grup arasında BCG iz sayıları ($p=0,300$) ile yatay ve dikey ortalama iz çapları ($p=0,440$, $p=0,624$) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2). Ancak çalışma grubunda yer alan çocuklarda diğer atopik hastalıkların sıklığı %76,4 olarak tespit edilirken, kontrol grubunda ise %35,2 olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,044$).

Tablo 2: Çalışma ve kontrol grubunda yer alan çocukların BCG iz sayıları ve çapları

		Çalışma Grubu (n=17)		Kontrol Grubu (n=17)		p
BCG iz Sayıları*	1	8	%47,1	11	%64,7	p=0,300
	2	9	%52,9	6	%35,3	
BCG iz Çapları*	Vort	6,71 ± 1,17 mm		6,5 ± 1,25 mm		p=0,624
	Hort	6,85 ± 1,04 mm		6,53 ± 1,35 mm		p=0,440

Vort: Vertikal iz çapı ortalaması, Hort: Horizontal iz çapı ortalaması

Tartışma

Son yıllarda gelişmiş ülkeler başta olmak üzere allerjik ve atopik hastalıkların görülme sıklığında artış izlenmektedir. Ortaya çıkan bu allerjik hastalıklar sistemik olarak birçok dokuyu etkileyebileceği gibi yalıtılmış olarak göz dokusunda da açığa çıkabilmektedir. Allerjik konjonktivit görülme sıklığının yüksek olması ve özellikle çocukluk çağında ortaya çıkması nedeniyle önemi artmaktadır. Özellikle hastalığın fizyopatolojisine yönelik olarak yapılan çalışmalar sayesinde patogeneze daha net anlaşılabilecek ve yeni tedavi biçimleri geliştirilebilecektir.

Allerjik konjunktivit ile ilgili çeşitli klinik sınıflamalar yapılmış olsa da genel olarak altı alt grubu olduğu kabul edilmektedir, bunlar mevsimsel allerjik konjunktivit, pereniyal allerjik konjunktivit, vernal keratokonjunktivit, atopik keratokonjunktivit, kontakt konjunktivit, dev papiller konjunktivit olarak sıralanabilir.⁸

Vernal konjunktivit çocukluk çağı hastalığı olup olguların büyük kısmı on yaş altındadır ve ağırlıklı olarak erkek çocuklar etkilenmektedir. Bununla birlikte birçok hastada puberte ile birlikte hastalığın belirti ve bulgularında gerileme olmaktadır. Literatüre benzer şekilde çalışmamızda sunduğumuz VK'lı olguların %58,8'ini erkek hastalar oluşturuyordu ve tüm çocukların ortalama yaşları 10,82 yıl idi.

Vernal konjunktivit fizyopatolojisi diğer atopik hastalıklara benzerlik göstermektedir. VK'lı hastaların gözyaşlarında yapılan bir çalışmada interlökin-4 (IL-4) ve interlökin-5 (IL-5) düzeylerinin yüksek olduğu saptanmış ve buradan yola çıkarak hastalığın gelişiminde Th-2 yanıtının ağırlıklı olduğu öne sürülmüştür.⁹ Benzer şekilde bir başka çalışmada VK'lı hastaların konjunktivasında IL-4, IL-5 ve IL-3 ekspresyonu gösterilmiştir.¹⁰ Ayrıca VK'lı hastaların alınan konjunktiva örneklerinde özellikle Th-2 tipi olmak üzere T hücrelerinden, eozinofillerden, mast hücreleri ve nötrofillerden zengin hücre enfiltrasyonu olduğu görülmüştür.⁸ Tüm bu elde edilen bulgular hastalığın fizyopato-

lojisinde Th-2 hücreleri ile bu hücrelerden kaynaklanan sitokinlerin etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca VK'lı çocukların büyük kısmında konjunktivite diğer allerjik hastalıkların (örneğin atopik dermatit, allerjik astım gibi) eşlik ettiği bildirilmektedir. Bu durum hastalarda yalnızca konjunktiva dokusunda değil sistemik olarak da Th-2 yanıtının ağırlıklı olduğunu göstergesi olabilir. Benzer şekilde bizim çalışmamızdaki hastalarımızın büyük bir kısmında konjunktivit tablosuna eşlik eden diğer allerjik hastalıklar mevcuttu.

Çalışmamızda VK'lı hastaların BCG iz çapları ile sağlıklı çocukların BCG iz çaplarını karşılaştırarak dolaylı olarak Th-1 yanıtını değerlendirmeyi amaçladık. VK fizyopatogenezinin yola çıkarak çalışma grubunda yer alan çocukların iz çaplarının sağlıklı çocuklara göre daha küçük olmasını beklememize rağmen iki grup arasında fark olmadığını saptadık. Bu durum VK fizyopatolojisinin yalnızca Th-2 yanıtının baskın olmasıyla açıklanamayacağının göstergesi olabilir. Stern ve arkadaşları tarafından yapılan deneysel bir çalışmada IFN- γ 'nın etkisinin bloke edildiği farelerde allerjik konjunktivit gelişmediği gösterilmiştir.¹¹ Benzer şekilde yaptığımız deneysel bir çalışmada Th-2 yanıtı kadar Th-1 yanıtında önemli olduğunu gördük.¹² Bununla birlikte IFN- γ 'nın Th-1 uyarısı sonucunda ortama salındığı bilinmektedir.^{5,6} Bu çalışmalardan yola çıkarak VK fizyopatogenezinin düşünüldüğü kadar basit olmadığı, birçok etkenin katılımıyla olayın karmaşık bir hale geldiği söylenebilir. İlginç olarak (bizim) hipotezimizin tersine VK'lı çocuklardaki iz sayılarının ve çaplarının anlamlı olmasa da kontrol grubuna göre yüksek oluşuydu. Belki de bu durum VK'lı çocuklarda gerek Th-1 yanıtı, gerekse de Th-2 yanıtının yani genel olarak immün yanıt arttığının göstergesi olabilir. Ayrıca çalışmaya aldığımız hasta sayısı sınırlı olduğundan daha geniş tabanlı yapılacak bir başka çalışma ile aradaki fark ortaya konabilir. Bununla birlikte BCG iz çapları ile diğer allerjik ve atopik hastalıkların ilişkilerini irdeleyen çalışmaların sonuçlarında çelişkiler bulunmaktadır. Yapılan klinik bir çalışmada atipik mikobakterilerin çocukluk çağı allerjik ve atopik hastalıkları önleyici etkisinin olmadığı saptanmıştır.¹³ Bununla birlikte Steenhuis ve ark. BCG yapılan çocuklarda ekzemanın daha az sıklıkta olduğunu ve tedaviye daha az ihtiyaç duyulduğunu ancak diğer allerjik ve atopik hastalıkların her iki grupta benzer sıklıkta olduğunu göstermişlerdir.¹⁴

Sonuç

Sonuç olarak VK fizyopatogenezi birçok immün sistem elemanının katılımıyla karmaşık bir hal almaktadır. Bu alanda yapılacak çeşitli çalışmalarla altta yatan mekanizmalar aydınlatılabilirse daha etkili tedavi stratejileri geliştirilebilecektir.

Kaynaklar

1. Woolcock AJ, Peat JK. Evidence for the increase in asthma worldwide. In: Ciba Foundation Editor. The Rising Trends in Asthma. John Wiley & Sons, Chicester 1997;122-39.
2. Von Hertzen LC. The hygiene hypothesis in the development of atopy and asthma still a matter of controversy? Q J Med 1998;91:767-71.
3. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. BMJ 1989;299:1259-60.
4. Walker C, Sawicka E, Rodi G. Immunotherapy with mycobacteria. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003;3:481-92.
5. Dursun AB, Mungan D. Mikobakteriler ve alerjik hastalıklar. Astım Alerji İmmünoloji 2004;2:89-94.
6. Obihara CC, Bollen CW, Beyers N, et al. Mycobacterial infection and atopy in childhood: A systematic review. Pediatr Allergy Immunol 2007;18:551-9.
7. Floyd S, Ponnighans JM, Bliss L, et al. BCG scars in northern Malawi: sensitivity and repeatability of scar reading, and factors affecting scar size. Int J Tuber Lung Dis 2000;4:1133-42.
8. Tomaç N. Alerjik konjunktivitler. T Klin J Med Sci 2004;24:396-410.
9. Uchio E, Ono SY, Ikezawa Z, et al. Tear levels of interferon-gamma, interleukin (IL)-2, IL-4 and IL-5 in patients with vernal keratoconjunctivitis, atopic keratoconjunctivitis and allergic conjunctivitis. Clin Exp Allergy 2000;30:103-9.
10. Metz DP, Hingorani M, Calder VL, et al. T cell cytokines in chronic allergic eye disease. J Allergy Clin Immunol 1997;100:817-24.
11. Stern ME, Siemasko K, Gao J, et al. Role of interferon-gamma in a mouse model of allergic conjunctivitis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46:3239-46.
12. Sari A, Dinc E, Yilmaz BC, et al. Inducing ocular allergy with β -lactoglobulin: a new experimental model. Ophthalmic Res 2010;44:119-24.
13. Bibakis I, Zekveld C, Dimitroulis I, et al. Childhood atopy and allergic disease and skin test responses to environmental mycobacteria in rural Crete: a cross-sectional survey. Clin Exp Allergy 2005;35:624-9.
14. Steenhuis TJ, van Aalderen WM, Bloksma N, et al. Bacille-Calmette-Guerin vaccination and the development of allergic disease in children: a randomized, prospective, single-blind study. Clin Exp Allergy 2008;38:79-85.

Kimlik

Geliş Tarihi: 11.09.2012

Kabul Tarihi: 28.12.2012

* Op.Dr., Elbistan Devlet Hastanesi Göz Hastalıkları, K. Maraş

** Prof.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Mersin

*** Doç.Dr., İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul

**** Öğr.Gör., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Ana Bilim Dalı, Mersin

Yazışma Adresi: Erdem Dinç, Elbistan Devlet Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, K. Maraş

e-posta: erdem_dinc@hotmail.com