

Otoimmün Hastalığı Olan Çocuklarda Atopi ve Alerjik Hastalık Sıklığı

Frequency of Atopy and Allergic Disorders Among Children with Autoimmune Diseases

Merve Feyza YÜKSEL¹, Tayfur GİNİŞ², Tülin Revide ŞAYLI¹, Emine DİBEK MISIRLIOĞLU², Müge TOYRAN², Fatma DEMİREL³, Ayşenur KAYA², Can Naci KOCABAŞ²

¹Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

²Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

³Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Bölümü, Ankara, Türkiye



ÖZET

Amaç: Otoimmün hastalıklarla alerjik hastalıkların patogenezi arasında farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Otoimmün hastalığı olanlarda alerjik hastalıkların daha az olabileceği ileri sürülmektedir. Bu çalışmada, Tip 1 diyabet (Tip 1 DM) ve otoimmün tiroidit (OT) hastalığı olan çocuklarda atopi sıklığının belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Hastanemizdeki Tip 1 DM ve OT tanısı ile takipli çocuklara, Türkçe'ye çevrilmiş "International Study of Asthma and Allergy in Childhood" (ISAAC) soru anketi uygulandı ve deri prik testi yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 74 Tip 1 DM'li ve 37 OT'li toplam 111 hasta dahil edildi. Hastaların %56.8'i (n=63) kız ve yaş ortalaması 12.4 ± 3.7 yıldır. Yaşam boyu hisilti sıklığı %9 (DM'da %5.4, OT'de %16.2); son bir yılda hisilti sıklığı %3.6 (DM'da %1.4, OT'de %8.1), yaşam boyu rinit sıklığı %18.9 (DM'da %14.9, OT'de %27); son bir yılda alerjik rinit sıklığı %12.6 (DM'da %9.5, OT'de %18.9), son bir yılda alerjik rinokonjunktivit sıklığı %9.9 (DM'da %5.4, OT'de %18.9) olarak saptandı.

Sonuç: Otoimmün tiroiditli hastalarda alerjik rinokonjunktivit semptom sıklığı Tip 1 DM hastalara göre artmış bulundu.

Anahtar Sözcükler: Alerjik rinit, Astım, Otoimmün tiroidit, Sensitizasyon, Tip 1 diyabet mellitus

ABSTRACT

Objective: The pathogenesis of allergic diseases and autoimmune diseases are different. It has been claimed that the prevalence of allergic disorders may be lower in children with autoimmune diseases. The aim of this study was to determine the prevalence of atopy in children with type 1 diabetes mellitus (DM) and autoimmune thyroiditis (AT).

Material and Methods: The ISAAC questionnaire was used in children diagnosed with Type 1 DM and AT at our hospital and skin prick tests were performed.

Results: A total of 111 children (74 with Type 1 DM and 37 with AT) were included in the study. 56% of the patients (n=63) were female and the mean age was 12.4 ± 3.7 years. The prevalence of wheeze was 9% at any time (5.4% in DM and 16.2% in AT) and 3.6% for the current period (last 12 months) (1.4% in DM and 8.1% in AT); the prevalence of rhinitis was 18.9% at any time (14.9% in DM and 27% in AT) and %12.6 for the current period (9.5% in DM and 18.9% in AT); the current allergic rhinoconjunctivitis rate was 9.9% (5.4% in DM and 18.9% in AT).

Conclusion: The frequency of allergic rhinoconjunctivitis symptoms is higher in children with AT than in children with Type 1 DM.

Key Words: Allergic rhinitis, Asthma, Autoimmune thyroiditis, Sensitization, Type 1 diabetes mellitus

GİRİŞ

Alerjik hastalıklar ile otoimmün hastalıkların patogenezi farklı yardımcı T (Th) hücre alt tipleri rol almaktadır. Matür naiv CD4+ T lenfosit (Th0) Th₁ ya da Th₂ fenotipinde gelişebilir. Th₁

hücreleri başlıca interferon gamma, IL-2, IL-12 ve TNF alfa üretirler ve hücre içi enfeksiyonlar ile otoimmün hastalıkların patofizyolojisinde rol oynarlar. Buna karşın Th₂ hücreleri IL-4, IL-5, IL-13 üretirler ve hücre dışı enfeksiyon ile atopik hastalıklarla ilişkilidirler (1,2). İnsülin bağımlı diyabet, otoimmün tiroidit ve

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Can Naci KOCABAŞ

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
E-posta: cankocabas@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 30.01.2014

Kabul tarihi / Accepted : 14.04.2014

DOI: 10.12956/tjpd.2014.104

romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar Th_1 ilişkili olmasına karşın astım, egzema gibi atopik hastalıklarda Th_2 ilişkilidir (3,4). Alerjik ve otoimmün hastalıkların denge içerisinde çalışan iki farklı Th yolunu kullanması her iki hastalık grubu arasında ters bir ilişki olabileceğini düşündürmüştür (5,6).

Alerjik hastalıklar ve atopi ile otoimmün hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar az sayıda olup farklı sonuçlar bildirilmiştir (7-9). Bu nedenle çalışmamız da Tip 1 DM ve OT'li hastalarda alerjik hastalık ve atopi sıklığının araştırılması planlanılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, hastanemiz Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde takipli 74 Tip 1 DM ve 37 OT hastası alındı. Hastaların sosyodemografik özellikleri, alerjik hastalıkla ilişkili semptomları kaydedildi ve sık görülen hava yolu alerjenleriyle deri prik testleri yapıldı.

Hastaların alerjik hastalık ile ilişkili semptomları Türkçeye çevrilmiş olan ISAAC soru anketi esas alınarak sorgulandı (10).

Deri prik testi: Antihistaminik ilaç almayan veya 1 hafta öncesinde kesilmiş olan hastalara deri prik testi uygulandı. Pozitif kontrol olarak histamin (10 mg/ml), negatif kontrol olarak antijen sulandırma solüsyonu (temoin) kullanıldı. Deri testleri ülkemiz ve bölgemiz için uygun alerjenler ile yapıldı (11). Alerjenler; ev tozu akarları (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae), kedi, köpek, hamamböceği, mantarlar (Alternaria, Aspergillus, Cladosporium) ve polen karışımlarından (yabani ot, hububat, çimen ve ağaç) oluşmaktaydı (Stallergens, Antony, France). Antijenler cilt üzerinde damlatıldıktan sonra stallerpoint® ile prik yapıldı. Negatif kontrole göre 3 mm ve üzerindeki değerler pozitif kabul edildi.

Hastanemizin etik kurulundan 19/03/2013 tarih ve 147 sayılı kararı ile onay alındı. Çalışmaya alınan hastalardan ve ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onam formu alındı.

İstatistiksel değerlendirme: Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 (SPSS. Inc. Chicago, IL, USA) bilgisayar programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak, kesikli değişkenler frekans ve yüzde olarak verildi. Kesikli değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, bağımsız iki grubun sürekli değişkenlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada, yaşları 2-17 yıl arası değişen toplam 111 olgu değerlendirildi. Olguların yaş ortalaması 12.4 ± 3.7 yıl ve %56.8'i (n=63) kızdı. Tip 1 diyabetli 74 hastanın yaş ortalaması 12.5 ± 3.5 yıl olup %57'si kızdı. Otoimmün tiroiditli 37 hastanın yaş ortalaması 12.2 ± 4.06 yıl olup % 59'u kızdı.

ISAAC anket sonucuna göre tüm hastalarda yaşam boyu hışıltı sıklığı %9 (DM'da %5.4, OT'de %16.2); son bir yılda hışıltı sıklığı

%3.6 (DM'da %1.4, OT'de %8.1), yaşam boyu rinit sıklığı %18.9 (DM'da %14.9, OT'de %27); son bir yıl alerjik rinit sıklığı %12.6 (DM'da %9.5, OT'de %18.9), son bir yıl alerjik rinokonjunktivit sıklığı %9.9 (DM'da %5.4, OT'de %18.9), olarak saptandı.

Diyabetli ve otoimmün tiroiditli hastalar karşılaştırıldığında; her iki grup arasında son bir yılda görülen hışıltı, alerjik rinit ve atopik dermatit semptom sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,072$, $p=0,165$, $p=0,746$). Fakat otoimmün tiroiditli hastalarda alerjik rinokonjunktivit sıklığı diyabetli hastalara göre daha yüksek bulundu ($p=0,025$). İki grup ailede alerjik hastalık varlığı açısından karşılaştırıldığında tiroiditli hastaların annelerinde atopik dermatit öyküsü diyabetli hastalara göre daha yüksek bulundu ($p=0,013$). Ailedeki diğer alerjik hastalıklar açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo I).

Deri prik testi pozitifliğine göre atopi sıklığı %3.6 (DM'da %2.7, OT'de %5.4) bulundu. Tip 1 DM'lu 1 hastada ev tozu akarı, 1 hastada polen ve OT'li 1 hastada polen, 1 hastada küf duyarlılığı saptandı. Her iki grup arasında alerjen duyarlılığı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,953$).

TARTIŞMA

Çalışmamızda Tip 1 DM ve OT'li hastaların ISAAC anketi ile alerjik hastalık semptomları ve deri prik testi ile atopi durumları değerlendirildi. Tüm hastaların %3'ünde son bir yıl içinde hışıltı, %12.6'sında alerjik rinit, %9.9'unda alerjik rinokonjunktivit, %4.5'unda atopik dermatit semptomları vardı ve %3.6'sında atopi saptandı. Otoimmün tiroiditli hastalarda alerjik rinokonjunktivit semptom sıklığı diyabetli hastalara göre (%5.4-18.9) yüksekti. Hasta grubumuzdaki alerjik hastalık ve atopi sıklığı ülkemizde benzer yaş grubunda sağlıklı çocuklarda yapılmış çalışma ile karşılaştırıldı (12).

Literatürde otoimmün hastalık ile atopi ve alerjik hastalık ilişkisi özellikle diyabetli hastalarda araştırılmıştır. Diyabet ve astım birlikteliğini araştıran çalışmalarda astım görülme sıklığının (% 6-17) diyabetli hastalarda daha düşük olduğu bildirilmiştir (7, 8, 13). Yirmi beş araştırma sonucunun değerlendirildiği bir metaanalizde tip 1 diyabetli çocuklarda astım prevalansında belirgin azalma olmasına karşın diğer atopik hastalıklar açısından bu ilişki gösterilememiştir (14). Başka bir çalışmada ise diyabetli hastalarda alerjik rinit sıklığı (% 9.5) sağlıklı çocuklara göre düşük bulunmuştur (15). Hollanda'da diyabetli 188 çocuk ve 777 sağlıklı kontrol üzerinde ISAAC soru formuna dayalı bir başka araştırmada da diyabetiklerde alerjik rinit ve egzema prevalansının istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha az olduğu bildirilmiştir (16). Çalışmamızda da DM hastalarında yaşam boyu ve son bir yıldaki hışıltı semptom sıklığı sağlıklı çocuklardan daha düşük bulundu (10) (sırayla % 5.4-34.5 ve % 1.4-15.8). Yine DM hastalarında son bir yılda alerjik rinit, alerjik rinokonjunktivit ve atopik dermatit semptom sıklığı sağlıklı çocuklara göre daha düşüktü (10). (sırayla %9.5-.43.5; %5.4-23.5; %4.1-8.1).

Tablo I: Hasta ve ailelerindeki alerjik hastalık sıklığı.

	Toplam		Tip 1 DM		Otoimmün Tiroidit		p
	n:111	n (%)	n:74	n (%)	n:37	n (%)	
Yaşam boyu hışıltı	10	(9)	4	(5.4)	6	(16.2)	0.061
Son 1 yıl içinde hışıltı	4	(3.6)	1	(1.4)	3	(8.1)	0.072
Doktor tanıli astım	8	(7.2)	3	(4.1)	5	(13.5)	0.069
Yaşam boyu alerjik rinit şikayeti	21	(18.9)	11	(14.9)	10	(27)	0.123
Son 1 yılda alerjik rinit şikayeti	14	(12.6)	7	(9.5)	7	(18.9)	0.165
Son 1 yılda alerjik rinokonjonktivit	11	(9.9)	4	(5.4)	7	(18.9)	0.025
Doktor tanıli alerjik rinit	3	(2.7)	2	(2.7)	1	(2.7)	0.453
Son 1 yılda tekrarlayan döküntü	5	(4.5)	3	(4.1)	2	(5.4)	0.746
Doktor tanıli atopik dermatit	3	(2.7)	2	(2.7)	1	(2.7)	0.982
Son 1 yılda besin alerjisi şüphesi	4	(3.6)	2	(2.7)	2	(5.4)	0.47
Yaşam boyu besin alerjisi şüphesi	4	(3.6)	2	(2.7)	2	(5.4)	0.31
Ailede atopik hastalık							
Annede astım	6	(5.4)	4	(5.4)	2	(5.4)	0.862
Annede alerjik rinit	16	(14.4)	8	(10.8)	8	(21.6)	0.126
Babada astım	1	(0.9)	0		1	(2.7)	0.155
Babada alerjik rinit	4	(3.6)	4	(5.4)	0		0.150

*Yüzdeler frekans (n) üzerinden alınmıştır.

Otoimmün tiroidit ile atopi ve alerjik hastalık sıklığını araştıran çalışmalar azdır. Amino ve ark.nın (17) bir çalışmada alerjik rinit sıklığı OT'lilerde % 26.1 saptanırken sağlıklı kontrol grubunda % 32.6 saptanmıştır. Çalışmamızda ise OT'li hastalarda sağlıklı çocuklara göre son bir yıldaki hışıltı (%3.6-%15.8), alerjik rinit (% 18.9- 43.5) ve alerjik rinokonjunktivit (%18.9-23) ve atopik dermatit semptom sıklığı (%5.4-8.1) düşük bulundu (10,11).

Literatürde otoimmün hastalığı olan hastalarda astım ve alerjik rinit sıklığının değişmediği ve hatta artmış olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (18). Bir çalışmada da 61 tip 1 diyabetli ve 72 sağlıklı çocuk incelenmiş atopi ile otoimmün hastalıklar arasında bir ilişki saptanmamış ve olayın yalnız T hücre gruplarıyla açıklanmasının çok basite indirgeme olacağı ifade edilmiştir (19). Norveç'te 545 tip 1 diyabetli ve 1668 sağlıklı çocukta anamnezeye dayalı alerjik hastalık sıklığının karşılaştırıldığı bir çalışmada astım ve alerjik rinokonjunktivit sıklığının diyabetlilerde düşük olmadığı gösterilmiştir (20).

Çalışmamızda, otoimmün tiroiditli hastalarda alerjik rinokonjunktivit diyabetli hastalara göre yüksek oranda bulunmuştur (p=0,025). Bu durum otoimmün hastalığı olan çocuklarda Th1/Th2 dengesinin yanısıra genetik ve immünolojik özelliklerin farklılığından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca alerjik rinokonjunktivit sıklığında ki farklılık mevsim değişikliğine bağlı alerjik rinit sorularına verilen cevapları etkilemesinden kaynaklanmış olabilir.

Atopi ve otoimmünite ilişkisi değerlendirildiğinde farklı sonuçlar görülmektedir. Bir çalışmada, diyabetli hastalarda atopi kontrole göre düşük bulunurken (%4.7-9.5) farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir (21). Tip 1 diyabetli 306 çocuk, 506

kardeş ve 406 kontrol üzerinde yapılan bir çalışmada da tip 1 diyabetin inhalan alerjen duyarlılığı ile ters yönde ilişkili olduğu görülmüş ve alerjinin tip 1 diyabete karşı koruyucu olabileceği vurgulanmıştır (22). Çalışmamızda da atopi sıklığı diyabetlilerde (% 2.7) ve tiroiditlilerde (% 5.4) olup sağlıklı çocuklardan (%18.9) daha düşük bulunmuştur.

Çalışmamızın kısıtlılığı sağlıklı kontrol grubunun olmaması ve hasta sayısının az olmasıdır. Ayrıca anketlerin farklı zamanlarda yapılması mevsim değişimine bağlı alerjik hastalık semptom sıklığını etkileyebilmiş olabilir.

Sonuç olarak; çalışmamızda OT ve DM hastalarında son bir yılda ki hışıltı, alerjik rinit, atopik dermatit semptomları ve atopi sıklığı açısından fark gözlenmemiştir. Ancak otoimmün tiroiditli hastalarda alerjik rinokonjunktivit semptom sıklığı diyabetli hastalara göre fazladır. Atopi ve otoimmün hastalıklar arasındaki ilişki net olmayıp bu konuda daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Kidd P. Th1/Th2 balance: The hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. *Altern Med Rev* 2003;8: 223-46.
2. Saçkesen C. Alerjik hastalıklarda immünopatogenez. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Dergisi* 2007;3:1-4
3. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: New perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001;358:221-9.

4. Singh VK, Mehrotra S, Agarwal SS. The paradigm of Th1 and Th2 cytokines: Its relevance to autoimmunity and allergy. *Immunol Res* 1999;20:147-61.
5. Kılıç M, Öztürk F. Tip 1 Diyabet ve allerji. *Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Dergisi* 2009;4:92-6.
6. Valenta R, Mittermann I, Werfel T, Garn H, Renz H. Linking allergy to autoimmune disease. *Trends Immunol* 2009;30:109-16.
7. Hermansson B, Holmgren G, Samuelson G. Juvenile diabetes mellitus and atopy. *Hum Hered* 1971;21:504-8.
8. Villa MP, Cacciari E, Bernardi F, Cicognani A, Salardi S, Zapulla F. Bronchial reactivity in diabetic patients: Relationship to duration of diabetes and degree of glycemic control. *Am J Dis Child* 1988;142:726-9.
9. Gazit V, Tasher D, Hanukoglu A, Landau Z, Ben-Yehuda Y, Somekh E, et al. Atopy in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Isr Med Assoc* 2008;10: 858-61.
10. Asher M, Keil U, Anderson H, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;8:483-91.
11. Şahiner U, Civelek E, Yavuz ST, Büyüktiryaki A, Tuncer A, Şekere B. Skin prick testing to aeroallergen extracts: What is the optimal panel in children and adolescents in Turkey? *Int Arch Allergy Immunol* 2011;157:391-8.
12. Civelek E, Cakir B, Boz A, Yüksel H, Orhan F, Uner A, et al. Extent and burden of allergic diseases in elementary schoolchildren: A national multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:280-8.
13. Douek IF, Leech NJ, Gillmor HA, Bingley PJ, Gale EA. Children with type-1 diabetes and their unaffected siblings have fewer symptoms of asthma. *Lancet* 1999;353:1850.
14. Cardwell CR, Shields MD, Carson DJ, Patterson CC. A meta-analysis of the association between childhood type 1 diabetes and atopic disease. *Diabetes Care* 2003;26:2568-74.
15. Caffarelli C, Cavagni G, Pierdomenico R, Chiari G, Spattini A, Vanelli M. Coexistence of IgE-mediated allergy and type 1 diabetes in childhood. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;134:288-94.
16. Meerwaldt R, Odink RJ, Landaeta R, Aarts F, Brunekreef B, Gerritsen J, et al. A lower prevalence of atopy symptoms in children with type 1 diabetes mellitus. *Clin Exp Allergy* 2002;32:254-5.
17. Amino N, Hidaka Y, Takano T, Izumi Y, Tatsumi K-i, Nakata Y. Association of seasonal allergic rhinitis is high in Graves' disease and low in painless thyroiditis. *Thyroid* 2003;13:811-4.
18. Olesen AB, Juul S, Birkebæk N, Thestrup-Pedersen K. Association between atopic dermatitis and insulin-dependent diabetes mellitus: a case-control study. *Lancet* 2001;357:1749-52.
19. Stromberg LG, Ludvigsson GJ, Bjorksten B. Atopic allergy and delayed hypersensitivity in children with diabetes. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:188-92.
20. Stene L, Joner G. Atopic disorders and risk of childhood-onset type 1 diabetes in individuals. *Clin Exp Allergy* 2004;34:201-6.
21. 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* 2003;111:131-5.
22. Mattila PS, Tarkkanen J, Saxen H, Pitkaniemi J, Karvonen M, Tuomilehto J. Predisposition to atopic symptoms to inhaled antigens may protect from childhood type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:865-8.