



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni
Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association
ISSN: 1309-4769, e-ISSN 2667-8381, 10(2): 49-59, 2019

TEDAVİ EDİCİ HELMİNTLER: PARAZİTE YENİ BİR BAKIŞ AÇISI*

Güneş KARAKURT¹, Kader YILDIZ^{2**}

¹ Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Parazitoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, ² Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale
ORCID¹: 0000-0001-7564-516X ORCID²: 0000-0001-5802-2126

*Veteriner Hekim Güneş Karakurt'un doktora seminerinden özetlenmiştir.

**Sorumlu Yazar: Prof. Dr.Kader YILDIZ
E-Posta: kaderyildiz@hotmail.com

Geliş Tarihi: 03.05.2019
Kabul Tarihi: 21.05.2019

ÖZET

Gelişmiş ülkelerde otoimmün ve alerjik hastalıkların yaygınlığında önemli bir artış izlenmektedir. Organizmada otoimmün veya alerjik hastalıklar ile parazitik enfeksiyonlarına karşı şekillenen immün yanıtlardaki farklılıklar bu hastalıklarda parazitlerin terapötik olarak kullanımını düşündürmektedir. Bu konuda yeni bilgilerin ortaya çıkması ile otoimmün ve alerjik hastalıkların tedavisinde yeni ufuklar açacağı düşünülmektedir. Bu derleme ile helmint tedavi hakkında bilgi vermek amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Helmint, tedavi, otoimmün hastalık, alerji.

THERAPEUTIC HELMINTHS: A NEW PERSPECTIVE AGAINST THE PARASITE*

ABSTRACT

An important increase is observed in the prevalence of allergic and autoimmune diseases in developed countries. Differences of immunological responses between parasitic infections and autoimmune or allergic diseases in the organism suggest the use of parasites as therapeutic agent in these diseases. The emergence of new information in this regard is expected to open a new horizon in the treatment of allergic and autoimmune diseases. With this review, it is aimed to give information about therapeutic helminths.

Keywords: Helminth, therapy, autoimmune diseases, allergy.

Son yıllarda endüstrileşmiş toplumlarda yangısal bağırsak hastalıkları (ülseratif kolit ve Crohn hastalığı), şeker hastalığı ve atopi gibi otoimmün ve idiopatik yangısal bozuklukların insidensinde artış tespit edilmiştir (Smits ve Yazdanbakhsh, 2007). Bu hastalıklarda genetik predispozisyon olduğu bilinmesine rağmen, toplumdaki hastalık artışının sadece genetik faktörlerle açıklanamayacak kadar hızlı olduğu görülmektedir. Bu kronik bozuklukların şekillenmesinde çevresel faktörlerin etkisine ilişkin yapılan çalışmalarda insanda yangısal bağırsak hastalıklarının yaygınlığı ile helmint enfeksiyonlarının yaygınlığının ters orantılı olduğu izlenmiştir. Hijyen ve sanitasyon tedbirlerindeki artışla birlikte helmint enfeksiyonlarında azalma sonucunda şehirde yaşayan insanlar yangısal ve otoimmün hastalıklara karşı savunmasız hale getirmektedir (benzer durum bakteriyel enfeksiyonlar için de söylenebilir) (Weinstock ve ark., 2002). Bu derleme ile parazitin bazı hastalıklar üzerine tedavi edici amaçla kullanımına ilişkin bilgi vermek amaçlanmıştır.

İmmün sistem organizmayı bakteri, virüs, mantar ve parazit gibi patojenlere karşı korumaktadır. Bu sistem pekçok hücre alt tipinden oluşur. Bu hücreler birbirinden ayrı olmasına rağmen, salgıladıkları moleküller (sitokin ve kemokinler) sayesinde sürekli birbirleri ile iletişim halindedir ve böylelikle vücuda giren patojenlere ve onların ürünlerine hızlı biçimde cevap verebilirler (Lydyard ve ark. 2011). Doğal bağışıklık organizmanın enfeksiyona karşı ilk savunma hattını oluşturur. Kazanılmış bağışıklığın gelişebilmesi için vücuda giren antijenin tanınması gerekir. Antikor (immunglobulin) üreterek humoral bağışıklığı oluşturan B lenfositler ile antijen tarafından uyarılması sonucu olgunlaşan ve hücresele bağışıklığı

oluşturan T lenfositler bağışıklıkta rol oynar (Lydyard ve ark. 2011).

Patojen, enfeksiyonla savaşacak gücü olmayan konağı öldürür. Patojenlere maruz kalan konak hayatta kalmak için genetik mutasyonla dirençli bir fenotip oluşturmak zorundadır. Son zamanlarda gelişmiş toplumlarda şekillenen sosyo-ekonomik değişim ve medikal teknolojideki gelişmeler patojenlerin konak üzerindeki etkilerini azaltmış olabilir, bu durum da anormal immün yanıtı rehberlik edebilir. Bugün artritis, alerji, yangısal bağırsak hastalıkları ya da multiple skleroz gibi immün sistem hastalıklarının nedenleri arasında anormal immün fonksiyonlar bulunmaktadır (Khan ve Fallon, 2013).

Hipersensitivitenin en sık rastlanan türü olan Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonları hafif klinik belirtilerden yaşamı tehdit eden duruma kadar değişen bozukluklara neden olur (Lydyard ve ark. 2011). Mast hücreleri ile bazofillere bağlanan IgE, organizmada hem parazitlere karşı oluşan reaksiyonlarda hem de alerjik reaksiyonlarda görev alır (Diker 2005). IgE yanıtı sağlıklı bireylerde çok kontrollü şekillenirken bu immunglobulin atopik bireylerde sürekli olarak ve aşırı miktarda üretilir (Diker 2005). Organizmaya giren alerjen karşısında Th2 tip yanıtın şekillenmesini sağlayan bazı sitokinler (IL-4, IL-5 ve IL-13) oluşturulur, mast hücreleri ve eozinofillerin sayısı artar (Middleton ve ark. 1998). Toplumda Th2 yanıtını uyaran helmint enfeksiyonlarının prevalansının azalması ile alerjik hastalıkların prevalansı artar (Cookson ve Moffatt 1997). İmmünoterapi sırasında alerjenin tekrarlı dozlarda uygulanması sonucunda IL-10 üretiminden sorumlu Treg hücrelerin artışı şekillenmiş ve alerjik hastalıklarda görülen klinik tabloda düzelme izlenmiştir (Taylor ve ark. 2004).

İmmun sistemin fonksiyonlarını normal şekilde yürütebilmesi için, kendine ait olan antijeni kendisine ait olmayan antijenden ayırt edebilmesi gerekir. Organizma bu yeteneği lenfositlerin normal gelişimi sırasında kazanılır ve normal koşullar altında yaşam boyu devam eder. Ancak bazı iç veya dış nedenlerden dolayı immün sistem kendi antijenlerine karşı immün yanıt oluşturabilir (Diker 2005). Otoimmün hastalıkların şekillenmesinde yaş, genetik, cinsiyet, enfeksiyonlar ve otoantijenlerin yapısı gibi pek çok faktörün rol oynadığı belirlenmiştir (Lydyard ve ark. 2011).

Çevre ve yaşam koşulları ile alerjik hastalıklar arasındaki bağlantıyı gösteren “hijyen hipotezi”nde şehirlerde yaşayan toplumlarda, kırsal alanlarda yaşayanlara kıyasla paraziter enfeksiyonların düzeyi daha düşükken, alerji düzeylerinin daha yüksek olduğu ifade edilmektedir (Gerrard ve ark. 1976). Son yıllarda gelir düzeyi yüksek toplumlarda multiple sklerozis ve yangısal bağırsak hastalıkları gibi bazı otoimmün hastalıklara ait epidemiyolojinin keskin bir şekilde arttığı tespit edilmiş (Asher ve ark. 2006; Nicolaou ve ark. 2005; Von Mutius ve Vercelli 2010) olsa da bu artıştan sorumlu tutulan şehirli yaşam tarzının etkisi henüz net olarak tanımlanamamıştır. Ancak hava kirliliğindeki artış, alerjenlere artan maruziyet, çocukluk döneminde bağırsaktaki mikrobiyota değişikliği ve helmintler de dahil olmak üzere patojenik mikroorganizmaların çeşitliliğinin rol oynadığı ileri sürülmüştür (McCay 2009).

Helmint enfeksiyonları, özellikle bağırsakta yaşayan nematodlar insanlarda dünya genelinde yaygınlık göstermektedir. Günümüzde gelir düzeyi yüksek toplumlarda helmint enfeksiyonları neredeyse eradike edilmiş olmasına rağmen dünyanın geri kalanında hala önemli bir halk sağlığı problemidir. Parazitlerin konak yanıtı düzenleme yeteneği “anti-inflamatuar tolerans” olarak tanımlanabilir, bu

durumun anlaşılması ile birlikte parazitlerin veya onlardan üretilen bazı ürünlerin, yeni anti-inflamatuar tedavi olarak kullanılabileceği ihtimali güçlenmiştir (Helmby, 2015).

Helmintler organizmada kronik enfeksiyona yol açan çok hücreli, uzun ömürlü parazitlerdir. Konak-parazit etkileşimine bağlı olarak konağın helmint enfeksiyonlarına karşı geliştirdiği immün yanıtlara ilişkin çok sayıda bilgi mevcuttur. Konak içinde fagosite edilemeyen helmintleri ortadan kaldırmak amacıyla bağışıklık yanıtları gelişmektedir (Khan ve Fallon, 2013). Enfekte konak, bağışıklık sisteminde şekillenen mutasyon sonucunda hayatta kalır ve bu gen mutasyonları sonraki kuşağa geçer. Henüz tam olarak doğrulanmış olmasa da insanlarda immünom'un (bağışıklık sistemini oluşturan gen ve proteinler) şekillenmesinde helmintlerin önemli rolü olduğu vurgulamaktadır (Prichard 2011). Antihelmintik yanıt, kazanılmış bağışıklığın bir görevi olarak kabul edilir ve bu yanıt; Th2 sitokinleri, B hücreleri, opsonizasyon ve komplement fiksasyon yeteneğine sahip antikolar, IgE düzeyinde yükselme, aktive olan eozinofil ve mast hücreleri, parazit mukozal dokuya yerleşmişse goblet hücrelerinin hiperplazisi ve mukus üretiminin aktivasyonu ile sürdürülür. Helmint antijenleri organizmada özellikle Th2 hücrelerini aktive eder, bu hücrelerden IL-4 ve IL-5 salgılanmasını sağlar. IL-4 plazma hücrelerinin spesifik IgE üretmesine, IL-5 ise eozinofillerin aktivasyonuna neden olur (helmint enfeksiyonlarında serum IgE düzeyinin ve eozinofil sayısının artmasının nedeni budur). Antijenler tarafından ilk uyarımını takiben üretilen IgE helminte bağlanarak yüzeyini kaplar (McKay 2009).

Helmint antijenlerinin organizmada daha çok Th2 hücrelerini uyarımlarına karşın, özellikle doku içinde yerleşen helmintler Th1 hücrelerini aktive eder ve böylece hücrel yanıt açığa çıkabilir (Fallon ve

ark. 2000). Bu olayda, Th1 hücreleri salgıladıkları sitokinler vasıtasıyla granülatöz yangı (gecikmiş aşırı duyarlılık) reaksiyonunu başlatır ve makrofajları bölgeye çeker. Bölgede biriken hücreler, larvaların veya yumurtaların etrafını çevirerek bunları hapseder. Sonuçta larvalar göç edemez veya yumurtalar gelişemez (Diker 2005).

Helmintle deneysel enfekte fare modellerinde bağırsak nematodlarına karşı şekillenen bağışıklığın Tip-2 sitokin yanıtı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Tip-2 yanıtı; IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 salgılanması ile sonrasında bağırsak mast hücreleri, eozinofiller, goblet hücreleri, enterosit proliferasyonunu kapsar (Diker 2005). Tip-2 yanıtı dokulardaki helmint larvaları veya yumurtalarını çevreleyerek granülom oluşumunu ve doku tamir mekanizmasını da teşvik eder. Helmint enfeksiyonlarında Tip-2 yanıtı esnasında gelişen bağışıklığın bir basamağındaki eksiklik genellikle organizmada patolojinin artması ve doku hasarıyla bağlantılıdır (Harnett ve Harnett, 2008; Taylor ve ark. 2012). Tip-2 yanıtı ek olarak, regülatör T hücresi sayısının artması, IL-10 ve TGF- β seviyesinin yükselmesi şekillenir. Helmint enfeksiyonları ile ilişkili patolojilerde IL-10 önemlidir. Helmintler konaklarında immun yanıt oluşturmada oldukça başarılı olmakla birlikte asıl soru parazitin otoimmün ve alerjik hastalıkların tedavisinde rolü olup olmadığıdır (Helmsby 2009).

Konak - helmint etkileşimini immunolojik olarak değerlendirmek için helminte karşı toleranslı olan ve olmayan konakta şekillenen immun reaksiyonların analizi, helmintten elde edilen ürünlerin *in vitro* ortamda ya da hastalığa özgü geliştirilen fare modellerinde değerlendirilmesi gerekmektedir. Parazitler konağın immun sisteminden kaçabilmek için farklı stratejiler geliştirir, böylelikle konağa yerleşme, gelişme, üreme ve yaşam çemberlerini tamamlama şansı kazanır.

Parazitin konağın immun sistemini manüple etmesi konağı diğer enfeksiyonlara karşı savunmasız durumda bırakabilir, bu durum aynı zamanda immunopatolojik reaksiyonların baskılanması anlamına da gelir. Konağa iyi adapte olmuş bir parazit, gelişimi esnasında konağa fayda da sağlayabilir. Bununla ilgili olarak fare-helmint hayvan modelleri üzerine yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar “tedavi edici (terapötik) helmintler” adıyla yeni bir hipotez ileri sürülmesini sağlamıştır. Bu hipotezde otoimmün ve yangısal hastalıklardan müzdarip insanların bağışıklık sisteminin helmintler ile manüple edilerek yeni tedavi yollarının ortaya çıkarılması hedeflenmektedir. Bununla birlikte, hekimliğin ana ilkelerinden birisi “zarar vermemek” olduğundan “helmint terapi” nin tıbbi potansiyeli savunulurken, bu tedavi stratejisinin potansiyel dezavantajları da dikkate alınmalıdır (McKay 2009).

Tedavi edici helmintler hakkında ilk bilgiler hayvan modellerinden sağlanmıştır (Reyes ve Terrazas 2007). İnsan yangısal ve otoimmün hastalıklarında kullanılan hayvan modelleri enfeksiyona bağlı immunopatoloji ile doku iyileşme mekanizmalarının anlaşılmasında faydalı olmuştur. Araştırmacılar hayvan modellerindeki helmint enfeksiyonlarının bazı hastalıklarda klinik düzelme sağladığını göstermiştir. Th2 immun yanıtı uyaran helmintlerin, Th1 yanıtın baskın olduğu hastalıkları iyileştirdiğini görülmüştür. Ancak bazen helmintlerin bazı hastalıkları daha da kötüleştirdiği belirlenmiştir. Solunum sisteminde hiperreaktivite geliştirilen farelerin *Schistosoma mansoni* ile enfeksiyonu sonrasında parazit sadece solunum yolundaki hiperreaktivitenin düzelmesinde bir fayda sağlamıştır (Mangan ve ark. 2006). Ayrıca solunum yolundaki alerjik yangı *S. mansoni* tarafından parazit yüküne ve zamana bağlı olarak azaltılmıştır (Smits ve ark. 2007). Tedavi edici helmintler sadece Th2

sitokinlerini uyararak etki eder. Ancak organizmada helmintlere yanıtta ortaya çıkan tablo, en azından fare modellerinden alınan sonuçlar, regülatör T hücreleri, B hücreleri ve makrofajların baskın olduğu generalize immün sistem baskılanması veya düzenlenmesi şeklindedir (Reyes ve Terrazas 2007).

Hayvan modellerinden elde edilen veriler, helmint enfeksiyonunun organizmada bazı immün patolojileri iyileştirebileceği ile ilgili ipucu vermektedir. Bu bilgiler, bazı insan hastalıklarının tedavisinde helmint kullanılabilir mi sorusunu akla getirmiştir. Deney hayvanlarındaki çalışmalar sonucunda IL-10'un, helmintlerin terapötik faydası için bir anahtar olabileceği fark edilmiş ve yangısal bağırsak hastalığı tedavisi için rekombinant IL-10 uygulaması öne sürülmüştür (Barbara ve ark. 2000), ancak bu stratejinin denendiği klinik çalışmalar büyük ölçüde olumsuz sonuç vermiştir (Steinhart 2001). Bu olumsuz tablonun muhtemel sebebi istenilen terapötik etkinin helmint enfeksiyonuna karşı organizmada IL-10 üretimi esnasında şekillenen enzimatik basamaklara bağlı olmasıdır. Rekombinant IL-10'un sistemik yolla verilmesi ile bu etki sağlanmamıştır. Benzer şekilde helmint enfeksiyonları esnasında organizmada şekillenen regülatör T ve B hücreleri yangı önleyici ve/veya anti-alerjik etki gösterir, bu durumun da terapötik değeri olduğu tahmin edilmektedir (McKay 2009).

Tedavi edici helmintler hipotezinde organizma içinde hedeflenen immün modülasyonda her bir regülatör hücre ya da molekülün önemini ve varsa hangisinin insandaki hastalıklar için tedavi amacıyla adapte edilebileceğini belirlemek esastır. Helmintlere karşı immünolojik bellek oluşturulan farelerde şekillenen re-enfeksiyon sonucunda yeni giren parazitler hızla (birkaç gün içinde) vücuttan atılır. Hangi antijenlerin hafıza yanıtını tetiklediği ve immünregülatör olayları harekete geçirdiği net olarak

tanımlanabilirse daha önce enfekte bireylerde hastalığın tedavisi için bu antijenleri "ilaç" olarak kullanmak mümkün olur (McKay 2009).

İnsanlarda atopi ve alerjide azalma insidansı nematod ve trematodlarla doğal enfeksiyon ile ilişkili olduğu belirlenmiş, okul çağındaki çocuklarda *Ascaris* ve *Trichuris* enfeksiyonlarının yaygınlığının azalması sonucunda bu çocukların ev tozu akarına karşı duyarlılığın arttığı tespit edilmiştir (Van Den Biggelaar ve ark. 2004). *Schistosoma* ile enfekte bireylerde artan IL-10 üretimi, mevcut atopinin azalmasının sebebi olabilir (Van Den Biggelaar ve ark. 2000), ancak *Ascaris lumbricoides* ile enfekte bireylerde görülen benzer durum IL-10'dan bağımsızdır (Cooper 2009). Konuyla ilişkili çalışmaların bir kısmında *A. lumbricoides* enfeksiyonunun astım gelişmesinde riski arttırdığını gözlenmiştir (Leonardi-Bee ve ark. 2006). Bilimsel araştırmalarda zaman zaman birbirine zıt sonuçlarla karşılaşılabilir. Konaktaki parazit yükünün miktarı, enfeksiyonun kronik olması, eş zamanlı diğer enfeksiyonların varlığı ve çevre farklılıkları çalışmalardan elde edilen sonuçları etkiler. Helmintlerle doğal enfeksiyonların otoimmün ya da yangısal bozukluklarına duyarlılığı azalttığı (ya da azaltmadığı) hakkında daha detaylı araştırmalar yapılması gerekmektedir (McKay 2009).

Bugüne kadar insanlarda helmint tedavi için iki helmint türü (*Trichuris suis* ve *Necator americanus*) klinik olarak test edilmiştir. *Trichuris suis*, domuzla özgü bir nematottur ve göç geçirmeden direkt geldiği bağırsakta yaşar. İnsan kancalı kurdu olarak adlandırılan *N. americanus* ise konakta akciğer göçü geçirerek bağırsağa gelir ve kan ile beslenerek yaşamını sürdürür. Bu parazit konakta önemli gastrointestinal semptomlar ve anemiye neden olabilir (Bethony ve ark. 2006).

İnsanlarda helmint ile tedaviye yönelik ilk çalışmalarda *T. suis* kullanılmıştır (Summers ve ark. 2003). Ülseratif kolit ya da Crohn hastalığı olan insanlara 12-24 ay boyunca (her 2-3 haftada bir) *T. suis* yumurtaları ağız yolu ile uygulanmış ve hastalarda istatistiksel olarak önemli düzeyde semptomatik rahatlama ve/veya iyileşme gözlemlenmiştir (Summers ve ark. 2003, Summers ve ark. 2005a, Summers ve ark. 2005b). Parazitin yaşam süresinin kısa olması sebebiyle hasta insanlarda görülen olumlu etkinin geçici olduğu görülmekle beraber bu yumurtaların tekrarlanan dozlarda sürekli uygulanmasının yangısal bağırsak hastalıkları için gelecek vaat eden yeni tedavi şekli olabileceği düşünülmüştür (Summers ve ark. 2003, Summers ve ark. 2005a, Summers ve ark. 2005b). Üstelik *T. suis* enfeksiyonuna yönelik olarak insanda herhangi bir yan etki de bildirmemiştir (Summers ve ark. 2005a). Ancak tedavi amacıyla *T. suis* yumurtası verilen bir insanda erişkin parazitin görülmesi, esasen domuz paraziti olan *T. suis*'in insanda da parazitlenebileceği şeklinde yorumlanmış ve parazitin tedavi edici özelliğinden ziyade klinik önemli enfeksiyon oluşturabileceği görüşünü ortaya çıkarmıştır (Kradin ve ark. 2006).

Yangısal bağırsak hastalıklarından müzdarip insanlarda hastalığın sakinleştiği dönemde IL-22 düzeyinin arttığı bulunmuştur. Bu interlökin, bağırsaktaki mukusun akışkanlığını arttırmaktadır. Yangısal bağırsak hastalıklarına bağlı olarak bağırsaktaki koruyucu mukus tabakasının genelde zarar gördüğü, böylelikle bağırsaktaki bakterilerin bağırsak duvarına daha da yaklaştığı ve yangıya sebep olduğu, takibinde mukus akışkanlığının etkilendiği belirlenmiştir. Terapötik amaçla verilen *T. suis*'in hastaların bağırsaklarındaki mukus bariyerini onardığı ve böylece hastalığa ilişkin klinik belirtileri rahatlattığı ifade edilmiştir (Helmsby 2015). ABD'de

orta-şiddetli Crohn hastalığı olan hastalarda *T. suis*'in etkisinin değerlendirildiği Faz II klinik çalışmasındaki sonuçların beklenildiği gibi olmamasına rağmen hastalarda anlamı olmayan bazı düzelmelerin not edildiği duyurulmuştur.

Trichuris suis çalışmalarını insan kancalı kurdu olarak bilinen *N. americanus*'un Crohn hastalığı ve astımda tedavi amacıyla uygulama denemeleri takip etmiştir (Croese ve ark. 2006). *N. americanus*'un larvaları ile enfekte edilen Crohn hastaları 20 hafta boyunca takip edilmiş, iki hastada tablo kötüleşirken, yedi hastada gelişme gözlenmiştir (Croese ve ark. 2006). *N. americanus* ve *T. suis* yumurtasının terapötik amaçlı kullanımına İngiltere'de İlaç ve Sağlık Düzenleme Kurumu, *T. suis* yumurtasının terapötik kullanımına ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onay verilmiştir (Khan ve Fallon, 2013). Elde edilen ilk gözlemler ilgi çekici bulunmuş olmakla birlikte sonuçların daha çok hasta üzerinde doğrulanması gerekmektedir.

Son yıllarda çok ilgilenilen konulardan birisi de helmint tedavisinin alerjik belirtileri azaltmada yararlı olup olamayacağıdır. Helmintlerin endemik olduğu bölgelerde yapılan çeşitli araştırmalarda belirli helmintlerin alerji ve astıma karşı koruma oluşturabileceği yönde bulgular elde edilmiştir (Khan ve Fallon, 2013). Kancalı kurt ile enfekte astımlı bireylerde enfeksiyon yoğunluğuna bağlı olarak parazitin koruyucu etkisinin olduğu, ancak *Ascaris lumbricoides* ile enfekte bireylerde astım riskinin belirgin şekilde arttığı belirlenmiştir. Her iki parazitin konaktaki gelişiminde akciğerde göç geçirdiği bilinmektedir. Astımlı bireylerde iki parazitin farklı etki göstermesinin sebeplerinden birisinin askarit enfeksiyonlarının tropikal pulmoner eozinofili sendromuna neden olması olabileceği ifade edilmiştir (Helmsby 2015). Üç hafta arayla *T. suis* yumurtası verilen polen kaynaklı alerjik riniti olan hastalarda

rinit semptomları, IgE düzeyleri veya deri testi reaktivitesi üzerinde önemli bir etki gözlenmemiştir (Helmy 2015).

Gluten alerjisi bulunan bir gruba (çölyak hastası) kancalı kurt tedavisi yapılmıştır. Plasebo grubuna kıyasla kancalı kurt tedavisi gören hastaların immünolojik analizlerinde yangı sitokinlerinde azalma olması (IFN- γ ve IL-17), duodenum biyopsi sonuçlarında genel olarak 5-10 larva dozunun iyi tolere edildiğini göstermiştir. Bununla birlikte hastalarda klinik olarak bir farklılık izlenmemiştir (Davieson ve ark. 2011). Çölyak hastalarında kancalı kurtların terapötik olarak kullanımında daha fazla klinik deneyler yapılması gerekmektedir.

Fare ve ratlardaki alerjik reaksiyonu azaltmada parazit enfeksiyonlarının etkili olduğu gösterilmiştir (Helmy 2009). İnsan helmint terapi çalışmalarında henüz çok fazla pozitif veri elde edilmemiştir. Hayvan modellerinde parazitlere maruz kalımdan sonra alerji gelişiminin önlendiğini gösterilmiştir. Ayrıca, bir kaç hayvan çalışmasında alerji durumunda helmint enfeksiyonlarının yetersizliliği de bildirilmiştir. Bu nedenle, mevcut deneysel verilerin çoğunda alerjik reaksiyon geliştikten sonra şekillenen helmint enfeksiyonlarının çok etkili olmadığı gözlenmiştir (Helmy 2015). Bu da alerjik reaksiyon gelişmiş insanda helmintlerin etkisinin sınırlı olduğu şeklinde yorumlanmaktadır.

Helmint enfeksiyonu ve atopi arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmalarda kullanılan parazit türüne bağlı olarak hem pozitif hem negatif sonuçlar elde edilmiştir. Helmintlerin endemik olduğu toplumlarda antiparaziter uygulama çalışmaları esnasında deri testi reaktivitesinde herhangi bir artış gözlenmemiştir. Ancak anthelmintik tedavi sonrasında ölen parazitlerden salınan antijenler konakta geçici olarak reaktivite artışına neden olmaktadır (Khan ve Fallon 2013).

Multiple sklerosis (MS)'ten müzdarip bireylerde helmint enfeksiyonlarının koruyucu etkisi denemiştir (Correale and Farez, 2007). Yaklaşık olarak 4,5 yıllık bir zaman periyodunda takip edilen bir çalışmada, helmint ile enfekte MS hastalarının, enfekte olmayanlarla karşılaştırıldığında, hastalığın önemli ölçüde daha az nüks ettiği tespit edilmiştir. Bu hastaların antihelmintik ile tedavisi sonucunda klinik durumlarının kötüleştiği belirlenmiş, bu durum tedavi sonrası IL-10 ve TGF- β konsantrasyonunun azalması, IFN- γ ve IL-12 salgılanmasındaki artış ile ilişkilendirilmiştir. Bu sonuçlar helmint tedavinin MS hastalarında bazı yararları olabileceğini göstermektedir. Faz I denemelerinde MS hastalarında *T. suis* tedavisi sırasında lezyon oluşumunda azalma olduğu, serum IL-4 ve IL-10 düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda MS hastalarında *T. suis* veya kancalı kurt kullanımının işe yaradığı veya çalışmanın devam ettiği kayıt edilmiştir (Correale and Farez, 2007). MS hastalığına ek olarak sedef, otizm ve romatoid artritli hastalarda da *T. suis* yumurtalarının kullanımı klinik olarak denenmektedir (Helmy 2015).

Helmint tedavisi için canlı parazit ile enfeksiyon yerine *in vitro* ortamda üretilen bazı helmint ürünlerinin etkisi de araştırılmıştır. Helmintler konaklarında yaşarken protein, karbonhidrat ve lipidlerin zengin bir karışım salgılar. Eksretuar-sekretuar (ES) ürünleri olarak adlandırılan bu ürünler organizmada immun düzenleyici olarak etki ederler. Bugüne kadar en iyi tanımlanan ürün *Acanthocheilonema vitae* ES62 molekülüdür (Harnett 2014). ES62 molekülü dendrik hücreleri Th2 yanıt yönünde destekler, Th1 ve Th17 polarizasyonunu engeller, IL-10 salgılanmasını teşvik eder. Helmintlerin çeşitli ES ürünleri de organizmadaki bağışıklık yanıtının Th2 yönünde farklılaşmasını yönetebildiği, regülatör T hücreleri

farklılaşmasını da teşvik ettiği gözlenmiş ve bu sebepten dolayı yangısal hastalıklar için terapötik bir potansiyel olduğu düşünülmüştür. ES moleküllerinin farelerde solunum yollarında şekillenen aşırı duyarlılığı karşı koruma sağlayabileceği gösterilmiştir. Bu moleküllerin T regülatör hücre sayıları ve IL-10 salgılanmasını arttırmasının yanı sıra akciğerlerin eozinofil ve nötrofil infiltrasyonunu inhibe ederek peribronşial yangıyı sınırlayıcı etkileri de vardır. Ayrıca deney hayvanlarında deneysel geliştirilen kolit modellerinde ES moleküllerinin intestinal yangıyı inhibe ettiği belirlenmiştir (Harnett 2014). Bu sonuçlar helmint ürünlerinin yeni ilaç keşifleri için heyecan verici bir potansiyeli olduğunu düşündürmekle birlikte bu ürünlerin detaylı olarak analizi gerekir (Harnett 2014). Rekombinant teknikle üretilecek helmint molekülünün terapötik amaçla uygulanmasının etkinliğini hakkında henüz çok fazla bilgi yoktur. Üstelik günümüzün teknolojiyle konakta immunitiyi hem düzenleyen hem de bloke eden mekanizmalarda görev yapabilen çok sayıda molekülün düşük düzeyde salınımını sağlayabilecek ticari bir ürün mümkün değildir. Çünkü organizmada helmintlerin oluşturduğu belirlenen ve terapötik amaçla uyarılması arzu edilen bu bağışıklık durumu parazitin çok uzun süredir konakla birlikte yaşaması sonunda ortaya çıkmıştır (Helmsby 2015)

Helmint tedavisine ilişkin bazı kaygılar hâlihazırda mevcuttur. Bu konuda dikkat çeken noktalardan birisi tedavi amacıyla uygulanan parazitin konakta minimum patoloji oluşturması gerektiğidir. *S. mansoni* gibi konakta ciddi patoloji oluşturan bazı parazitlerin bu amaçla kullanımı uygun değildir. Bebek ve yaşlılar gibi immun sistemi zayıf ya da farklı sebeplerle immun sistemi baskılanmış hastalarda bu tedavinin kullanımına dair henüz bilgi yoktur. Helmint tedavisi esnasında organizmada gelişen immün yanıtın konağın bakteriyel, viral veya

protozoonlara karşı duyarlılığını artırma potansiyeli vardır. Helmint ile tedavi esnasında organizmada eozinofillerin katıldığı bazı spesifik hastalıklar (eozinofilik özefajit gibi) potansiyel olarak şiddetlenebilir. Konaklarının çeşitli dokularına yerleşen helmintlerin tedavi amacıyla kullanılması uygun değildir. Tedaviyi takiben helmintlerin konağa yerleşmesi ve üremeye başlaması olası bir risktir. Beklenmeyen sonuçlar için vaka uzun vadede izlenmelidir (McKay, 2009).

Helmintlerin bağışıklık sistemi için pozitif etkileri vardır, sadece immünolojik mekanizmalar için yararlı bir araç olarak değil aynı zamanda yangısal hastalıklar için potansiyel bir tedavi olarak kullanılabilir. Helmintlerle karşılaşma organizmada doğal hücrelerin alarma geçmesi olarak tanımlanabilir. Ancak etkili bağışıklık, adaptif bölgenin uyarılması ile şekillenir. Bu geçiş köprü oluşturmak için doğuştan gelen birçok tip 2 yanıt mekanizması başlatılır. Son zamanlarda denemeler ve klinik öncesi değerlendirmelerin sonucu, daha fazla klinik görüş birliği edilebilmesi için daha çok çalışma yapılması gerektiğini göstermektedir (Khan and Fallon 2013).

Deney hayvanı çalışmalarından elde edilen sonuçlar helmint enfeksiyonlarının güçlü bağışıklık aktivitesi gösterdiği ve devam eden bağışıklık yanıtlarını değiştirebildiği yönündedir (Helmsby 2015). Buna ek olarak, parazitlerin endemik olarak yaygınlık gösterdiği yerlerde yaşayan insanlar üzerine yapılan çalışmalar, birçok kronik helmint enfeksiyonunun yangısal ve otoimmun hastalıkların baskılanması ile bağlantılı olduğunu ortaya çıkarmıştır. Ancak, bugüne kadar yayınlanan klinik çalışmalarda başarı oranı çok düşüktür. Helmintlerin tedavi edici yönüne ilişkin klinik çalışmalar çoğunlukla helmint hastalıklarının endemik olmadığı ülkelerde yaşayan hastalar üzerinde yürütülmüştür.

Bu tip tedaviler -geliştirildiği takdirde- yangısal hastalıkların en yaygın gözlemlendiği gelişmiş toplumlarda ve muhtemelen de daha önce helmint enfeksiyonlarına maruz kalmamış bireylerde kullanılacaktır. Ancak helmint enfeksiyonlarının tedavi edici hipotezin geliştirilmesini sağlayan olumlu etkileri endemik bölgede yaşayan insanlardan bildirilmiştir. Parazitlerin yaygın olduğu bölgede yaşayan insanlar, çocukluk dönemlerinin başlangıcında enfekte olabilmektedir. Üstelik anne hamileliği sırasında helmintle enfekte olduğunda fetüs de helmint antijenlere maruz kalabilmektedir (King ve ark. 1998). Hamilelik sırasında oluşan bu durumun fötusta bazı değişikliklere yol açması muhtemeldir (Helmbly 2015). Hayatın ilk dönemlerinde helmint enfeksiyonlarına maruz kalmanın organizmaya nasıl bir katkı sağladığı henüz bilinmemektedir. Helmintlerle terapide başarılı olunması için belki de bu yangısal hastalıklar başlamadan önce helmintlere maruz kalınması ya da genç yaşta maruz kalındığında bağışıklık sisteminin onlarla iş birliğini geliştirmesi için süre tanımak gerekebilir (Helmbly 2015). Bunun yanı sıra daha önce helmintle enfekte olmamış veya enfekte olmuş bireylerde helmintlerin tedavi amaçlı kullanımında farklı bir etki şekillenip şekillenmeyeceği de aydınlatılması gereken bir konudur (Khan ve Fallon 2013).

Helmint kullanılarak bazı hastalıkların tedavi edilmesi temelde konağın doğal yanıtının enfeksiyonlara karşı tedavi amaçlı kullanılmasıdır. Hayvan modellerinde helmint tedavisinin bazı yan etkileri de rapor edilmiştir (Chen ve ark. 2005; Chen ve ark. 2006). Deney hayvanı çalışmalarında genelde akut karakterde hastalık tablosu oluşturulmaktadır, helmintlerin terapötik kullanımının uzun vadede gelişen sonuçlarıyla (iyi yönde: uzun süreli koruma/ kötü yönde: fibrozis başlangıcı) ilgili henüz yeterli

bilgi yoktur. Üstelik deneysel enfeksiyon yapılmasına rağmen, canlı parazit barındırdığını bilen bazı hastalar bu durumu psikolojik olarak kabul etmeyebilir (Khan ve Fallon, 2013).

Son yıllarda sağlıklı bir bağırsak korunmasında bağırsak mikrobiotasının kompozisyonunun etkisine vurgu yapılmakta, mikrobiotanın bağışıklık yanıtlarını şekillenmesinde rolü ilgi çekmektedir (Helmbly 2015). Helmintlerin bağırsak mikrobiotasının bir parçasını olup olmadığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Helmint tedavisinin uygulandığı bazı insanlardan umut verici veriler elde edilmiş olsa da tedavi amaçlı kullanılan helmint türlerinin uygunluğu, dozu, hastalığın akut veya kronik olup olmaması gibi araştırılması gereken bazı hususlar mevcuttur. Buna ek olarak, helmintlerden üretilen anti-inflamatuar moleküllerin kullanımı henüz klinik ölçekte test edilmemiştir, ancak bu moleküller anti-inflamatuar ilaç geliştirmek amacıyla yeni moleküller olarak sunulabilir (Helmbly 2015). Sonuç olarak helmintlerin bazı otoimmün hastalıklarda umut vaat edici olmasına dair ilk bilgiler ortaya çıkmaya başladıktan sonra bu konu özellikle medyada çok yer almaya başlamış olsa da helmintlerin, konakların tedavi sürecine katkı sağladığına dair daha çok bilgi elde edilmesine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Asher, M.I., Montefort, S., Bjorksten, B., Lai, C.K.W., Strachan, D.P., Weiland, S.K., Williams H & ISAAC Phase Three Study Group (2006). Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases One and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*, 368, 733–743.
- Barbara, G., Xing, Z., Hogaboam, C.M, Gaudie, J. & Collins, S.M. (2000). Interleukin 10 gene transfer prevents experimental colitis in rats. *Gut*, 46, 344–349.
- Bethony, J., Brooker, S., Albonico, M., Geiger, S.M., Loukas, A., Diemert, D. & Hotez, P.J. (2006). Soil-transmitted helminth infections: ascariasis,

- trichuriasis, and hookworm. *Lancet*, 367(9521), 1521–1532.
- Chen, C.C., Louie, S., Mc Cormick, B., Walker, W.A. & Shi, H.N. (2005). Concurrent infection with an intestinal helminth parasite impairs host resistance to enteric *Citrobacter rodentium* and enhances *Citrobacter*-induced colitis in mice. *Infection and Immunology*, 73, 5468–5481.
- Chen, C.C., Louie, S., Mc Cormick, B., Walker, W.A. & Shi, H.N. (2006). Helminth-primed dendritic cells alter the host response to enteric bacterial infection. *Journal of Immunology*, 176, 472–483.
- Cookson, W.O. & Moffatt, M.F. (1997). Asthma: An epidemic in the absence of infection? *Science*, 275, 41–42.
- Cooper, P.J. (2009). Interactions between helminth parasites and allergy. *Current Opinion of Allergy Clinical Immunology*, 9, 29–37.
- Correale, J. & Farez, M. (2007). Association between parasite infection and immune responses in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 61, 97–108.
- Croese, J., O'neil, J., Masson, J., Cooke, S., Melrose, W., Pritchard, D. & Speare, R. (2006). A proof of concept study establishing *Necator americanus* in Crohn's patients and reservoir donors. *Gut*, 55, 136–137.
- Daveson, A.J., Jones, D.M., Gaze, S., McSorley, H., Clouston, A., Pascoe, A., Cooke, S., Speare, R., MacDonald, G.A., Anderson, R., McCarthy, J.S., Loukas, A. & Croese, J. (2011). Effect of hookworm infection on wheat challenge in celiac disease, a randomised double-blinded placebo controlled trial. *PLoS One*, 6, e17366.
- Diker, S.K. (2005). *Immunoloji*, 2. baskı, Medisan, Ankara. Sayfa 214–216.
- Fallon, P.G., Richardson, E.J., Smith, P. & Dunne, D.W. (2000). Elevated type 1, diminished type 2 cytokines and impaired antibody response are associated with hepatotoxicity and mortalities during *Schistosoma mansoni* infection of CD4-depleted mice. *European Journal of Immunology*, 30, 470–480.
- Gerrard, J.W., Geddes, C.A., Reggin, P.L., Gerrard, C.D., Horne, S. (1976). Serum IgE levels in white and metis communities in Saskatchewan. *Annals of Allergy*, 37, 91–100.
- Harnett, W. (2014). Secretory products of helminth parasites as immunomodulators. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 195, 130–136.
- Harnett, W. & Harnett, M.M. (2008). Therapeutic immunomodulators from nematode parasites. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 10, 18–28.
- Helmbly, H. (2009). Helminths and our immune system: friend or foe? *Parasitology International*, 58, 121–127.
- Helmbly, H. (2015). Human helminth therapy to treat inflammatory disorders-where do we stand? *BMC Immunology*, 16, 12.
- Khan, R. & Fallon, P.G. (2013). Helminth therapies: Translating the unknown unknowns to known knowns. *International Journal for Parasitology*, 43, 293–299.
- King, C.L., Malhotra, I., Mungai, P., Wamachi, A., Kioko, J., Ouma, J.H. & Kazura, J.W. (1998). B cell sensitization to helminthic infection develops in utero in humans. *Journal of Immunology*, 160, 3578–3584.
- Kradin, R.L., Badizadegan, K., Auluck, P., Korzenik, J. & Lauwers, G.Y. (2006). Iatrogenic *Trichuris suis* infection in a patient with Crohn's disease. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 130, 718–720.
- Leonardi-Bee, J., Pritchard, D.I. & Britton, J. (2006). Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 174, 514–523.
- Lydyard, P., Whelan, A., Fanger, M. (2011). *BIOS Instant Notes in Immunology*. Taylor & Francis Group, New York and London.
- Mangan, N.E., Vanrooijen, N., McKenzie, A.N. & Fallon, P.G. (2006). Helminth-modified pulmonary immune response protects mice from allergen-induced airway hyperresponsiveness. *Journal of Immunology*, 176, 138–147.
- McKay, D.M. (2009). The therapeutic helminth? *Trends in Parasitology*, 25, 110–114.
- Middleton, E., Reed, C.E., Ellis, E.F., Adkinson, N.F., Yunginger, J.W. & Buse, W.W. (1998). *Allergy*, Volume II. 5th edition. Mosby-Year Book Inc, St Louis, Missouri.
- Nicolaou, N., Siddique, N. & Custovic, A. (2005). Allergic disease in urban and rural populations: increasing prevalence with increasing urbanization. *Allergy*, 60, 1357–1360.
- Reyes, J.L. & Terrazas, L.I. (2007). The divergent roles of alternatively activated macrophages in helminthic infections. *Parasite Immunology*, 29, 609–619.
- Smits, H.H. & Yazdanbakhsh, M. (2007). Chronic helminth infections modulate allergen-specific immune responses: protection against development of allergic disorders? *Annals of Medicine*, 39, 428–39.
- Smits, H.H., Hammad, H., van Nimwegen, M., Soullie, T., Willart, M.A., Lievers, E., Kadouch, J., Kool, M., Kos van Oosterhoud, J., Deelder, A.M., Lambrecht, B.N. & Yazdanbakhsh, M. (2007). Protective effect of *Schistosoma mansoni* infection on allergic airway inflammation depends on the intensity and chronicity of infection. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 120, 932–940.
- Steinhart, H. (2001). Clinical perspectives – biologics in IBD: what's all the fuss? *Canadian Journal of Gastroenterology*, 15, 799–804.
- Summers, R.W., Elliott, D.E., Qadir, K., Urban, J.F.J., Thompson, R. & Weinstock, J.V. (2003). *Trichuris suis* seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology*, 98, 2034–2041.
- Summers, R.W., Elliott, D.E., Urban, J.F.J., Thompson, R. & Weinstock, J.V. (2005a). *Trichuris suis* therapy in Crohn's disease. *Gut*, 54, 87–90.
- Summers, R.W., Elliott, D.E., Urban, J.F.J., Thompson, R.A. & Weinstock, J.V. (2005b). *Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*, 128, 825–832.

- Taylor, A., Verhagen, J., Akdis, C.A. & Akdis, M. (2004). T regulatory cells in allergy and health: A question of allergen specificity and balance, *International Archive of Allergy and Immunology*, 135, 73–82.
- Taylor, M.D., van der Werf, N. & Maizels, R.M. (2012). T cells in helminth infection: the regulators and the regulated. *Trends in Immunology*, 33, 181–189.
- Van den Biggelaar, A.H., Rodrigues, L.C., Van Ree, R., Van der Zee, J.S., Hoeksma-Kruize, Y.C., Souverijn, J.H., Missinou, M.A., Borrmann, S., Kremsner, P.G. & Yazdanbakhsh, M. (2004). Long-term treatment of intestinal helminths increases mite skin-test reactivity in Gabonese schoolchildren. *Journal of Infectious Diseases*, 189, 892–900.
- Von Mutius, E. & Vercelli, D. (2010). Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nature Reviews of Immunology*, 10, 861–868.
- Weinstock, J.V., Summers, R.W., Elliott, D.E., Qadir, K., Urban, J.F. Jr & Thompson, R. (2002). The possible link between de-worming and the emergence of immunological disease. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 139, 334–338.