

Helmintoterapi

Helminthotherapy

Umut GAZİ¹, Ayşegül TAYLAN ÖZKAN²

¹ Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

² Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

ÖZET

Helmintoterapi, inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların tedavisine yardımcı olmak amacıyla konak bağışıklık sisteminin nematodlar başta olmak üzere bazı helmintlerin kullanılmasıyla uyarılmasıdır.

Ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile sağlık profilleri arasındaki ilişki son derece karmaşıktır. Helmint infeksiyonlarının yaygın olduğu geri kalmış ülkelerde otoimmün hastalıkların prevalansı son derece düşüktür. Diğer yandan, gelişmiş ülkelerde ise otoimmün ve kronik inflamatuvar organik hastalıkların sıklığı son yüzyılda önemli ölçüde artış göstermiştir. Hijyen standartlarındaki yükselişle helmint infeksiyonlarında görülen düşüşün inflamatuvar hastalıkların çoğalmasında rolü olduğu düşünülmektedir. Bu gözlem, insan mikro ortamında bol miktarda bulunan bazı organizmaların sağlıklı bir immün sistemin gelişimi için gerekli olduğu ve bağışıklığı düzenleyici veya baskılayıcı bir etkiye sahip olduğunu iddia eden "hijyen" ve "eski dost" hipotezlerini doğrulamıştır. Bu hipotezlere göre parazitler başta olmak üzere bazı organizmalara maruziyetin azalması bağışıklık kaynaklı hastalıklarda artışa neden olmuştur.

Helmintler konak içindeki kalıcılıklarını sağlamak için konak bağışık yanıtını tüm yönleriyle etkileyen bir dizi immün modülatör mekanizmalar kullanmaktadırlar. Helmintlerin etkisiyle bağışık yanıtındaki ana yollarda T_H1 'den T_H2 fenotipine kayma olur, T düzenleyici ve B düzenleyici fenotipler artar ve inflamatuvar sitokinlerin seviyeleri azalır. Konak bağışıklığının bu geniş spektrumlu modülasyonu hem amaçlanan hem de istenmeyen sonuçlara sahiptir. Bu modülasyon sayesinde konak, parazitin oluşturduğu hasarın bastırılmasının yanı sıra allerjik, otoimmün ve inflamatuvar reaksiyonların azalmasından da faydalanır. Helmintlerin hem edinsel hem de doğuştan gelen bağışıklık sistemi üzerinde baskılayıcı ve düzenleyici etkiler göstermesi helmintlerin tedavi amaçlı kullanılması üzerine birçok araştırmaya yön vermiştir. Antihelmintik tedavinin atopik belirtileri ve inflamatuvar hastalık aktivitesini artırmanın yanında ayrıca allerji ve otoimmün hastalıklı hayvan modellerinde helmintlerin koruyucu etkisi olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Hayvan deneylerinden elde edilen bu verileri takiben yapılan birçok çalışma, günümüzde hala daha bu terapinin insanda uygulanabilirliğini test etmeye ve immün modülasyonu sağlayan helmintik molekülleri tanımlamaya devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Helmint; Tedavi

SUMMARY

Helminthotherapy

Umut GAZİ¹, Ayşegül TAYLAN ÖZKAN²

¹ Department of Medical Microbiology and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Near East, Lefkosa, Turkish Republic of Northern Cyprus

² Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Hitit, Corum, Turkey

Helminthotherapy is the stimulation of the host immune system using certain helminths, especially nematodes, to aid in the treatment of inflammatory and autoimmune diseases.

The relationship between the development status of countries and the associated health profile is extremely complex. The prevalence of autoimmune diseases is extremely low in underdeveloped countries where helminth infections are common. On the other hand, in developed countries, the frequency of autoimmune and chronic inflammatory diseases has increased significantly in the last century. The rise in hygiene standards causing reduction in helminthic infections, is thought to play a role in the increased incidences of inflammatory diseases. This observation has led to "hygiene" and "old friend" hypotheses claiming that some organisms in abundant amounts in the human microenvironment are necessary for the development of a healthy immune system and are associated with immunomodulatory or immune-repressive effects. According to these hypotheses, a decrease in exposure to certain organisms, especially parasites, has caused an increase in immune-mediated diseases.

Helminths use a range of immunomodulatory mechanisms that affect the host immune responses, in all aspects, to maintain their persistence within the host. Helminth can skew immune response from T_H1 to T_H2 phenotype, increase both T- and B-regulatory cell levels, and decrease inflammatory cytokines release. This broad-spectrum modulation of the host immune system has both intended and undesirable consequences. Thanks to this modulation, the host benefits from the suppression of allergic, autoimmune and inflammatory reactions as well as suppression of parasitic damage.

The suppressive and regulatory effects of helminths on both acquired and innate immune systems have led to many investigations on their use for treatment purposes. In addition to studies showing the effects of anti-helminthic treatment in enhancing atopic manifestations and inflammatory diseases, helminths have also been shown to have protective effects in animal models of allergy and autoimmune disease. Many studies following this data obtained from animal studies still continue today to both identify helminthic immunomodulatory molecules and to test implementability of helminthotherapy for human diseases.

Key Words: Helminth; Treatment

Nematod, sestodlar ve trematodları kapsayan helmintler, tek başlarına olduğu gibi parazitler olarak da yaşamlarını sürdürebilen çok hücreli organizmalardır^[1]. Bugün dünyadaki en yaygın enfeksiyöz ajanlar arasında sayılan helmintler, küresel nüfusun neredeyse üçte birini infekte etmelerine rağmen, infekte kişilerin büyük kısmı asemptomatiktir^[2,3]. Patolojik sonuçlar yalnızca bağırsıklığı zayıflamış ve bu nedenle bağırsak solucan enfeksiyonlarına çok duyarlı bireylerde görülmez, düşük parazit yüküne rağmen immünolojik olarak çok reaktif olan bireylerde de görülebilir. Helmintler, konak içerisindeki parazitler yaşamları sırasında konak immün sistemin düzenleyici yolakları etkileyerek haftalar, aylar hatta yıllarca hayatlarını devam ettirebilirler^[3].

Bu güçlü immün modülatör özelliklerinden dolayı helmint parazitlerinin, birçok hastalık ve sendromdan da sorumlu oldukları düşünülmektedir^[2]. Bu görüşe uygun olarak birçok çalışmada, helmint ile infekte olan popülasyonlardaki otoimmün ve anormal T_H2 ile ilişkili hastalık (astım veya allerjik rinit gibi) seviyelerinin nispeten daha düşük olduğunu gözlemlenmiştir^[4]. Bu epidemiyolojik bulguları açıklayıcı iki önemli hipotez geliştirilmiştir: "hijyen hipotezi" ve "eski dost hipotezi". Hijyen

hipotezine göre batı ve son zamanlarda gelişmekte olan ülkelerde artan hijyenik ortamlardan ötürü çocukluk dönemi enfeksiyonlarına maruziyetin azalması, çapraz enfeksiyon olasılığını düşürüp sağlıklı bir immün sistemin gelişimini engellemekte ve bu da sonraki yaşlarda otoimmün ve allerjik hastalıkların görülme sıklığının artmasına neden olmaktadır^[5]. Buna paralel olarak eski dost hipotezi de helmintler ve mikrobiyota üyeleri de dahil olmak üzere birçok farklı mikroorganizmanın memeli konakla birlikte çağlar boyunca evrildiklerini ve immün modülatör mekanizmaların tetikleyicisi olarak hareket ettiklerini savunmaktadır^[1].

Helmintlerin, T hücrelerin işlevini inhibe etmek ve immün yanıtı düzenleyici T hücreleri (T_{reg}) indüklemek için salgıladıkları immün modülatör moleküllerinin yanında immün yanıtı baskılayıcı birçok mekanizması vardır. Bu tür genel immün yanıtı baskılayıcı yolakların helmintlerle aktivasyonu, hem allerjiye sebep olan T_H2 hücrelerinin hem de otoimmün hastalıklarla ilişkili T_H1/T_H17 hücrelerinin baskılanmasını sağlar^[6]. Bunun yanında parazitlerin tetiklediği tip 2 immün yanıtın, T_H1/T_H17 hücrelerinin aracılık ettiği hastalıkların bastırılmasında da etkin rol oynayabileceği düşünülmektedir^[6].

HELMİNTLERE KARŞI GELİŞEN TİP 2 İMMÜN YANIT

Tip 2 immün yanıt (T_H2), allerji ve astım gibi hastalıkların patolojisi ve antihelmint immün yanıtının yanı sıra doku hasarının tamiri ile de ilişkilendirilmiş olan bir immün yanıtıdır^[7]. Doku tamiri ile olan bu ilişkisi nedeniyle günümüzde, hem bağırsağımızda yaşayan helmintlere karşı direnci geliştirmek hem de dokularımızı kolonize eden helmintlerin neden olduğu doku hasarını onarmak için helmintlere karşı tip 2 immün yanıtının tetiklendiği düşünülmektedir^[3,8]. Bu tepki, interlökin-4 (IL-4) ve IL-5 gibi T_H2 sitokinlerin üretimini yanında IgE salınımı, eozinofili, mastositöz, goblet hücre farklılaşması ve mukus üretimindeki artış ile karakterize edilir^[8,9]. Farelerde helmint infeksiyonları sırasında bu tip 2 yanıtının gelişmemesi, bağırsağın koruyucu özelliğinin kaybolması ve bunu takiben oluşan bağırsak bakteri infeksiyonu sonucu gelişen öldürücü sepsis ile ilişkilendirilmiştir^[10].

Buna kıyasla, helmint infeksiyonlarının kronikleştiği durumlarda, periferik T hücrelerinin parazit antijenleriyle uyarılmaya yanıtız oldukları bugün literatürde de benimsenen bir düşüncedir^[2]. Bu bulgular, helmint infeksiyonu sırasında immün yanıtı düzenleyici mekanizmaların tanımlanmasına yönelik çalışmaların yoğunlaşmasına yol açmıştır. Yukarıda tarif edilen T_H2 cevabına ek olarak, T_{reg} hücreleri, B_{reg} hücreleri ve alternatif olarak aktive edilmiş (veya M2) makrofajlar, helmint infeksiyonlarında işlev gören immün yanıtı düzenleyici yolağın kilit bileşenleri olarak tanımlanmışlardır^[3,8,11-13].

İmmün yanıtı düzenleyici yolak, “modifiye edilmiş T_H2 tipi yanıtı” olarak bilinen konak yanıtının gelişmesine neden olur. Düzenleyici hücrelerin yanında IL-10 ve TGF- β gibi antiinflamatuvar sitokin üretimi ve yüksek IgG4/IgE oranları ile ilişkilendirilmiş olan bu yanıt, muhtemelen T_H2 immün yanıtıyla ilgilidir ve helmint hastalıklarında sıklıkla görülen aşırı belirtilerin sınırlandırılmasında etkin rol oynar^[4,8,14,15]. Bu mekanizmalar patolojik ve klinik belirtilerin azalmasına ve toleransa sebep olarak konakta parazitin uzun süre canlı kalmasını sağlar^[4].

Helmintlerin, otoimmün/otoinflamatuvar ve allerjik immün yanıtları baskılamak için kullanabilecekleri yollar iki ayrı kategoride sınıflan-

dırılabilirler: allerjiye sebep olan T_H2 yanıtı ve otoimmün/otoinflamatuvar T_H1/T_H17 tepkisini, immün yanıtı düzenleyici mekanizmalar (örn. T_{reg} hücreleri) aracılığıyla inhibe edenler ve parazit spesifik tip 2 yanıtı aktive ederek T_H1 ve T_H17 aracılı tepkileri inhibe edenler^[6,8].

DENEYSEL HAYVAN MODELLERİNDE HELMİNTOTERAPİ

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBD), gastrointestinal sistemin kronik nükseden bir inflamatuvar durumudur ve bağırsak epitel bariyerinin geçirgen hale gelişini takiben oluşan mukozal inflamasyon ile ilişkilidir^[16-18]. İBD patolojisini çalışmada kullanılan üç tür hayvan modeli vardır: (i) kimyasal ajanlarla indüklenen modeller, (ii) deneysel olarak değiştirilmiş immün yanıtı modeller ve (iii) bağırsak epitel defekti olan modeller^[1].

Bu hayvan modellerinden elde edilen sonuçlar, kolit tablosunun farklı helmint türlerine önceden maruz kalınmasıyla hafifletilebileceğini göstermiştir^[1]. Kolit gelişmesini engelleyen helmintlere örnek olarak *Schistosoma mansoni*, *Heligmosomoides polygyrus*, *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma cercariae*, *Hymenolepis diminuta*, *Trichinella spiralis* ve *Trichurus muris* verilebilir^[16,19-27]. Buna ek olarak kolit ile eş zamanlı başlatılan *S. mansoni* infeksiyonu ile kolit sonrası başlatılan *H. polygyrus* infeksiyonlarının da kolitte gerilemeye sebep olduğu rapor edilmiştir^[28-30]. Helmintlerin bu etkileri, T_H2 polarizasyonu ile T_H2 sitokin üretimini artırmanın yanında immün yanıtı düzenleyici ağı indükleyerek sağlayabildikleri düşünülmektedir^[2,6,31].

Bunun yanında helmintlerin koruyucu etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. IL-10 gen ekspresyonunun baskıladığı farelerde spontan kolitlere karşı koruyucu etkisi olmasına rağmen *H. polygyrus*'un *Citrobacter rodentium* kaynaklı koliti ve *H. diminuta*'nın da oksazolona bağlı koliti şiddetlendirdiği gözlemlenmiştir^[32,33]. Ayrıca, oksazolona bağlı kolitin kısmen IL-5'e bağımlı eozinofili tarafından yönlendirildiği ve kolit seviyesinin, helmint ile indüklenen T_H2 yanıtı ile artırılabilirliği düşünülmektedir^[34].

Helmintler konak içerisinde yaşamlarını sürdürürken metabolizmalarının son ürünlerinin uzak-

laştırılması için “cıkartı”lar ve konak veya besinle ilişkili olarak da “salgı”lar üretirler.^[35,36] Bu cıkartı ve salgıların da tedavi maksadıyla kullanılabilir oldukları gösterilmiştir. Hayvan modellerinde kolite karşı etkin olduğu gösterilen helmint salgılarına örnek olarak migrasyon inhibitör faktörü (MIF)-2, sistatinler ve P28GST verilebilir^[1]. Bunlardan P28GST'nin T_H2 immün yanıtı indükleyerek kolite gerilemeye sebep olduğu, aynı etkinin MIF-2 ve sistatin tarafından immün yanıtı düzenleyici yolağı etkileyerek sağlandığı düşünülmektedir^[22,37,38].

Multipl Skleroz

Multipl skleroz (MS) beyin, omurilik ve optik sinirler de dahil olmak üzere santral sinir sistemini etkileyen ve felç ile sonlanabilen kronik bir otoimmün hastalıktır^[39]. Patolojinin başlıca nedeni miyelin kılıfına karşı yönlendirilmiş immün yanıtı ve doku hasarı, immünglobulin, kompleman ve T hücre aracılığıyla gerçekleşir^[1].

Deneyel otoimmün ensefalomyelit, miyelin proteinleri/peptidleri ile pro-inflamatuvar T hücre yanıtının indüklendiği bir MS fare modelidir ve tıpkı insandaki MS'de olduğu gibi, meydana gelen doku hasarı T_H1 ve T_H17 hücreleri aracılıdır^[1].

Fare modellerinde *H. polygyrus*, *S. mansoni*, *T. spiralis* ve *Fasciola hepatica* ile öncül infeksiyonların otoimmün ensefalomyelit gelişimini etkilediği gözlemlenmiştir^[40-43]. Sewell ve arkadaşları ile Gruden-Movsesijan ve arkadaşları, indüklenen T_H2 immün yanıtın önemini vurgularken Wilson ve arkadaşları ile Walsh ve arkadaşları sırasıyla B_{reg} ve T_{reg} hücrelerin etkin olabileceğini rapor etmişlerdir^[41-44]. Bunun yanında Gruden-Movsesijan ve arkadaşları ile Welsh ve arkadaşları *T. spiralis* ve *H. polygyrus* ile infekte edilen fareden alınan mezenter lenf düğüm hücrelerinin ve splenositlerin otoimmün ensefalomyelit gelişiminde gerilemeye sebep olabileceğini öne sürmüşlerdir^[42,43]. Ensefalomyelit gelişiminde rolü olduğu gösterilen bir diğer helmint de *S. mansoni* yumurtası olup T_H2 immün yanıtını uyararak etkili olduğu düşünülmektedir^[41].

Tam aksi yönde, helmintlerin santral sinir sistemi otoimmünitesine karşı koruyucu bir etkisi olmadığını bildiren çalışmalar da vardır; örneğin, *Strongyloides venezuelensis* infeksiyonu otoimmün ensefalomyelitini ilerlemesini engelleyememiştir^[45].

Tıpkı İBD hayvan modellerinde olduğu gibi, otoimmün ensefalomyelit hayvan modellerinde de etkin olabileceği düşünülen helmint salgıları vardır. Bunlar arasında ShK, AcK1 ve BmK1 peptidlerinin otoreaktif hafıza T hücre aktivasyonlarını engelledikleri gösterilmiştir^[46-48]. Buna ek olarak şistozom çözünür yumurta antijenlerinin de immün yanıtı T_H1 'den T_H2 'ye yönlendirip hayvan MS modelinde gerilemeyi sağladığı rapor edilmiştir^[49].

Tip 1 Diyabet

Tip 1 diyabet (T1D) pankreasın ilerleyici bir hücrel infiltrasyonu ve insülin üreten hücrelerin tahrip edilmesiyle ilişkilidir. Obez olmayan diyabetik (NOD) fareler in vivo çalışmalar için kullanılan fare modellerindedir^[1]. Bu hayvan modelinde T1D patolojisi $CD4^+$ T_H1 ve $CD8^+$ T hücrelerine bağlıdır ve spontan bir şekilde gelişir^[50,51]. NOD farelerle yapılan birçok çalışmada *S. mansoni*, *H. polygyrus*, *T. spiralis* ya da *Ancylostoma caninum* ile helmintoterapinin T_H2 immün yanıtı tetikleyerek T_H1 aracılı hastalığı iyileştirdiği gösterilmiştir^[1,52-57].

Öte yandan helmintlerce indüklenen bağışık yanıtta helmint türlerinden kaynaklanan farklılıklar olabileceği gözlemlenmiştir. Örneğin, *H. polygyrus* ve *T. spiralis*'in NOD farelerde T1D gelişimini engelledikleri ancak bunu T_H2 immün yanıtını farklı iki yolla aracılığıyla uyararak gerçekleştirdikleri rapor edilmiştir^[54]. Bu farklılığın her iki helmintin yaşam döngüleri ile alakalı olduğu düşünülmektedir; *H. polygyrus* kronik infeksiyon ile ilişkilirken, *T. spiralis* akut infeksiyona sebep olmaktadır^[54].

Bunun yanında, *Schistosoma* yumurtalarından izole edilen çözünebilir proteinlerin fare modellerinde T1D gelişimini, özellikle, T_{reg} hücreler ve TGF- β sitokini aracılığıyla engellediği gösterilmiştir^[57,58]. Ek olarak, helmint salgılarından AcK1 ve BmK1'in efektör hafıza hücrelerini inhibe ettiği gözlemlenmiş ve bu etkinin T1D'ye karşı tedavide kullanılabileceği öne sürülmüştür^[1].

T1D çalışmaları için kullanılan bir diğer fare modelinde de diyabet, streptozotesinin kullanımıyla tetiklenmektedir. Bu modellerde de *Taenia crassiceps* ile bir ön infeksiyonun BALB/c ve C57BL/6 farelerde diyabet gelişimine karşı koruma sağladığı gösterilmiştir. Koruma sağlanan farelerde T_{reg} düzeylerinde bir farklılık görülmemesine

rağmen, M2 makrofaj ve IL-4 sitokin seviyelerinde artış ve TNF α düzeylerinde düşüş olduğu tespit edilmiştir^[59].

Romatoid Artrit

Romatoid artrit (RA), eklemlerde oluşan kronik inflamasyon ile bağlantılı bir hastalıktır^[1]. Helminthlerin RA üzerine etkisinin çalışıldığı iki fare modeli vardır. Bunlardan ilki RA'nın kendiliğinden geliştiği MRL/lpr fareleri, diğeri ise kollajen ya da Tam Freund's Adjuvant (CFA) ile indüklenen artrittrir.

Her iki modelde de, helmintik terapinin T_H2 immün yanıtı tetikleyerek ve T_H1 immün cevabı baskılayarak faydalı olabileceği rapor edilmiştir^[60-62]. RA'nın oluşmasına karşı etkin olduğu gösterilen helmintlere örnek olarak *S. mansoni*, *S. japonicum* ve *H. polygrus*'un yanında *H. diminuta* verilebilir^[60,61,63,64]. Bunlardan *H. diminuta*'nın, CFA aracılı RA'nın indüklemesinden sonra verildiğinde bile, diz şişkinliğini dindirici bir etkisinin olduğu ve iyileşmeyi hızlandırdığı rapor edilmiştir^[63].

Öte yandan, *S. mansoni* maruziyetine kıyasla, *S. japonicum* infeksiyonunun koruyucu etkisi için, kollajen ile sensitizasyon sırasında parazitin yumurtlama evresine erişmiş olmasının gerektiği rapor edilmiştir^[61]. Bu, parazitik infeksiyon maruziyetine başlanacağı zamanın da önemli bir faktör olabileceği ve parazitten parazite değişkenlik gösterebileceği görüşünü desteklemektedir^[31].

RA'ya karşı tedavide kullanılmaya aday helmint salgısal ajanlarına ES-62, AcK-1 ve BmK1 peptidleri örnek olarak verilebilir^[1]. Bunlardan ES-62 en fazla karakterize edilmiş helmint salgısal ajanıdır ve antikor salınımını daha fazla IgG1 üretilecek şekilde etkilemenin yanında yüksek seviyede IL-10 salınmasına yol açma ve fare B hücrelerinin aktivasyonunu düşürücü etkisi vardır^[65-67]. Fare modelleri ile yapılan çalışmalarda, RA gelişiminden sonra verilen ES-62'nin hastalığı geriletici etkisi olduğu gösterilmiştir^[68]. Bunun yanında sentetik bir ES-62 analogu olan SMA-12b'nin de RA'nın tedavisinde etkili olabileceği öne sürülmüştür^[62].

Astım/Allerji

T_H1/T_H17 yanıtlarından kaynaklanan İBD, MS, T1D ve RA'ya kıyasla, allerjiyi ve astımı harekete geçiren aşırı T_H2 tipi immün yanıtıdır. Helmint maruziyetinin güçlü T_H2 yanıtını uyarıp

allerjik inflamasyonu kötülestireceği tahmin edilirken diğer yandan helmintlerin T_H2'nin neden olduğu atopik hastalığı baskılayan immün sistemi düzenleyici devreleri de tetikleyebildikleri gösterilmiştir^[8,31].

Allerjik inflamasyonun önemli bir modeli, önceden duyarlılaşmış farelerde aerosol aracılığıyla verilen antijene karşı indüklenen hava yolu aşırı duyarlılığıdır (AHR)^[31]. Bu fare modelinde antijen sensitizasyonu öncesi veya esnasında *H. polygyrus* ile kolonizasyon, aerosol antijeninin indüklediği immün yanıtı negatif yönde etkilemiştir^[69,70]. Bunun yanında, helmint ile kolonize olmuş farelerden alınan mezenterik lenf düğümü hücre veya splenositlerin helmint naif hayvanlara aktarılmasının, hava yolu inflamasyonunu inhibe ettiği rapor edilmiştir. Söz konusu korumanın, T_{reg} hücre aktivitesi aracılığıyla sağlandığı düşünülmektedir^[31,69,70].

H. polygyrus kolonizasyonu, ayrıca IL-10 üretiminden bağımsız olarak allerjen aracılı hava yolu inflamasyonunun bastırılmasını sağlayan B_{reg} hücre popülasyonunu da indüklemiştir^[44]. Bu immün yanıtı düzenleyici B_{reg} hücreleri *S. mansoni* tarafından da indüklenmektedirler^[71]. *H. polygyrus* modeline kıyasla bu *S. mansoni* modelinde B_{reg} hücrelerinin IL-10'a bağımlı bir şekilde işlev gördüğü ve TGF- β salınımından bağımsız bir şekilde T_{reg} hücrelerinin infiltrasyonunu sağladığı gözlemlenmiştir^[71]. Öte yandan, *H. polygyrus* kolonizasyonunun astıma karşı olduğunu gösteren bir başka çalışmada da IL-10'un etkin rolü olduğu vurgulanmıştır^[66]. Bu veriler, IL-10 sitokini etkinliğinin, çalışıldığı deney düzeneklerine göre değişebileceğini düşündürmektedir^[2]. *H. polygyrus* kolonizasyonunun ayrıca besin allerjisine karşı da etkili olduğu öne sürülmüştür^[72].

S. mansoni veya *T. spiralis* gibi diğer helmintlere maruziyetin de aynı zamanda allerjik hava yolu reaktivitesi ve iltihaplanmaya karşı koruma sağladığı gösterilmiştir. Koruma sağlayıcı helmintik infeksiyonların, allerjen tarafından uyarılan T_H2 immün yanıt seviyelerinde düşüğe ve immün sistemi düzenleyici yolağın aktifleşmesine (örn. IL-10 ve TGF- β üretiminde ve T_{reg} göçünde artış) sebep oldukları belirlenmiştir^[73-75]. Bunlara ek olarak *Strongyloides stercoralis* infeksiyonunun da sistemik tip 2 immün yanıtı indükleyerek allerjen spesifik IgE ve eotaksin seviyelerinde düşüş sağladığı bildirilmiştir^[76].

Bunun yanında, gastrointestinal helmintik infeksiyonların kullanılmadığı helmintik tedavilerden de olumlu sonuç alınmıştır. Örnek olarak erişkin *Litomosoides sigmodontis*'lerin fare peritonuna implante edilmesi, hava yolu allerjisini azaltmıştır^[77]. Splenik mononükleer hücrelerin ve mediastinal lenf düğümlerinin analizi, sensitize kontrollerle karşılaştırıldığında, infekte ve hassaslaştırılmış farelerde immün yanıtı düzenleyici T_{reg} hücre sayılarında belirgin bir artış olduğunu ortaya koymuştur. Buna ek olarak, infekte olmuş hayvanlarda TGF- β 'yı bloke eden antikor kullanımı veya infekte olmuş hayvanlardaki T_{reg} hücrelerinin etkisizleştirilmesi, hava yolu hiperreaktivitesi açısından baskılayıcı etkiyi tersine çevirmiş ancak hava yolu inflamasyonunu etkilememiştir^[77]. Öte yandan, sensitizasyon öncesi başlatılan gastrointestinal *Nippostrongylus brasiliensis* infeksiyonunun, solunum yollarındaki eozinofil ve eotaksin seviyelerinde düşüş sağlamasına rağmen, bu helmintin kendi bileşenlerine karşı allerjik bir tepkime başlattığı gözlenmiştir^[2,78]. *N. brasiliensis*'e ek olarak *Brugia malayi*, *Toxocara canis* veya *T. spiralis*'in kullanıldığı hayvan deneylerinde de helmintlerin allerjik tepkileri indükleyebildiği veya şiddetlendirebildiği belirlenmiştir^[79-81]. Dahası, *Ascaris suum* ile infekte olmuş sinomolgus maymunlarında aerosol maruziyetinin, insandaki astım fenotipine çok benzeyen bir hastalığı indükleyebileceği gözlemlenmiştir^[83]. Bir diğer çalışmada da, aynı şekilde, *Nippostrongylus* larvalarına karşı oluşturulan immün yanıt IgE toleransının gelişmesini engellemiştir^[84].

Fare modellerinde, helmint salgısal ajanlarının da etkili olabileceği gösterilmiştir. Örnek olarak, *H. polygyrus* salgılarının hava yollarındaki allerjik inflamasyonu baskılayabildiği ve bunun T_{reg} aracılığı ile olabileceği rapor edilmiştir^[85,86]. Ayrıca, *N. brasiliensis* salgısal ürünlerinin duyarlılaştırma döneminde ovalbumin/alum ile birlikte uygulanması, hava yollarındaki eozinofili ve goblet hücre metaplazisinin gelişimini tamamen engellemiş ve hava yolu hiperreaktivitesini düşürmüştür^[87]. Aynı engelleyici etki *A. suum* ekstraktlarının ve *S. japonicum* yumurta antijenlerinin kullanımı ile de gözlenmiştir^[88,89].

Helmint salgısal ürünlerinin immün yanıtı modüle edebileceğini gösteren bu çalışmaları takiben ürünlerin tanımlanması ile yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarla, sitatinin farelerde allerjik reaksiyonu baskılamada etkin olduğu ve $CD25^+ T_{reg}$

hücrelerinden bağımsız olarak makrofaj ve IL-10 sitokini aracılığıyla ovalbumin ile indüklenen T_H2 yanıtı bastırdığı gösterilmiştir^[90]. Bir diğer helmint salgısal ürünü, filarial nematodlardan (*Acanthocheilonema viteae*) salgılanan molekül olan ES-62'dir ve deri ile akciğerlerdeki mast hücresine bağlı hipersensitiviteden fareleri koruyabildiği gösterilmiştir^[91]. Öte yandan, helmint ürünlerinden bazıları, allerjik tepki seviyelerini düşürme potansiyeline sahiptir, ancak herhangi bir allerji modelinde henüz test edilmemiştir. Bu ürünlere örnek olarak, *Dirofilaria immitis* türevi antijen (DiAg), sistozomal lizofosfatidilserin (lizo-PS) ve *Fasciola hepatica* tarafından üretilen tioredoksin peroksidaz verilebilir^[92].

İNSANLARDA HELMİNT TERAPİ

Epidemiyolojik ve immünolojik kanıtlar, helmint parazitlerini kullanarak allerji, otoimmünite ve İBD hastalığı gibi immün sistem bozukluğuyla alakalı hastalıkların tedavisi için birçok klinik çalışmanın yapılmasına öncü olmuştur. Bu yöndeki çalışmalar İBD'nin tedavisi için *Trichuris suis* yumurtalarının verilmesi (TSO) ile başlamış ve bugüne kadar *T. suis*, *T. trichiura* veya *N. americanus*'un kullanıldığı birçok başka deneme yapılmıştır^[2,93].

Bir domuz kamçılı kurdu olan *T. suis*, insan *T. trichiura* paraziti ile yakından ilişkili olmasına rağmen, insanlarda kronik bir infeksiyona sebep olmaz ve birkaç hafta içinde dışarı atılır. Bu nedenle, TSO tedavisinin her 2-3 haftada bir tekrar uygulanması gerekir^[2]. İlk çalışmada, TSO tedavisinin, hem Crohn hastalığı hem de kolitin baskılanmasına yönelik bir eğilim gösterdiği tespit edilmiştir. Bunu takiben, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit üzerine yapılan çalışmalarda da hastalığın önemli bir oranda baskılandığı gösterilmiştir^[93-95]. Bu bulgulara kıyasla, TSO tedavisinin uygulandığı allerjik rinit, allerjik rinokonjunktivit ve astım olgu semptomlarında herhangi bir değişiklik belirlenmemiştir^[94-98].

Bazı araştırmacılar TSO'ya alternatif olarak insan kancalı kurtlarının kullanıldığı tedavi yöntemlerine yönelmiştir. Kancalı kurtlar, endemik bölge popülasyonlarında astımın bastırılması ile bağlantısı araştırılan tüm parazitler arasında en etkili olanlardır^[99]. Ayrıca, insana adapte bir parazit olduğu için yıllar boyu sürebilen kronik infeksiyona sebep olabilmekte ve bu yüzden uzun

sürekli, yüksek seviyede immün yanıtı modüle edici özelliği olduğu düşünülmektedir.^[100,101]

Kancalı kurtların terapötik olarak ilk klinik denemesi Crohn hastalığı için daha sonrasında da çölyak hastalığı ve allerjik rinokonjunktivit için yapılmıştır.^[98,102,103] Bu çalışmaların hiçbirinde patolojinin önemli derecede etkilendiği gözlenmemesine rağmen, çölyak hastalığı odaklı başka bir çalışmada, T_H1/T_H17 immün yanıtının T_H2 ve IL-10 yolaklarıyla baskılandığı rapor edilmiştir.^[104] Bunun yanında, *Necator americanus* ve fazla miktarda glutenin birlikte uygulanmasının toleransı artırdığı, gluten toksisitesi ile ilişkili belirtileri stabilize ettiği/geliştirdiği ve T_H1 hücre sayısını azaltırken T_{reg} düzeyini yükselttiği gösterilmiştir.^[105] Bu çelişkili sonuçlardan dolayı, kancalı kurt infeksiyonlarının insan immünopatolojilerinin tedavisinde uygulanabilir bir seçenek olup olmadığı hala tartışma konusudur.^[2]

Çelişkili bulgular MS üzerine olan literatürde de mevcuttur. Fleming ve arkadaşları yaptıkları çalışmada domuz kamçılı kurdu verilen MS hastalarının helmintik tedaviyi iyi tolere ettiğini ve hastalık puanlamasında bazı olumlu eğilimlerin olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmada kullanılan beş hastanın dördünde serum IL-4 ve IL-10 düzeylerinde artış kaydedilmiştir.^[106] Buna karşın, MS için ikinci helmintik tedavi denemesinde, incelenen immün biyobelirteçlerde hiçbir olumlu değişiklik gözlenemediği de rapor edilmiştir. Yanı sıra İBD ve MS'ye ilaveten, sedef hastalığı ve RA gibi diğer otoimmün hastalıklar için de iki helmintik tedavi araştırması yapılmıştır. Fakat MS (NCT01413243 ve NCT00630383), sedef hastalığı (NCT01948271 ve NCT02011269) ve RA (EUCTR2011-006344-71-DE) üzerine yapılan birkaç deneme iptal edilmiş ya da geri çekilmiş ve bu yüzden tam olarak sağlıklı bir veri elde edilememiştir.^[1]

SONUÇ

İmmün sistemi düzenleyici yolları aktive etme ve bağıışıklığı kontrol etme özellikleri nedeniyle helmintlerin tedavi amaçlı kullanılması, günümüzde büyük ilgi görmektedir. Öte yandan, TSO'nun İBD'ye karşı etkinliği haricinde yapılan diğer insan denemelerinden elde edilen sonuçlar, hayvan modellerinden elde edilenler kadar çarpıcı

değildir. Bunun bir sebebi olarak tedavinin başlangıç zamanı düşünülmektedir. Nitekim, hayvan deneylerinde daha çok helmint infeksiyonlarının, hastalığın gelişmesini önleme kabiliyetleri test edilmiş, fakat hastalığa maruz kaldıktan sonraki etkilerini sınanan çalışma sayısı nispeten daha az olmuştur. Düşünülmesi gereken bir diğer husus da kullanılan helmintin cinsidir. Bağırsakla sınırlı olup sistemik infeksiyona sebep olmayan TSO'ya kıyasla *Necator*, akciğerlere kadar ilerleyebilir ve sistemik infeksiyonu indükleyerek uzak mesafedeki organlarda daha etkili olabilir.^[107] Bu kısmen de olsa helmintoterapinin allerji olgularında gözlemlenen etkisizliğini açıklayabilir. Hayvan deneyleri ile insan denemeleri arasındaki farklılıkları açıklayabilecek diğer faktörlere örnek olarak etkin bir kontrol grubunun oluşturulmasındaki zorluklar (örn. infeksiyon ile alakalı semptomların gelişmesi ve bu yüzden plasebo etki riskinin artması), düşük numune sayısı, insan helmintlerinin kullanılmış olmaması ve kullanılan helmint dozu (hayvan deneylerinde daha yüksek dozlar kullanılmıştır) verilebilir.^[1] Öte yandan, tedavinin kişiler tarafından kabulü, yetkili makamlarca onaylanması ve etikle ilgili sorunlar halen devam etmektedir. Farmasötik endüstrisi helmint veya helmint türevli ürünlerin ticari olarak üretilmesi için arayışlarını sürdürmektedir.

Tedavi amacıyla kullanılacak ideal bir helmintte olması gereken özellikler şöyle sıralanabilir: yayılmamalı, insanlar için patojen olmamalı, kendi kendini sınırlayan bir infeksiyon oluşturmamalı, insanda çoğalmamalı, hemen infektif olmamalı, kolay uygulanmalı, uygun antihelmintik tedavisi mevcut olmalı, SPF (spesifik patojensiz) koşullarda üretilebilmeli, stabilliğini uzun süre koruyabilmeli.^[108] Bu faktörleri göz önünde bulunduracak olan gelecek araştırmaların yanında immün modülatör helmint salgısal maddelerinin tanımlanmasının, insanlarda helmintoterapinin kullanımının yaygınlaşmasına katkısı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Smallwood TB, Giacomini PR, Loukas A, Mulvanna JP, Clark RJ, Miles JJ. Helminth immunomodulation in autoimmune disease. *Front Immunol* 2017;8:453.
2. McSorley HJ, Maizels RM. Helminth infections and host immune regulation. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:585-608.

3. Girgis NM, Gundra UM, Loke P. Immune regulation during helminth infections. *PLoS Pathog* 2013;9:e1003250.
4. Daniłowicz-Luebert E, O'Regan NL, Steinfeld S, Hartmann S. Modulation of specific and allergy-related immune responses by helminths. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011:821578.
5. Shimojo N, Izuhara K. Old friends, microbes, and allergic diseases. *Allergol Int* 2017;66:513-4.
6. Finlay CM, Walsh KP, Mills KHG. Induction of regulatory cells by helminth parasites: Exploitation for the treatment of inflammatory diseases. *Immunol Rev* 2014;259:206-30.
7. Wynn TA. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nat Rev Immunol* 2015;15:271-82.
8. Taylan Ozkan A, Babaoglu A, Fidan I. İnsanlarda bağışık yanıt, In: Tınar R, Korkmaz M (eds). *Fascioliasis*. 1st ed. İzmir: Türkiye Parazitoloji Derneği, Yayın No: 18, META Basım, 2005:283-300.
9. Helmsby H. Helminths and our immune system: friend or foe? *Parasitol Int* 2009;58:121-7.
10. Allen JE, Wynn TA. Evolution of Th2 immunity: a rapid repair response to tissue destructive pathogens. *PLoS Pathog* 2011;7:e1002003.
11. Taylor MD, van der Werf N, Maizels RM. T cells in helminth infection: the regulators and the regulated. *Trends Immunol* 2012;33:181-9.
12. Hussaarts L, Van Der Vlugt LEPM, Yazdanbakhsh M, Smits HH. Regulatory B-cell induction by helminths: implications for allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:733-9.
13. Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity* 2010;32:593-604.
14. Moreau E, Chauvin A. Immunity against helminths: Interactions with the host and the intercurrent infections. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:428593.
15. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: A population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001;357:752-6.
16. Khan WI, Blennerhasset PA, Varghese AK, Chowdhury SK, Omsted P, Deng Y, et al. Intestinal nematode infection ameliorates experimental colitis in mice. *Infect Immun* 2002;70:5931-7.
17. Giacomini P, Agha Z, Loukas A. Helminths and intestinal flora team up to improve gut health. *Trends Parasitol* 2016;32:664-6.
18. Mankertz J, Schulzke JD. Altered permeability in inflammatory bowel disease: pathophysiology and clinical implications. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23:379-83.
19. Elliott DE, Li J, Blum A, Metwali A, Qadir K, Urban JF, et al. Exposure to schistosome eggs protects mice from TNBS-induced colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;284:G385-91.
20. Zhao Y, Zhang S, Jiang L, Jiang J, Liu H. Preventive effects of *Schistosoma japonicum* ova on trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis and bacterial translocation in mice. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1775-80.
21. Sutton TL, Zhao A, Madden KB, Elfrey JE, Tuft BA, Sullivan CA, et al. Anti-inflammatory mechanisms of enteric *Heligmosomoides polygyrus* infection against trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in a murine model. *Infect Immun* 2008;76:4772-82.
22. Driss V, El Nady M, Delbecke M, Rousseaux C, Dubuquoy C, Sarazin A, et al. The schistosome glutathione S-transferase P28GST, a unique helminth protein, prevents intestinal inflammation in experimental colitis through a Th2-type response with mucosal eosinophils. *Mucosal Immunol* 2016;9:322-35.
23. Mo H mei, Liu W qi, Lei J hui, Cheng Y li, Wang C zu, Li Y long. *Schistosoma japonicum* eggs modulate the activity of CD4+ CD25+ Tregs and prevent development of colitis in mice. *Exp Parasitol* 2007;116:385-9.
24. Xia CM, Zhao Y, Jiang L, Jiang J, Zhang SC. *Schistosoma japonicum* ova maintains epithelial barrier function during experimental colitis. *World J Gastroenterol* 2011;17:4810-6.
25. Fallon E, Fallon PG, J McKenzie AN, van Rooijen N, Smith P, Mangan NE, Walsh CM, et al. Macrophage-mediated mechanism experimental colitis via a infection with a helminth parasite prevents infection with a helminth parasite prevents experimental colitis via a macrophage-mediated mechanism. *J Immunol Ref* 2007;178:4557-66.
26. Reyes JL, Fernando MR, Lopes F, Leung G, Mancini NL, Matisz CE, et al. IL-22 Restrains tapeworm-mediated protection against experimental colitis via regulation of IL-25 expression. *PLoS Pathog* 2016;12: e1005481.
27. Ramanan D, Bowcutt R, Lee SC, Tang MS, Kurtz ZD, Ding Y, et al. Helminth infection promotes colonization resistance via type 2 immunity. *Science* 2016;352:608-12.
28. Moreels TG. Concurrent infection with *Schistosoma mansoni* attenuates inflammation induced changes in colonic morphology, cytokine levels, and smooth muscle contractility of trinitrobenzene sulphonic acid induced colitis in rats. *Gut* 2004;53:99-107.
29. Hang L, Setiawan T, Blum AM, Urban J, Stoyanoff K, Arihiro S, et al. *Heligmosomoides polygyrus* infection can inhibit colitis through direct interaction with innate immunity. *J Immunol* 2010;185:3184-9.
30. Elliott DE, Setiawan T, Metwali A, Blum A, Urban JF, Weinstock JV. *Heligmosomoides polygyrus* inhibits established colitis in IL-10-deficient mice. *Eur J Immunol* 2004;34:2690-8.
31. Elliott DE, Weinstock JV. Helminth-host immunological interactions: prevention and control of immune-mediated diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1247:83-96.
32. Weng M, Huntley D, Huang IF, Foye-Jackson O, Wang L, Sarkissian A, et al. Alternatively activated macrophages in intestinal helminth infection: effects on concurrent bacterial colitis. *J Immunol* 2007;179:4721-31.

33. Wang A, Fernando M, Leung G, Phan V, Smyth D, McKay DM. Exacerbation of oxazolone colitis by infection with the helminth *Hymenolepis diminuta*: Involvement of IL-5 and eosinophils. *Am J Pathol* 2010;177:2850-9.
34. Heller F, Fuss IJ, Nieuwenhuis EE, Blumberg RS, Strober W. Oxazolone colitis, a Th2 colitis model resembling ulcerative colitis, is mediated by IL-13-producing NK-T cells. *Immunity* 2002;17:629-38.
35. Taylan Ozkan A, Boyunaga H, Bakir F. Metabolizma. In: Tınar R, Korkmaz M (eds). *Fascioliasis*. 1st ed. İzmir: Türkiye Parazitoloji Derneği, Yayın No: 18, META Basım, 2005:51-70.
36. Taylan Ozkan A. Moleküler biyoloji. In: Tınar R, Korkmaz M (eds). *Fascioliasis*. 1st ed. İzmir: Türkiye Parazitoloji Derneği, Yayın No: 18, META Basım, 2005:71-84.
37. Cho MK, Lee CH, Yu HS. Amelioration of intestinal colitis by macrophage migration inhibitory factor isolated from intestinal parasites through Toll-like receptor 2. *Parasite Immunol* 2011;33:265-75.
38. Schnoeller C, Rausch S, Pillai S, Avagyan A, Wittig BM, Lodenkemper C, et al. A helminth immunomodulator reduces allergic and inflammatory responses by induction of IL-10-producing macrophages. *J Immunol* 2008;180:4265-72.
39. Kahana E. Epidemiologic studies of multiple sclerosis: a review. *Biomed Pharmacother* 2000;54:100-2.
40. La Flamme AC, Ruddenklau K, Bäckström BT. Schistosomiasis decreases central nervous system inflammation and alters the progression of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Infect Immun* 2003;71:4996-5004.
41. Sewell D, Qing Z, Reinke E, Elliot D, Weinstock J, Sandor M, et al. Immunomodulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by helminth ova immunization. *Int Immunol* 2003;15:59-69.
42. Gruden-Movsesijan A, Ilic N, Mostarica-Stojkovic M, Stolic-Grujicic S, Milic M, Sofronic-Milosavljevic L. Mechanisms of modulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by chronic *Trichinella spiralis* infection in Dark Agouti rats. *Parasite Immunol* 2010;32:450-9.
43. Walsh KP, Brady MT, Finlay CM, Boon L, Mills KHG. Infection with a helminth parasite attenuates autoimmunity through TGF- β -mediated suppression of Th17 and Th1 responses. *J Immunol* 2009;183:1577-86.
44. Wilson MS, Taylor MD, O'Gorman MT, Balic A, Barr TA, Filbey K, et al. Helminth-induced CD19⁺CD23^{hi} B cells modulate experimental allergic and autoimmune inflammation. *Eur J Immunol* 2010;40:1682-96.
45. Chiuso-Minicucci F, Van DB, Zorzella-Pezavento SFG, Peres RS, Ishikawa LLW, Rosa LC, et al. Experimental autoimmune encephalomyelitis evolution was not modified by multiple infections with *Strongyloides venezuelensis*. *Parasite Immunol* 2011;33:303-8.
46. Beeton C, Wulff H, Barbaria J, Clot-Faybessé O, Pennington M, Bernard D, et al. Selective blockade of T lymphocyte K(+) channels ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis, a model for multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:13942-7.
47. Wulff H, Calabresi PA, Allie R, Yun S, Pennington M, Beeton C, et al. The voltage-gated Kv1.3 K(+) channel in effector memory T cells as new target for MS. *J Clin Invest* 2003;111:1703-13.
48. Beeton C, Wulff H, Standifer NE, Azam P, Mullen KM, Pennington MW, et al. Kv1.3 channels are a therapeutic target for T cell-mediated autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:17414-9.
49. Zheng X, Hu X, Zhou G, Lu Z, Qiu W, Bao J, et al. Soluble egg antigen from *Schistosoma japonicum* modulates the progression of chronic progressive experimental autoimmune encephalomyelitis via Th2-shift response. *J Neuroimmunol* 2008;194:107-14.
50. Healey D, Ozegbe P, Arden S, Chandler P, Hutton J, Cooke A. In vivo activity and in vitro specificity of CD4⁺ Th1 and Th2 cells derived from the spleens of diabetic NOD mice. *J Clin Invest* 1995;95:2979-85.
51. Kikutani H, Makino S. The murine autoimmune diabetes model: NOD and related strains. *Adv Immunol* 1992;51:285-322.
52. Cooke A, Tonks P, Jones FM, O'Shea H, Hutchings P, Fulford AJ, et al. Infection with *Schistosoma mansoni* prevents insulin dependent diabetes mellitus in non-obese diabetic mice. *Parasite Immunol* 1999;21:169-76.
53. Zaccane P, Feheérvári Z, Jones FM, Sidobre S, Kronenberg M, Dunne DW, et al. *Schistosoma mansoni* antigens modulate the activity of the innate immune response and prevent onset of type 1 diabetes. *Eur J Immunol* 2003;33:1439-49.
54. Saunders KA, Raine T, Cooke A, Lawrence CE. Inhibition of autoimmune Type 1 diabetes by gastrointestinal helminth infection. *Infect Immun* 2007;75:397-407.
55. Liu Q, Sundar K, Mishra PK, Mousavi G, Liu Z, Gaydo A, et al. Helminth infection can reduce insulinitis and Type 1 diabetes through CD25- and IL-10-independent mechanisms. *Infect Immun* 2009;77:5347-58.
56. Veenstra AA, Tang J, Kern TS. Antagonism of CD11b with Neutrophil inhibitory factor (NIF) inhibits vascular lesions in diabetic retinopathy. *PLoS One* 2013;8:e78405.
57. Zaccane P, Burton O, Miller N, Jones FM, Dunne DW, Cooke A. *Schistosoma mansoni* egg antigens induce Treg that participate in diabetes prevention in NOD mice. *Eur J Immunol* 2009;39:1098-107.
58. Zaccane P, Burton OT, Gibbs S, Miller N, Jones FM, Dunne DW, et al. Immune modulation by *Schistosoma mansoni* antigens in NOD mice: Effects on both innate and adaptive immune systems. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:795210.
59. Espinoza-Jiménez A, Rivera-Montoya I, Cárdenas-Arreola R, Morán L, Terrazas LI. *Taenia crassiceps* infection attenuates multiple low-dose streptozotocin-induced diabetes. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:850541.
60. Osada Y, Shimizu S, Kumagai T, Yamada S, Kanazawa T. *Schistosoma mansoni* infection reduces severity of collagen-induced arthritis via down-regulation of pro-inflammatory mediators. *Int J Parasitol* 2009;39:457-64.

61. He Y, Li J, Zhuang W, Yin L, Chen C, Li J, et al. The inhibitory effect against collagen-induced arthritis by *Schistosoma japonicum* infection is infection stage-dependent. *BMC Immunol* 2010;11:28.
62. Rzepecka J, Pineda MA, Al-Riyami L, Rodgers DT, Huggan JK, Lumb FE, et al. Prophylactic and therapeutic treatment with a synthetic analogue of a parasitic worm product prevents experimental arthritis and inhibits IL-1 β production via NRF2-mediated counter-regulation of the inflammasome. *J Autoimmun* 2015;60:59-73.
63. Shi M, Wang A, Prescott D, Waterhouse CCM, Zhang S, McDougall JJ, et al. Infection with an intestinal helminth parasite reduces Freund's complete adjuvant-induced monoarthritis in mice. *Arthritis Rheum* 2011;63:434-44.
64. Salinas-Carmona MC, de la Cruz-Galicia G, Pérez-Rivera I, Solís-Soto JM, Segoviano-Ramírez JC, Vázquez AV, et al. Spontaneous arthritis in MRL/lpr mice is aggravated by *Staphylococcus aureus* and ameliorated by *Nippostrongylus brasiliensis* infections. *Autoimmunity* 2009;42:25-32.
65. Houston KM, Wilson EH, Eyres L, Brombacher F, Harnett MM, Alexander J, et al. Presence of phosphorylcholine on a filarial nematode protein influences immunoglobulin G subclass response to the molecule by an interleukin-10-dependent mechanism. *Infect Immun* 2000;68:5466-8.
66. Wilson EH, Katz E, Goodridge HS, Harnett MM, Harnett W. In vivo activation of murine peritoneal B1 cells by the filarial nematode phosphorylcholine-containing glycoprotein ES-62. *Parasite Immunol* 2003;25:463-6.
67. Wilson EH, Deehan MR, Katz E, Brown KS, Houston KM, O'Grady J, et al. Hyporesponsiveness of murine B lymphocytes exposed to the filarial nematode secreted product ES-62 in vivo. *Immunology* 2003;109:238-45.
68. McInnes IB, Leung BP, Harnett M, Gracie JA, Liew FY, Harnett W. A novel therapeutic approach targeting articular inflammation using the filarial nematode-derived phosphorylcholine-containing glycoprotein ES-62. *J Immunol* 2003;171:2127-33.
69. Kitagaki K, Businga TR, Racila D, Elliott DE, Weinstock JV, Kline JN. Intestinal helminths protect in a murine model of asthma. *J Immunol* 2006;177:1628-35.
70. Wilson MS, Taylor MD, Balic A, Finney CAM, Lamb JR, Maizels RM. Suppression of allergic airway inflammation by helminth-induced regulatory T cells. *J Exp Med* 2005;202:1199-212.
71. Amu S, Saunders SP, Kronenberg M, Mangan NE, Atzberger A, Fallon PG. Regulatory B cells prevent and reverse allergic airway inflammation via FoxP3-positive T regulatory cells in a murine model. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1114-24.e8.
72. Bashir MEH, Andersen P, Fuss IJ, Shi HN, Nagler-Anderson C. An enteric helminth infection protects against an allergic response to dietary antigen. *J Immunol* 2002;169:3284-92.
73. Mangan NE, van Rooijen N, McKenzie ANJ, Fallon PG. Helminth-modified pulmonary immune response protects mice from allergen-induced airway hyperresponsiveness. *J Immunol* 2006;176:138-47.
74. Park HK, Cho MK, Choi SH, Kim YS, Yu HS. *Trichinella spiralis*: Infection reduces airway allergic inflammation in mice. *Exp Parasitol* 2011;127:539-44.
75. Smits HH, Hammad H, van Nimwegen M, Soullie T, Willart MA, Lievers E, et al. Protective effect of *Schistosoma mansoni* infection on allergic airway inflammation depends on the intensity and chronicity of infection. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:932-40.
76. Wang CC, Nolan TJ, Schad GA, Abraham D. Infection of mice with the helminth *Strongyloides stercoralis* suppresses pulmonary allergic responses to ovalbumin. *Clin Exp Allergy* 2001;31:495-503.
77. Dittrich AM, Erbacher A, Specht S, Diesner F, Krokowski M, Avagyan A, et al. Helminth infection with *Litomosoides sigmodontis* induces regulatory T cells and inhibits allergic sensitization, airway inflammation, and hyperreactivity in a murine asthma model. *J Immunol* 2008;180:1792-9.
78. Wohlleben G, Trujillo C, Müller J, Ritze Y, Grunewald S, Tatsch U, et al. Helminth infection modulates the development of allergen-induced airway inflammation. *Int Immunol* 2004;16:585-96.
79. Coyle AJ, Köhler G, Tsuyuki S, Brombacher F, Kopf M. Eosinophils are not required to induce airway hyperresponsiveness after nematode infection. *Eur J Immunol* 1998;28:2640-7.
80. Hall LR, Mehlotra RK, Higgins AW, Haxhiu MA, Pearlman E. An essential role for interleukin-5 and eosinophils in helminth-induced airway hyperresponsiveness. *Infect Immun* 1998;66:4425-30.
81. Pinelli E, Brandes S, Dormans J, Gremmer E, Van Loveren H. Infection with the roundworm *Toxocara canis* leads to exacerbation of experimental allergic airway inflammation. *Clin Exp Allergy* 2008;38:649-58.
82. Strait RT, Morris SC, Smiley K, Urban JF, Finkelman FD. IL-4 exacerbates anaphylaxis. *J Immunol* 2003;170:3835-42.
83. Hahn C, Erb KJ. The preclinical testing strategy for the development of novel chemical entities for the treatment of asthma. *Curr Drug Targets* 2008;9:443-51.
84. Hurst SD, Seymour BW, Muchamuel T, Kurup VP, Coffman RL. Modulation of inhaled antigen-induced IgE tolerance by ongoing Th2 responses in the lung. *J Immunol* 2001;166:4922-30.
85. Grainger JR, Smith KA, Hewitson JP, McSorley HJ, Hargus Y, Filbey KJ, et al. Helminth secretions induce de novo T cell Foxp3 expression and regulatory function through the TGF- β pathway. *J Exp Med* 2010;207:2331-41.
86. McSorley HJ, O'Gorman MT, Blair N, Sutherland TE, Filbey KJ, Maizels RM. Suppression of type 2 immunity and allergic airway inflammation by secreted products of the helminth *Heligmosomoides polygyrus*. *Eur J Immunol* 2012;42:2667-82.

87. Trujillo-Vargas CM, Werner-Klein M, Wohlleben G, Polte T, Hansen G, Ehlers S, et al. Helminth-derived products inhibit the development of allergic responses in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:336-44.
88. Lima C, Perini A, Garcia MLB, Martins MA, Teixeira MM, Macedo MS. Eosinophilic inflammation and airway hyper-responsiveness are profoundly inhibited by a helminth (*Ascaris suum*) extract in a murine model of asthma. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1659-66.
89. Yang J, Zhao J, Yang Y, Zhang L, Yang X, Zhu X, et al. *Schistosoma japonicum* egg antigens stimulate CD4 CD25 T cells and modulate airway inflammation in a murine model of asthma. *Immunology* 2007;120:8-18.
90. Schnoeller C, Rausch S, Pillai S, Avagyan A, Wittig BM, Loddenkemper C, et al. A helminth immunomodulator reduces allergic and inflammatory responses by induction of IL-10-producing macrophages. *J Immunol* 2008;180:4265-72.
91. Melendez AJ, Harnett MM, Pushparaj PN, Wong WSF, Tay HK, McSharry CP, et al. Supplement inhibition of Fc epsilon RI-mediated mast cell responses by ES-62, a product of parasitic filarial nematodes. *Nat Med* 2007;13:1375-81.
92. Erb KJ. Can helminths or helminth-derived products be used in humans to prevent or treat allergic diseases? *Trends Immunol* 2009;30:75-82.
93. Summers RW, Elliott DE, Qadir K, Urban JF, Thompson R, Weinstock J V. *Trichuris suis* seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2034-41.
94. Summers RW. *Trichuris suis* therapy in Crohn's disease. *Gut* 2005;54:87-90.
95. Summers RW, Elliott DE, Urban JF, Thompson RA, Weinstock JV. *Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: A randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2005;128:825-32.
96. Bager P, Arnved J, Rønborg S, Wohlfahrt J, Poulsen LK, Westergaard T, et al. *Trichuris suis* ova therapy for allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1-3.
97. Feary J, Venn A, Brown A, Hooi D, Falcone FH, Mortimer K, et al. Safety of hookworm infection in individuals with measurable airway responsiveness: A randomized placebo-controlled feasibility study. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1060-8.
98. Feary JR, Venn AJ, Mortimer K, Brown AP, Hooi D, Falcone FH, et al. Experimental hookworm infection: A randomized placebo-controlled trial in asthma. *Clin Exp Allergy* 2010;40:299-306.
99. Brooker S, Bethony J, Hotez PJ. Human hookworm infection in the 21st century. *Advances in Parasitology* 2004;58:197-288.
100. Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J. Asthma and current intestinal parasite infection: Systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:514-23.
101. Mortimer K, Brown A, Feary J, Jagger C, Lewis S, Antoniak M, et al. Dose-ranging study for trials of therapeutic infection with *Necator americanus* in humans. *Am J Trop Med Hyg* 2006;75:914-20.
102. Daveson AJ, Jones DM, Gaze S, McSorley H, Clouston A, Pascoe A, et al. Effect of hookworm infection on wheat challenge in celiac disease - a randomised double-blinded placebo controlled trial. *PLoS One* 2011;6:e17366.
103. Croese J. A proof of concept study establishing *Necator americanus* in Crohn's patients and reservoir donors. *Gut* 2006;55:136-7.
104. McSorley HJ, Gaze S, Daveson J, Jones D, Anderson RP, Clouston A, et al. Suppression of inflammatory immune responses in celiac disease by experimental hookworm infection. *PLoS One* 2011;6:e24092.
105. Croese J, Giacomini P, Navarro S, Clouston A, McCann L, Dougall A, et al. Experimental hookworm infection and gluten microchallenge promote tolerance in celiac disease. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:508-16.
106. Fleming J, Isaak A, Lee J, Luzzio C, Carrithers M, Cook T, et al. Probiotic helminth administration in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 1 study. *Mult Scler J* 2011;17:743-54.
107. Helmby H. Human helminth therapy to treat inflammatory disorders- where do we stand? *BMC Immunol* 2015;16:12.
108. Taylan Ozkan A, Gazi U. Helminthotherapy. In: *Proceedings of X. International Conference on Biotherapy: Bio-Medicine - Biodiagnosis and Biotherapy*. 2017 Oct 4-9, Bagcilar Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey. p.16

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Aysegül TAYLAN ÖZKAN

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tibbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Corum-Türkiye

E-posta: aysegultaylanozkan@yahoo.com