

# PARAZİTLERİN ALTERNATİF TEDAVİ YÖNTEMİ OLARAK KULLANIMLARI\*

Kor YERELİ

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, MANİSA  
koryereli@gmail.com

## ÖZET

Son yıllarda gelişen endüstri ve teknolojiyle birlikte bağışıklık sistemiyle ilgili hastalıklarda bir artış yaşanmaktadır. Özellikle hijyen ve sanitasyon kavramlarını bir yaşam biçimi haline getiren toplumlarda inflamatuvar barsak hastalığı, multiple skleroz ve astım benzeri hastalıklarda bu artış belirgindir. Sanitasyonun artması parazitik hastalıklarda ise belirgin bir düşüşü beraberinde getirmiştir. Oysa yapılan epidemiyolojik çalışmalarda özellikle sestodlarla infekte kişilerde daha az immün sistem hastalıklarına rastlanmıştır. Farelerde yapılan çalışmalarda da helment infeksiyonuna sahip farelerin kolit, ensefalit, tip 1 diyabet ve astım gibi hastalıklara yakalanmadıkları gözlenmiştir. Benzeri klinik çalışmalarla da helment verilmesinin ülseratif kolit ve Crohn hastalığının aktivitesinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu makalede helmentlerle immün yanıt hastalıkları arasındaki ilişkinin tedavi edici düzeylerde olma olasılıklarını araştıran çalışmalar derlenmiştir. Ancak bu konuda hâlâ çok sayıda araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** helment tedavisi, immün yanıt, inflamasyon, otoimmün hastalıklar

## SUMMARY

### Usage of Parasites as Alternative Therapy

In recent years, with developing technologies and industrialization in most countries, a distinct increase was seen in auto-immune diseases. Especially, hygiene and sanitization concepts were considered where as a common life style, inflammatory bowel disease, multiple sclerosis and asthma become important public health problems. Also, hyper-sanitization eradicates most common gastrointestinal parasites in industrialized countries. In some epidemiological studies found certain evidences that especially in cestods infections are rare to get auto-immune diseases. In mice models, it is shown that in helminthic infections auto-immune diseases are always asymptomatic or in extinct mode. Similar evidences also found in human cases. It is also found that a dramatic healing is seen in ulcerative colitis and Crohn's disease when helminthic ova are given by ingestion. In this review, the relation between auto-immune diseases and helminthic infections were investigated. Although there are more elaborated studies needed, helminthic therapy can be considered as an alternative therapy method for auto-immune diseases.

**Keywords:** auto-immune diseases, helminthic therapy, immune response, inflammation

Çevresel faktörlerin insan yaşamında gelişen teknoloji ile birlikte değişimlerinin immün sistem kaynaklı hastalıklarda bir artış yarattığı gözlenmiştir. Yüksek düzeyde immün yanıt bizi dış etkenlerden ve kanserden korurken, düzenli veya yanlış yönlendirilmiş bir immün yanıt inflamatuvar hastalıkların oluşmasına yol açacaktır. Yaklaşık son 70 yılda yapılan çalışmalar göstermiştir ki, inflamatuvar barsak hastalığı, multiple skleroz (MS), tip 1 diabet (T1D) ve astım gibi immün kökenli hastalıklar endüstrileşmiş ülkelerde sıklıkla görülürken az gelişmiş ülkelerde

nadiren bulunmaktadır<sup>(14)</sup>. Şu an için, inflamatuvar barsak hastalığının ABD ve Avrupa'da 3 milyondan fazla kişiyi etkilediği bilinen bir gerçektir<sup>(13)</sup>. Yine SSS'nin immün sistem inflamatuvar hastalığı olan MS'in artmış sanitasyon ile artış gösterdiği de kanıtlanmıştır<sup>(17)</sup>. Aynı durum T1D ve astım için de geçerlidir<sup>(2,23)</sup>.

Patojenler ve parazitik yapılar, konağın immün sisteminden kaçınmak veya değiştirmek için farklı mekanizmalar geliştirirler. Bu tür adaptasyon süreçleri parazitik yapının kendini koruması için kaçınılmazdır. Parazitik tedavi de

\*27.ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi Kahvaltılı Oturum-6 Sunumu (25-29 Nisan 2012, Sarıyerme-Muğla)

esasen bu duruma dayanmaktadır. Endüstrileşmiş ülkelerde yaşayanlar artık oldukça hijyenik çevrelerde yaşamaktadırlar; bu durum da insan vücudunun parazit benzeri patojenlerle karşılaşma olasılığını oldukça azaltmaktadır. Bu durumun özellikle immün sistem hastalıklarını arttırıcı bir rol oynadığı üzerine hipotezler geliştirilmiştir. Bunun nedeninin de özellikle helment infeksiyonlarının azalmasıyla Th2 ve regülatuar immün yanıtta yaşanan belirgin bir düşüş olduğu üzerinde durulmaktadır.

1930'lu yıllara kadar şu an için gelişmiş ülkeler kategorisine giren pek çok ülkede yaşayanlarda helmentler bol miktarlarda bulunmaktaydılar<sup>(6)</sup>. Bu helmentlerin tedavi ve gelişmiş hijyen teknikleri olan ortamlarda yaşanmaya başlanması ile ortadan kaldırılması, beklenmeyen bazı yaşamsal değişikliklere neden olmuştur. Örneğin *Trichuris* bulunmayan ortamlarda MS oranının % 10 daha fazla olduğu gözlenmiştir<sup>(10)</sup>. Yine yapılan çalışmalarda *Trichuris trichiura* bulunan MS hastalarında hastalığın daha selim seyirli ilerlediği de gösterilmiştir<sup>(4)</sup>. Bunun nedeni, helment infeksiyonlu kişilerde mononükleer hücrelerde IL12 ve IFN $\gamma$  yapımının düşmesi ve IL10 ve TGF $\beta$  düzeylerinin artması olarak açıklanmıştır. Aynı şekilde astımlı kişilerde yapılan çalışmalarda kişilerde astımla beraber *Ascaris lumbricoides* veya kancalı kurt varsa bu kişilerde wheezing bulgusunun olmadığı da gözlenmiştir<sup>(25)</sup>. Gabon'da *Schistosoma hematobium*'la infekte çocuklarda yapılan çalışmalarda ise toz mite'larına karşı oluşan atopik deri reaksiyonlarına çok daha az rastlanmıştır<sup>(30)</sup>.

### Hayvan modelleri

Hayvanlarda yapılan araştırmalarda özellikle helmentlerin ortadan kayboluşunun otoimmün hastalıkların artışını provoke eden önemli bir çevresel faktör olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle farelerde trinitrobenzen sulfonik (TNBS) asitin % 50 etanol içinde seyreltilerek verilmesi sonucu oluşturulan deneysel kolit modeline *Schistosoma mansoni* ve *Trichinella spiralis* yumurtalarının beraberce verilmesi sonucunda pro-inflamatuar yanıtın temel taşlarından olan IL12 ve IFN $\gamma$  yapımının azaldığı, buna karşın immün regülasyonu sağlayıcı IL10 ve TGF $\beta$  düzeylerinde artış olduğu görülmüştür<sup>(6)</sup>.

Helmentlerin varlığının aynı zamanda mukozal CD8+ T hücrelerinde artış sağlarken diğer tür T hücrelerinin çoğalması üzerinde baskılayıcı rol oynadığı da gözlenmiştir<sup>(20)</sup>. Özellikle IL10 eksikliği görülen farelerde kolaylıkla kronik kolit gelişebileceği gözlenmiştir. Bu tür farelere dışarıdan verilen *Trichuris muris* veya *Heligmosomoides polygyrus* gibi helmentlerin ise kolitin gelişimini inhibe ederken IL10 düzeyini de tersine çevirdiği gözlenmiştir<sup>(7)</sup>. Ayrıca dışarıdan *H.polygyrus* verilen farelerde kolite karşı daha resistan bir barsak yapısına ulaşıldığı da gösterilmiştir. Bunun nedeninin helment infeksiyonlarının IL12, IL23, IL17 ve IFN $\gamma$  yapımlarının azaltması olarak açıklanmaktadır<sup>(9)</sup>.

Benzeri bir durum deneysel otoimmün ensefalit (EAE) yaratılmış farelerde de gözlenmiştir. Bu tür farelere dışarıdan verilen *S.mansoni* yumurtalarının EAE üzerine koruyucu ve sağaltıcı etkisi gösterilmiştir. Verilen *Schistosoma*'ların proinflamatuar IL12, IFN $\gamma$  ve TNF $\alpha$  düzeylerini azaltırken TGF $\beta$ , IL10 ve IL4 düzeylerinde artışlara neden olduğu kanıtlanmıştır<sup>(12)</sup>. EAE üzerine olan koruyucu etkinin özellikle IL4 ile ilgili olduğu sanılmaktadır<sup>(26)</sup>. Otoimmün tip 1 diyabet modeli için geliştirilen obez olmayan diabetli fare modeli (NOD) ile yapılan çalışmalarda yine *S.mansoni* yumurtalarının diyabet gelişiminde koruyucu etkisi olduğu gözlenmiştir<sup>(31)</sup>. Benzeri etki astımda da gösterilmiştir. Fakat burada ortamda erkek ve dişi parazitin aynı anda bulunarak üremeye girdiği durumlarda koruyucu etkinin ortadan kalktığı görülmüştür. Buna karşın, ortamda sadece erkek parazitlerin varlığı durumunda alerjen spesifik IL5 düzeylerinde azalmayla beraber IL10 düzeylerinde belirgin bir artış saptanmıştır. *H.polygyrus* verilen astımlı farelerde de astımın özgül belirtisi olan hava yollarının inflamasyonun azaldığı görülmüştür. Bu durum *H.polygyrus*'un özellikle CD4+ T hücre salınımını arttırması ile açıklanmaktadır<sup>(15)</sup>.

Bu tür hayvan modellerinde gözlenen helmentlerin alerjik tipte hastalıklar üzerine olan tedavi edici potansiyelleri helmentlerden sağaltıcı madde elde edilebileceği fikrini yaratmıştır. Buna ilk örnek olarak filaryalardan elde edilen "Cystatin" verilebilir. Cystatin özellikle antialerjik ve anti-inflamatuar olarak farelerde kolit ve

astım modelleri üzerinde başarıyla denenmiştir. Etkisini daha önce bahsedildiği şekilde IL10 salgılayan makrofajları uyarak gerçekleştirdiği bilinmektedir<sup>(24)</sup>. Benzeri bir filaryal protein olan ES-62'nin de antialerjik etkisi gösterilmiştir. Bu etkiyi mast hücre degranülasyonunu önleyerek yaptığı sanılmaktadır<sup>(19)</sup>.

### İnsanlarda parazit tedavileri

Tüm hayvan modelleri ile karşımıza çıkan parazitlerin otoimmün hastalıklardaki pozitif etkileri insanlarda görülen bilinçli veya rastlantısal olgularda da aynen yaşanmıştır. *Enterobius vermicularis* ile infekte ülseratif kolitli bir hastada parazit tedavisini takiben hastalığının kötüleşmesi bunu destekleyen ilk olgu olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>(3)</sup>. Bu durumda parazitlerin özellikle de helmentlerin tedavi edici potansiyellerinin kullanılıp kullanılmayacağı akla gelmektedir. Helmentler taksonomik olarak iki ana grupta incelenmektedir. Nematodlar yani yuvarlak kurtlar ve plathelmentler yani yassı kurtlar. Yassı kurtlarda kendi içinde trematodlar ve sestodlar olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Bu ayrımları yüzünden de helmentlerin insanlara olan etkileri ve patojeniteleri farklılıklar içermektedir. Kimi helmentin insana verdiği zarar düşünüldüğünde tedavi edici etkisinin önemsenmeyecek derece olduğu düşünülebilir.

Kancalı kurt olarak tanımlanan *Necator americanus* tedavi edici bir helment olarak bazı çalışmalarda değerlendirilmiştir<sup>(18)</sup>. Akut enfeksiyonu ile vücudun pek çok yerinden geçiş sağlayan bu helment otoimmün hastalıkların tedavisinde oldukça etkili olmuştur. Ancak enfeksiyon mu yoksa otoimmün hastalık mı daha önemli sorusunun değerlendirilmeye alınması şarttır. Crohn hastası 9 kişide yapılan bir çalışmada 2 hastaya dışarıdan verilen 50 *N.americanus* larvası ile semptomlarda dramatik bir düzelleme izlenirken 7 hastada belirgin bir iyileşme sağlanmıştır<sup>(5)</sup>. Astımlı hastalarda yapılan benzeri bir çalışmada ise; 50 ve 100 larva verilen hastalarda öne çıkan gastrointestinal semptomlar nedeniyle başarı sağlanamazken, 10 larva verilen hasta grubunda tolere edilebilir gastrointestinal semptomlar ve ortadan kalkan otoimmün hastalık semptomları nedeniyle başarı sağlandığı öne sürülmüştür<sup>(22)</sup>.

İnsan parazitlerinin yanı sıra tedavi edici çalışmalarda en çok kullanılan parazit aslında domuz kamçılı kurdu olan *Trichuris suis*'tir. *T.trichiura*'ya oldukça benzer yapıda olan bu helment insanda az da olsa kolonize olabilmektedir<sup>(1)</sup>. Ancak bu parazitin tedavi edici olarak kullanılması açısından *T.trichiura*'ya oranla bazı artı özellikleri mevcuttur. *T.suis* yumurtaları özel bir ortamda yetiştirilen domuzlardan elde edilerek insana verilebilirler ve insanda verilen sayı kadar kalarak çoğalmazlar. Tüm bu özellikler bu parazitin tedavi edici etkisini diğerlerine oranla öne çıkarmaktadır<sup>(9)</sup>. Bu etkisi 4 Chron ve 3 ülseratif kolit hastası üzerinde denenmiştir<sup>(28)</sup>. Bu hastalara embriyon içeren 2500 *T.suis* yumurtası yutturulmuş ve hepsinde hastalıklarının semptomlarında belirgin iyileşme gözlenmiştir. Bir başka çalışmada ise aktif ülseratif kolitli 54 hasta ikiye ayrılarak 27'sine 12 hafta süreyle her 2 haftada bir defa 2500 *T.suis* yumurtası verilmiş ve sonuçta hastalıklarında % 43.3 oranına varan gerileme gözlenmiştir<sup>(29)</sup>. Bu sonuçlar yüz güldürücü olmakla birlikte *T.suis* henüz alerjik rinit veya MS benzeri hastalıklarda denenmemiştir ve tüm benzeri hastalıklarda *T.suis*'in yarar zarar oranının araştırılması şarttır.

### Etik tartışma

Bu ilginç sorulara bakıldığında aklımıza farklı sorular takılabilmektedir. Bilindiği üzere dünya nüfusunun en az üçte biri farklı helment hastalıkları ile boğuşmaktadır ve Dünya Sağlık Örgütü başta olmak üzere farklı kurumlar bu enfeksiyonlar için eradikasyon programları geliştirmektedir. Bu durum göz önüne alındığında, helmentleri birer tedavi edici ajan olarak kullanmak tehlikeli veya her şeyden önce etik midir ? Aslında günümüzde pek çok terapötik ajanı incelediğimizde benzer soruyu sormamız gerekmektedir. Bir terapötik ajanın bizim için en önemli kullanım ölçütü bu ajanın hastaya yarar/zarar oranıdır. Bu oran ne tarafta fazla ise kullanımını için değerlendirme o yönde yapılmalıdır. Örneğin, otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan prednisolon benzeri glukokortikoidler veya metotreksat benzeri anti-metabolitlerin de pek çok ters veya yan etkisi bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu ilaçların Chron hastalığını tedavi ederken ölüm dahil pek çok istenme-

yen etki oluşturduğunu göstermiştir<sup>(27)</sup>. Bu ilaçların istenmeyen etkileri göz önüne alındığında kolaylıkla izlenebilen ve istendiğinde sonlandırılabilen helment tedavisinin yarar oranı daha fazla olarak değerlendirilebilmektedir. Bu tür helmentlerin bir avantajı da ev halkını etkilemeyen, çevresel olarak sınırlı bir infeksiyon yaratmasıdır. Ancak, göz ardı edilmemesi gereken önemli nokta helmentlerin komensal veya aptojenik bakterileri tehlikeli hale getirmemekle birlikte, helment kolonizasyonunun barsaklarda farklı patojen sekonder bakteri infeksiyonları yaratabileceğidir. Bunun en önemli örneği domuzlarda *T.suis*'in yarattığı *Campylobacter jejuni* kolonizasyonudur<sup>(16)</sup>. Aslında durum otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan glukokortikoid benzeri ajanlara bakıldığında çok da şaşırtıcı bir yan etki değildir. Çünkü bu tür immün süpresyon sağlayıcı ajanlar da kolaylıkla patojenik veya oportunistik mikroorganizmaların yerleşimine zemin hazırlayabilirler.

Bir başka dikkat edilecek nokta ise otoimmün hastalıkların tedavisinde immün süpresyon esas olduğundan bu tür hastalara helment tedavisi başlamadan evvel bağışıklık sisteminin durumunun iyi değerlendirilmesi gerektiğidir. Eğer immün sistem zayıf halde ise helment infeksiyonunun daha uzun ve daha etkili olması kaçınılmazdır. Bu durumda helment dışarıdan verilirken doz azaltılması şarttır. Aynı durum, doğrudan immün yetmezlikli olan HIV pozitif benzeri kişiler için de geçerlidir.

Helmentler oldukça karmaşık canlılardır<sup>(21)</sup>. Bu gün için helmentlerin kendilerini tedavi edici olarak kullanmak yerine helmentlerden elde edilecek farklı moleküler yapıların kullanılacağı yönünde görüşler de vardır<sup>(9)</sup>. Ancak unutulmamalıdır ki, her helment bir organizma olarak da kendi başına bir takım immün modülatörler salgılamaktadır. Bu maddeler de göz önüne alındığında helmentin kompleks yapısının tek bir molekülüne göre immün sistem üzerinde daha etkili olacağını söyleyebiliriz. Canlı bir helment, konağın immün sistemiyle sürekli devinimsel bir ilişki içinde olacak ve bu da immün sistem modülasyonunda dışarıdan verilen bir maddeye oranla daha yararlı olacaktır. Ancak, helmentlerin her zaman inflamasyonları önlemediği de bir gerçektir. Oksazon ile kolit

oluşturulan farelere verilen *Hymenolepis diminuta*'nın hastalağın semptomlarını arttırdığı gözlenmiştir<sup>(11)</sup>.

Sonuç olarak, günümüzde gelişmiş ülkelerde yaşayanların % 10'undan fazlasını etkileyen 40'tan fazla otoimmün hastalık tanımlanmıştır. Her otoimmün hastalağın kendine özgü bağışıklık sistemini etkileyen bir yapısı olmasına karşın, Th1/Th17 tip hastalıklar olarak kabul edilen MS ve Chron hastalağında veya Th2-tip hastalıklardan kabul edilen astımın tedavisinde artık helmentler alternatif bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu konuda alınması gereken çok yol ve yapılması gereken pek çok çalışma olmakla beraber, helmentlerin bağışıklık sistemi üzerinde yaptıkları etkiler araştırıldıkça, özellikle yıllardır kesin tedavileri bulunamayan otoimmün hastalıklarda pek çok sistematik yan etkili terapötik ajanın yerini alması kaçınılmaz olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Beer RJ. The relationship between *Trichuris trichiura* (Linnaeus 1758) of man and *Trichuris suis* (Schrank 1788) of the pig, *Res Vet Sci* 1976;20(1):47-54. PMID:1257627
2. Braman SS. The global burden of asthma, *Chest* 2006;130(1 Suppl):S4-12. [http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.1\\_suppl.4S](http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.1_suppl.4S) PMID:16840363
3. Büning J, Homann N, von Smolinski D et al. Helminths as governors of inflammatory bowel disease, *Gut* 2008;57(8):1182-3. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2008.152355> PMID:18628388
4. Correale J, Farez M. Association between parasite infection and immune responses in multiple sclerosis, *Ann Neurol* 2007;61(2):97-108. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.21067>
5. Croese J, O'neil J, Masson J et al. A proof of concept study establishing *Necator americanus* in Crohn's patients and reservoir donors, *Gut* 2006;55(1):136-7. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2005.079129> PMID:16344586 PMCID:1856386
6. Elliott DE, Li J, Blum A et al. Exposure to schistosome eggs protects mice from TNBS-induced colitis, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*

- 2003;284(3):G385-91.  
<http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00049.2002>  
 PMid:12431903
7. Elliott DE, Setiawan T, Metwali A, Blum A, Urban JF Jr, Weinstock JV. Heligmosomoides polygyrus inhibits established colitis in IL-10-deficient mice, *Eur J Immunol* 2004;34(10):2690-8.  
<http://dx.doi.org/10.1002/eji.200324833>  
 PMid:15368285
  8. Elliott DE, Urban JF JR, Argo CK, Weinstock JV. Does the failure to acquire helminthic parasites predispose to Crohn's disease? *FASEB J* 2000;14(12):1848-55.  
<http://dx.doi.org/10.1096/fj.99-0885hyp>
  9. Elliott DE, Weinstock JV. Helminthic therapy: Using worms to treat immune-mediated disease, "Fallon PG (ed). *Advances in Experimental Medicine and Biology: Pathogen-derived Immunomodulatory Molecules*" kitabında s.157-64, Springer Science LLC, New York (2009).
  10. Fleming JO, Cook TD. Multiple sclerosis and the hygiene hypothesis, *Neurology* 2006;67(11):2085-6.  
<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000247663.40297.2d>  
 PMid:17159130
  11. Hunter MM, Wang A, McKay DM. Helminth infection enhances disease in a murine TH2 model of colitis, *Gastroenterology* 2007;132(4):1320-30.  
<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2007.01.038>  
 PMid:17408663
  12. 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(9):4996-5004.  
<http://dx.doi.org/10.1128/IAI.71.9.4996-5004.2003>  
 PMid:12933842 PMCID:187318
  13. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z et al. Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977-2001, *World J Gastroenterol* 2004;10(3):404-9.  
 PMid:14760767
  14. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence and environmental influences, *Gastroenterology* 2004;126(6):1504-17.  
<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2004.01.063>  
 PMid:15168363
  15. Mangan NE, van Rooijen N, McKenzie AN, Fallon PG. Helminth-modified pulmonary immune response protects mice from allergen-induced airway hyperresponsiveness, *J Immunol* 2006;176(1):138-47.  
 PMid:16365404
  16. Mansfield LS, Gauthier DT, Abner SR et al. Enhancement of disease and pathology by synergy of *Trichuris suis* and *Campylobacter jejuni* in the colon of immunologically naive swine, *Am J Trop Med Hyg* 2003;68(3):70-80.
  17. Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology, *Lancet Neurol* 2004;3(12):709-18.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00933-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00933-0)
  18. Maxwell C, Hussain R, Nutman TB et al. The clinical and immunologic responses of normal human volunteers to low dose hookworm (*Necator americanus*) infection, *Am J Trop Med Hyg* 1987;37(1):126-34.  
 PMid:3605493
  19. Melendez AJ, Harnett MM, Pushparaj PN et al. Inhibition of Fc epsilon RI-mediated mast cell responses by ES-62, a product of parasitic filarial nematodes, *Nat Med* 2007;13(11):1375-81.  
<http://dx.doi.org/10.1038/nm1654>  
 PMid:17952092
  20. Metwali A, Setiawan T, Blum AM et al. Induction of CD8 + regulatory T cells in the intestine by *Heligmosomoides polygyrus* infection, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;291(2):G253-9.  
<http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00409.2005>  
 PMid:16825660
  21. Mitreva M, Blaxter ML, Bird DM, McCarter JP. Comparative genomics of nematodes, *Trends Genet* 2005;21(10):573-81.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tig.2005.08.003>  
 PMid:16099532
  22. Mortimer K, Brown A, Feary J et al. Dose-ranging study for trials of therapeutic infection with *Necator americanus* in humans, *Am J Trop Med Hyg* 2006;75(5):914-20.  
 PMid:17123987
  23. Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of type I diabetes-the analysis of the data on published incidence trends, *Diabetologia* 1999;42(12):1395-403.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s001250051309>  
 PMid:10651256
  24. Schnoeller C, Rausch S, Pillai S et al. A helminth immunomodulator reduces allergic and inflammatory responses by induction of IL-10 producing macrophages, *J Immunol* 2008;180(6):4265-72.  
 PMid:18322239
  25. Scrivener S, Yemaneberhan H, Zebenigus M et al.

- Independent effects of intestinal parasite infection and domestic allergen exposure on risk of wheeze in Ethiopia: a nested case-control study, *Lancet* 2001;358(9292):1493-9.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06579-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06579-5)
26. Sewell D, Qing Z, Reinke E et al. Immunomodulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by helminth ova immunization, *Int Immunol* 2003;15(1):59-69.  
<http://dx.doi.org/10.1093/intimm/dxg012>  
PMid:12502726
27. Siegel CA, Hur C, Korzenik JR, Gazelle GS, Sands BE. Risks and benefits of infliximab for the treatment of Crohn's disease, *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(8):1017-24.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2006.05.020>  
PMid:16843733
28. Summers RW, Elliott DE, Qadir K, Urban JF Jr, Thompson R, Weinstock JV. *Trichuris suis* seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease, *Am J Gastroenterol* 2003;98(9):2034-41.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07660.x>  
PMid:14499784
29. Summers RW, Elliot DE, Urban JF Jr et al. *Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial, *Gastroenterology* 2005; 128(4):825-32.  
<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2005.01.005>  
PMid:15825065
30. van den Biggelaar AH, van Ree R, Rodrigues LC et al. Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10, *Lancet* 2000;356(9243): 1723-7.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03206-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03206-2)
31. Zacccone P, Fehervari Z, Jones FM 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(5):1439-49.  
<http://dx.doi.org/10.1002/eji.200323910>  
PMid:12731071