

T.C

MALTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**ERKEN ÇOCUKLUK DÖNEMİNDE GÖRÜLEN  
VİZİNGİN DAHA SONRAKİ YILLARDA  
ALLERJİK RİNİT GELİŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Özgür Özhan Atalay

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Feyzullah Çetinkaya

İSTANBUL, 2012

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ	2
KISALTMALAR	3
GİRİŞ VE AMAÇ	4
GENEL BİLGİLER	5
GEREÇ VE YÖNTEM	36
BULGULAR	39
TARTIŞMA	38
SONUÇLAR	43
ÖZET	47
SUMMARY	48
KAYNAKLAR	52

## **Teşekkür ve Önsöz**

Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum Anabilim Dalı Başkanı'mız sayın Prof. Dr. Nüvit ALTINKAYA' ya, Tez çalışmam süresince zamanını ve emeğini esirgemeyen, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Feyzullah ÇETİNKAYA'ya,

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr.

Gülendam KOÇAK ve Prof. Dr. Ayşe ÖNER' e,

Eğitimim süresince bana her zaman destek olan Yrd. Doç. Dr. Gökmen ERCAN'a,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım Uzm. Dr. Tuğba ERENER ERCAN, Uzm.

Dr.Nurver ÇAPAN AKINCI, Uzm. Dr. Bahar AVGEN, Uzm. Dr. Kevser

BEŞBENLİ, Uzm. Dr. Ahmet İNCİOĞLU'na,

Asistanlık dönemim boyunca omuz omuza çalışıp, iyi kötü herşeyi paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire ve klinik çalışanlarına, Ve son olarak bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme ve dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özgür Özhan ATALAY

## KISALTMALAR

AR : Allerjik rinit

ARIA : Allerjik Rinit ve Astım Uzerine Etkisi

BAL: Bronko-alveoler lavaj

EGV: Erken-geçici vizing

Ig : İmmünglobülin

IL : İnterlökin

ISAAC : International Study of Asthma and Allergies in Childhood

MAR: Mevsimsel allerjik rinit

MAS: Multicenter Atopy Study

PAR: Perennial allerjik rinit

PV: Persistan vizing

RSV : Respiratuvar sinsitiyal virus

Treg : Düzenleyici T hücreleri (Regulator T cell)

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vizing, erken çocukluk döneminde sık rastlanılan önemli ve yaygın bir çocuk sağlığı sorunudur (1,2). Erken çocukluk döneminde görülen vizingin astımla olan ilişkisi çok iyi incelenmiş olmasına rağmen (3,4), astımdan farklı bir anatomik yerde, ancak aynı patofizyolojik değişimlerin görüldüğü allerjik rinitin vizing ile ilişkisi araştırılmamıştır. Özellikle diğer allerjik hastalıkları (atopik dermatit gibi) olmayan süt çocuklarında farklı vizing fenotiplerinin daha sonraki yıllarda allerjik rinit gelişmesi üzerine bir etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir.

Bu çalışmada erken çocukluk döneminde saptanan farklı vizing fenotiplerinin daha sonraki çocukluk yıllarında allerjik rinit gelişmesi üzerine olan etkisi araştırılmıştır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Rinit Tanımı**

Rinit nazal mukozanın inflamasyonu sonucu gelişen, hapşırma, burun kaşıntısı, burun akıntısı ve/veya burun tıkanıklığı ile karakterize, sıklıkla gözler, kulaklar ve boğazın da etkilendiği, çok sayıda nedeni olabilen bir hastalıktır (5). Rinitlerin sınıflandırılması Tablo 1' de gösterilmiştir ( 6).

Karşılaşılan rinit vakaların büyük bir kısmı allerjik nedenlidir. Allerjik rinit burun mukozasının allerjenle karşılaşması sonucu oluşan IgE aracılıklı inflamatuvar bir hastalıktır. Allerjik rinit günümüzde çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklardan biridir (7). Allerjik rinit semptomları hastaların fiziksel, sosyal, emosyonel durumlarında bozulmaya yol açar. Bunun sonucu olarak hastalar iş ve okul yaşamında zorlanırlar, yaşam kaliteleri önemli ölçüde etkilenir (5).

**Tablo 1. Rinitlerin sınıflandırılması (6)**

1.Enfeksiyonlar	Diğer ilaçlar
Viral	5.Hormonal etkenler
Bakteriyel	6.Diğer etkenler
Diğer ajanlar	NARES (Non-eosinophilic
2.Allerjik	Rhinitis with Eosinophilia
İntermittan	Syndrome)
Persistan	İritanlar
3.Mesleki (Allerjik ve non-	Besinler
allerjik)	Emosyonel
İntermittan	Atrofik
Persistan	Gastroözofageal reflü
4. İlaçlar	7. İdiyopatik
Aspirin	

## 2.2.Allerjik Rinitin Sınıflandırılması

Allerjik rinit (AR) yıl içinde semptom oluşma paternine göre kabaca ikiye ayrılır. Bunlar mevsimsel ve perennial (yılboyu) olarak adlandırılmaktadır. Mevsimsel allerjik rinit (MAR) yılın belli zamanlarında görülür. Polenler ve küf mantarları gibi ev dışı allerjenler MAR ın ortaya çıkmasına sebep olur (8). İlkbahar ve sonbaharda ortaya çıkan, burun ve geniz kaşıntısı, burun akıntısı, hapşırma ve eşlik eden konjonktival belirtiler ile karakterizedir. Perennial allerjik rinit (PAR) ise mevsimsel değişim göstermez, büyük ölçüde yılboyu semptomlar devam eder. PAR sıklıkla ev tozu akarı, küfler, hayvan deri döküntüleri veya tüyleri, hamamböceği gibi ev içi allerjenlere maruz kalan hastalarda ortaya çıkar (8). PAR'da burun tıkanıklığı daha sık görülür (9). Ancak MAR ve PAR arasındaki ayırım aşağıdaki belirtilen nedenlerden dolayı tam olarak yapılamamaktadır:

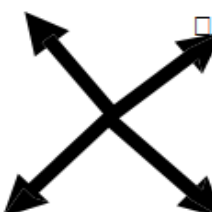
- 1) PAR' da semptomlar tüm yıl boyunca görülmeyebilir;
- 2) Polenler ve küfler dünyanın bazı bölgelerinde perennial allerjenlerdir;
- 3) Bazı hastalar bir çok sayıda allerjene karşı duyarlıdır ( hem mevsimsel hem de perennial allerjenlere) ve yılın bazı dönemlerinde veya tüm yıl boyunca semptom gösterebilirler;
- 4) MAR semptomları burun mukozasında meydana gelen "priming etki" ve "minimal persistan inflamasyon" durumuna göre her zaman sadece belirtilen allerjen mevsiminde ortaya çıkmaz.



ARIA çalışma grubu 2001 yılında MAR ve PAR sınıflamasındaki kısıtlılıklardan dolayı, yeni bir allerjik rinit sınıflandırması yapmış, bu çalışmada allerjik rinit semptomları, süresine ve şiddetine göre ayrılmış, süresine göre intermittan (aralıklı) ve persistan (sürekli), şiddetine göre ise hafif veya orta-ağır olarak sınıflandırılması önerilmiştir (10).

**Tablo 2. Allerjik Rinitin Sınıflandırması (10)**

İntermittan	Persistan
Semptomlar:	Semptomlar:
<input type="checkbox"/> Haftada <4 gün	<input type="checkbox"/> Haftada >4 gün
<input type="checkbox"/> Veya <4 hafta	<input type="checkbox"/> Ve >4 hafta
Hafif	Orta-Ağır
<input type="checkbox"/> Uyku normal	<input type="checkbox"/> Uyku düzeni anormal
<input type="checkbox"/> Günlük aktiviteler, spor ve eğlenceye katılma normal	<input type="checkbox"/> Günlük aktivitelere katılamama
<input type="checkbox"/> İş ve okul aktiviteleri normal	<input type="checkbox"/> İş ve okulda sorunlar
<input type="checkbox"/> Ağır semptom yok	<input type="checkbox"/> Ağır semptomlar



### 2.3.Allerjik Rinitin Epidemiyolojisi

Allerjik rinit dünya nüfusunun %10-40'ını etkileyen bir hastalıktır. Yapılan çalışmalar allerjik rinit prevalansının giderek artmakta olduğunu göstermiştir. Dünyada yaklaşık 500 milyondan fazla kişide görüldüğü tahmin edilmekle beraber hastaların, hastalığı çok önemsenmemeleri veya doktor tarafından fark edilmemesi sebebiyle semptomlar yeterince kontrol altına alınamamaktadır (11).

Fransa'da yapılan bir çalışma göstermiştir; tipik allerjik rinit bulgusu olan 230 hastanın %19'unun burun akıntısı veya burun tıkanıklığı gibi semptomlardan dolayı hiç doktor başvurusu olmamıştır (12). Sadece anket yöntemine göre yapılan araştırmalarda allerjik rinit prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (13,14).

Anket yöntemi sonucu elde edilen verilere göre mevsimsel AR prevalansı %1-40, perennial AR prevalansı %1-13 arasında bir değer bulunmuştur (15). Bu çalışmalarda perennial rinitli hastaların %30-70'inde allerjik olmayan rinit tespit edilmiştir ( 16,17).

Tucson çalışmasında 6 yaşındaki çocukların %42 sinde doktor tanımlı rinit saptanmıştır (18). Çocuklarda ve adölesanlarda mevsimsel allerjik rinit erişkinlere göre daha sık görülür. Öte yandan yetişkinlerde ise perennial allerjik rinit görülme olasılığı daha sıktır ama bu konuda güvenilir veri azdır (17).

Dünyada polen allerjisinin sık olmasına karşın, Asya, Latin Amerika ve tropikal bölgelerde ev tozu akarı allerjisi daha sık görülmektedir. Yapılan son çalışmalarda allerjik rinit prevalansının daha önceleri düşük olduğu yerlerde artış gösterdiği saptanmıştır (19,20).

ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood): Bu çalışmada anket yöntemiyle birçok ülkede AR ve diğer allerjik hastalıkların sıklığı araştırılmıştır. 38 ülkede 91 merkezde yapılan Faz 1 çalışmasında 6-7 yaş arası çocuklarda prevalans %0.8-14.9, 56 ülkede 155 merkezde 13-14 yaş arası çocuklarda ise %1.4-39.7 olmak üzere çok değişken değerler bulunmuştur. Okul çocuklarında astım ve rinit prevalansı arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu gösterilmiştir. Düşük (<%5) astım prevalansına sahip Endonezya, Romanya ve Yunanistan gibi ülkelerde AR prevalansı da düşük bulunmuştur. Diğer yandan astım prevalansının yüksek olduğu (>%30) Avustralya, Yeni Zelanda ve İngiltere'de rinit prevalansı da yüksek (%15-20) saptanmıştır (21). Çeşitli yazarlar ISAAC çalışmasında rinitle ilgili sorulan soruların semptomlu çocuklarda atopiyi belirlemede yüksek pozitif prediktif değer ve yüksek özgüllüğe sahip olup epidemiyolojik tarama için uygun olduğuna karar vermiştir (22). Faz 3 çalışmasında ise ortalama %2.2- 45.1 gibi giderek artan değerler bulunmuştur (23).

Ülkemizde bu konu ile ilgili çalışmalar 1966 yılından bu yana yapılmaktadır.

1966-67 yılında Ankara'da yapılan ilk çalışmada 6-13 yaş arası 1163 çocuk mektupla hastaneye davet edilmiş, %41.6'sında perennial AR ve %2.3'ünde ise allerjik konjonktivit, çocukların %77'sinde eşlik eden başka bir allerjik hastalık saptanmıştır (24). Trabzon'da 1988'de anket yöntemiyle yapılan bir çalışmada 7-13 yaş arası 431 çocuğun %8.6'sında allerjik rinit tespit edilmiştir (25). 1997'de İzmir'de, 1999'da Ankara'da okul çağı çocukları arasında yapılan araştırmalarda AR prevalansı %6.3 ve %39.9 olarak bulunmuştur. Türkiye'de 2004'te çeşitli bölgelerden 2500 okul çağı çocuğunda yapılan araştırmada allerjik rinit prevalansı 4.5-39.9 olarak saptanmıştır. Ankara'da 2006 yılında ISAAC Faz 2 çalışmaları kapsamında 9-11 yaşta 2774 okul çağı çocuğunda ISAAC anketleri kullanılarak yapılan araştırmada rinit ve allerjik rinit (atopik çocukta) prevalanslarının sırasıyla %30.6 ve %30 olduğu bildirilmiştir (26 ), ISAAC Faz 1 çalışmalarının bir tekrarı gibi olan Faz 3 çalışmaları da allerjik rinokonjonktivitin giderek artan prevalansını (2.2-45.1) ortaya koymuştur. (23)

Allerji ve AR prevalansındaki bu değişkenlik bazı faktörlere bağlanmaktadır:

### **1. Yenidoğan dönemindeki enfeksiyonlar ve hijyen hipotezi:**

Çeşitli çalışmalar atopi, mevsimsel AR, astım ile kardeş sayısı ve doğum sırası arasında ters bir ilişki bulmuştur. Mevsimsel AR doğum ayı göz önüne alınsa bile geniş ailelerde daha az görülmektedir (27).

**2.Şehir - kırsal yaşam arasındaki farklılıklar:** Kuzey Amerika, Avrupa, merkez Amerika ve Güney Afrika'da yapılan çalışmalarda atopi ve allerjik rinit prevalansının şehirde kırsal bölgelerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (28). Çiftçi çocuklarında muhtemelen daha fazla mikrobiyal karşılaşma nedeniyle AR daha az görülmektedir (29). Gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre allerjik hastalık prevalansı daha düşük saptanmıştır. Ayrıca bazı çalışmalarda yüksek dereceli parazit enfeksiyonunun IgG4 bloke edici antikorlar nedeniyle atopik bireylerde astım semptomlarının oluşmasını önleyebildiği, fakat antiparazitik ilaçlarla tedavinin inhalan ajanlara deri testi cevabını arttırdığı gösterilmiştir (30).

İlk kez Strachan(31) enfeksiyonlar ve hijyenik olmayan ortamların allerji gelişimine karşı koruyucu etkisi olduğunu öne sürmüştür. Bu "hijyen hipotezi" olarak adlandırılmış, allerjik ve otoimmün hastalıklarda geçerli olabileceği belirtilmiştir (32). Allerjenlere karşı immün yanıt anne karnında başlar. Aynı zamanda allerjik veya allerjik olmayan fenotiple de ilişkili olarak yaşamın erken döneminde gerçekleşen bazı olaylar immün cevabın Th<sub>1</sub> veya Th<sub>2</sub> yönünde şekillenmesine neden olur. Hijyen hipotezi yaşamın erken dönemlerinde fazla steril olmayan bir çevrede bulunmanın immün sistemi Th<sub>1</sub> yönünde (allerjik olmayan), steril bir çevrede bulunmanın ise allerji geliştirme yönünde (Th<sub>2</sub>) tetiklediğini öne sürmektedir. Günümüzde bu kavramın altında yatan hücresel ve moleküler mekanizmaların

doğal immün mekanizmalarla Th<sub>1</sub>, Th<sub>2</sub> ve düzenleyici T hücreleri (Treg) arasındaki dengeyle ilişkili olduğu düşünülmektedir ( 33,34) .

Yaşam tarzındaki değişiklikler, rneğin İsveç'te yapılan araştırmalara göre antibiyotiklerin ve aşıların kısıtlı kullanılması ve canlı laktobasiller içeren bir diyet allerji gelişimini önlemektedir (35). Obesite de AR prevalansı ve semptom şiddetini artırabilir fakat daha fazla veri gereklidir (36,37). Allerjenlere, hava kirliliğine ve iritanlarla (duman, gazlar vs.) karşılaşmanın artması (38), koruyucu katkı maddeleri içeren besinlerin tüketimindeki artış, değişen beslenme alişkanlıkları (39), stres gibi faktörler de allerjik hastalıkların prevalansını artırmaktadır.

Çocukluk ağı enfeksiyon hastalıklarına karşı aşılama (difteri-boğmaca-tetanoz veya kızamık-kabakulak-kızamıkçık) atopik hastalıklardan koruyabilir veya tam tersine artırabilir (35). Bunlar arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamıştır ( 40 ).Hepatit ve salmonella enfeksiyonları allerjiyle ters ilişkili olabilir ( 41,42 ).

Japon ocuklarında tüberkülin testi cevapları ve atopi arasında ters bir ilişki bulunmuştur (43). Fakat gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde BCG aşılı genç erişkinlerdeki tüberkülin cevabı ile atopi arasında ilişki bulunmamıştır (44,45). Tüberkülozun endemik olduğu bölgelerde M.tuberculosis enfeksiyonu allerjiye karşı koruyucu olabilmektedir (46,47).

## 2.4.Risk Faktörleri

Küçük aile yaşantısı, beslenme tipinde değişiklik, aşı, antibiyotik kullanımı hijyenik ortam risk faktörleri arasındadır. Aile bireylerinde atopi ve allerjik rinit varlığı en iyi bilinen risk faktörüdür. Bunun yanı sıra bronş hiperreaktivitesi, ırk ve etnik köken kişisel risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Çevresel allerjenler, pasif sigara içiciliği, hava kirliliği, katı gıdalara erken başlanması, infeksiyonlar, besinler anne sütü ile beslenmeme gibi etkenlerde çevresel risk faktörlerindedir (48).

### Tablo 3.Vizing için risk faktörleri

Genetik ve aile öyküsü
0Erken dönem risk faktörleri
Genç anne yaşı
Fetal büyüme belirteçleri
Çoğul gebelik
Doğum şekli
Prematürite
Düşük doğum ağırlığı
Büyüme geriliği
Gebelikte hormonlar
Perinatal asfiksi
Etnik köken
Allerjen maruziyeti
İnhalan: ev tozu akarları, polenler, hayvan tüy ve döküntüleri, mantarlar, küfler, böcekler
Besinler
Mesleksenel
Çevresel kirlenmeler (ev içi, ev dışı)
Sosyoekonomik durum

## 2.5.Allerjik Rinitin Patofizyolojisi

Allerjik rinit iki fazlı bir allerjik reaksiyon ile karakterizedir. İlk duyarlanma fazı allerjenle karşılaşma sonucunda hümmoral cevabın uyarılmasıyla ve IgE oluşumu ile sonuçlanır. Sonraki faz tekrarlayan allerjen teması sonucunda klinikte hastalık oluşumudur (49). Allerjene ilk cevap immün sistem hücrelerinin aktivasyonu ile ortaya çıkar. T hücrelerine antijen sunan Langerhans hücreleri, T hücreleri ve mast hücreleri allerjenle aktive olabilmeleri ve diğer hücre gruplarının aktivitesini değiştiren sitokinleri salgılayabilmeleri nedeniyle sonraki hücre cevabında önemli rol oynarlar. Dokudaki endotel hücrelerinin aktivasyonu ile lökosit endotelyal adhezyon moleküllerinin düzenlenmesi sonucunda eozinofil ve bazofiller dolaşımdan dokuya geçer (22). Epitel hücrelerin burun mukozasına göçü ve aktivasyonunda rol oynayan çeşitli kemokinler de dahil çok sayıda madde üretebilir. Bu allerjik mukozal inflamasyonda önemli bir olaydır. Burundaki lokal olaylara ek olarak, allerjik yanıtın bir de sistemik komponenti vardır. Eozinofiller, bazofiller ve mast hücrelerinin kemik iliğindeki öncüllerinin sentezi ve matürasyonu uyarılır. Bu durumla uyumlu olan deneysel bulgu nazal allerjen uyarısının alt hava yollarında inflamatuvar hücre göçünü alt hava yolu allerjen uyarısının da üst hava yolu hücre göçünü artırabilmesidir (50,51).

Allerjen uyarısının sürekli olduğu polen mevsiminde oluşan sürekli allerjen



uyarısı ile mast hücrelerinin sayısı, yüzeydeki IgE resptörleri ve IgE düzeyleri, dolayısıyla da histamin üretimi ve salgılamasında artış olur. Oluşan tüm bu değişiklikler “priming” olarak adlandırılır. Priming sonrasında allerjenle tekrarlayan karşılaşmalar sırasında mast hücrelerinin degranülasyonu ve sonuçta allerjik rinit semptomlarının ortaya çıkması için gerekli allerjen miktarı da azalır (52).

Allerjik rinitte immün yanıt iki fazlıdır: Erken ve geç faz. Erken faz allerjik reaksiyonda allerjen mast hücrelerinin yüzeyindeki membrana bağlı IgE ve IgE reseptörlerine bağlanarak aktive ve degranüle olmalarını sağlar (53). Allerjenin mast hücreleri ve bazofillere bağlanmasıyla “allerjik duyarlanma” oluşur. IL-4 ve IL-13 varlığında B hücreleri tarafından IgE üretimi gerçekleştirilir. Allerjenle yeniden karşılaşıldığında mast hücreleri degranüle olur, daha önceden sentezlenmiş histamin, triptaz, ve membran kaynaklı lipid medyatörler (lökotrienler, prostaglandinler, platelet aktive edici faktör gibi), sitokinler(IL-4, IL-5, IL-6, TNF $\alpha$ ), kemotaktik faktörler ve enzimler salınır. Bu maddeler allerjik rinitli hastalarda mast hücre reseptörlerine bağlanarak düz kas kasılması, vazodilatasyon, damar geçirgenliğinde artma ve mukus hipersekresyonuna yol açar. Bu maddelerden bazıları dakikalar içinde nefes darlığı, hapşırık, burun kaşıntısı, akıntısı ve kısmen burun tıkanıklığı gibi AR'in karakteristik erken faz semptomlarını oluşturur. Erken fazda en önemli mediyatör histamindir ( 54,55).

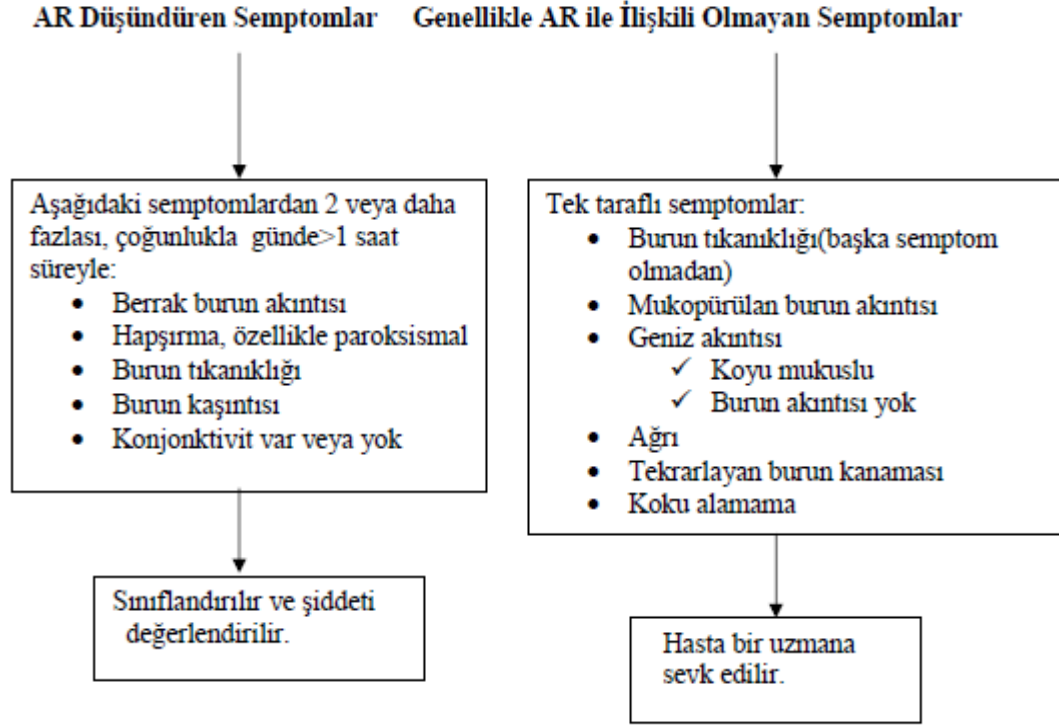
Bazı maddeler ise burun mukozasının bazofiller, eozinofiller, nötrofiller, yeni sentezlenmiş mast hücreleri ve mononükleer hücreler gibi inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonunu stimüle eder. Böylece bu hücreler epitel aracılığıyla migrasyona (diapedesis) uğrar (54). Bu hücreler allerjenle karşılaştıktan 4-12 saat sonra aktive olurlar ve salgıladıkları inflamatuvar medyatörlerin (IL-5, IL-8, IL-10, IL-13, IL-16, RANTES, eotaksin, eozinofilik katyonik protein, majör basik protein) etkisiyle geç faz cevabını oluştururlar (10). İnflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ve salgıladıkları histamin ve sisteinil lökotrienler gibi ek maddeler inflamatuvar reaksiyonu artırır, hücrelerin bir araya toplanmasını artırır ve AR'in özellikle burun tıkanıklığı ve konjesyon ile karakterize geç faz cevabını oluşturur (54).

## **2.6. Allerjik Rinitin Tanısı**

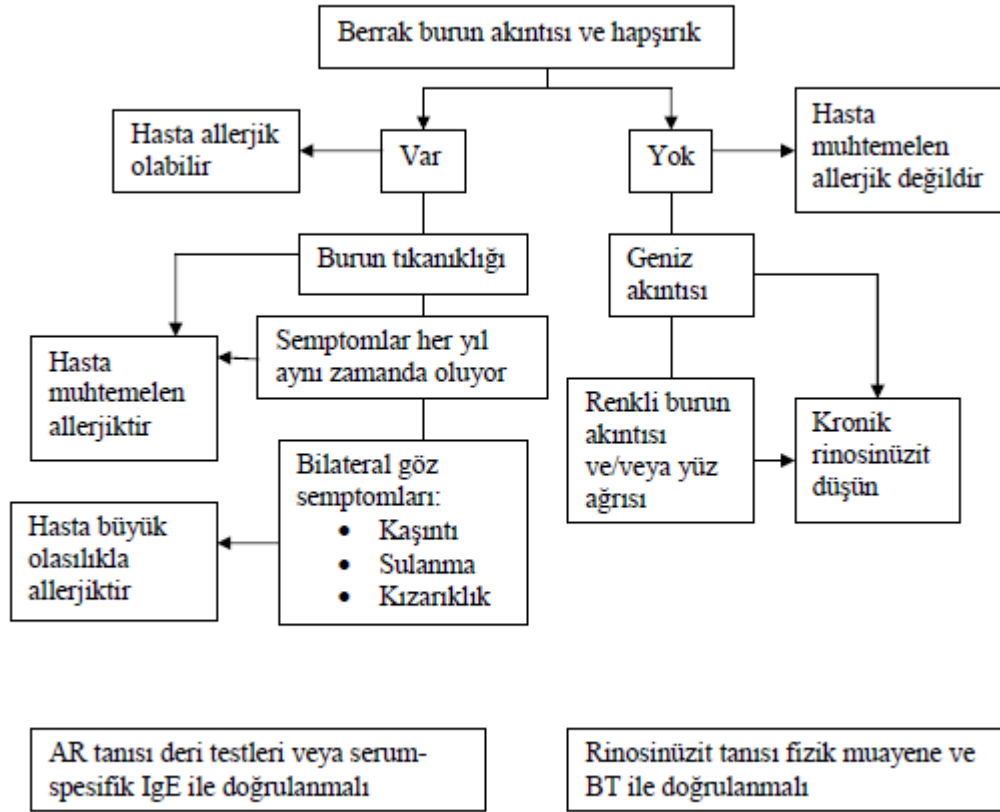
Üst solunum yolu enfeksiyonu ve burun yapısal anomalisi olmayan çocuklarda burun akıntısı, tıkanıklığı, kaşınması, hapşırma ve konjonktival irritasyon gibi yakınmalar esas alınmaktadır (56). Rinit yakınmalarından en az ikisinin günde 1 saatten fazla devam etmesi öykü için tipiktir (57). Çocukluk çağında burun kaşınması nedeniyle hasta yüzünü buruşturmaya, elinin ayasıyla burnunu yukarı ve geriye doğru iterek hava yolunu genişletmeye, kaşıntıyı dindirmeye çalışır. Buna allerji selamı (allerjik salute) denir. Semptomların şiddetli olmasının yanı

sıra, polen allerjisi olan kişiler, polen mevsimi boyunca yorgunluk hissi ve uyku bozukluğu, koku duyusunda azalmaya bağlı iştahsızlıktan yakınmaktadırlar. Baş ağrısı primer allerjik semptom olmayıp, genellikle eşlik eden sinüzite bağlıdır. Allerjik konjonktivit eşlik ediyorsa konjonktivada ödem, hiperemi, kaşıntı ve göz yaşarması sık rastlanılan bulgulardır (57). Göz kapağının altında orbitopalpebral çukurda kronik nonspesifik konjesyona bağlı olarak mavi, mor lekeler görülebilir. Çocuklarda AR'nin en önemli semptomlarından biri de kronik öksürüktür. Sinüzit ve AR'de öksürüğün nedeni geniz akıntısı ve larinks irritasyonudur (57). Allerjik rinite eşlik edebilen ve araştırılması gereken hastalıklar arasında astım, konjonktivit, otitis media, farenjit, ekzema, lenfoid hiperplazi, konuşma bozukluğu, dişlerde maloklüzyon, gelişme geriliği, obstrüktif uyku apnesi sendromu sayılabilir (10). İyi bir öykü, semptomlar ve fizik muayene ışığında deri testleri ve serum spesifik IgE düzeyleri gibi laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır. Total IgE ölçülmesi ise tanıda yararlı değildir (11). Pek çok asemptomatik bireyde deri testleri pozitif ve/veya tespit edilebilir düzeyde serum spesifik IgE düzeyleri olabilir (11). Ayrıca nazal sekresyon incelemesi, nazal provokasyon, endoskopi, radyolojik görüntüleme, burun salgı kültürü, burun mukoza biyopsisi gibi tetkiklerle daha ayrıntılı inceleme yapılabilir. Persistan AR ve /veya orta-ağır rinit semptomları olan hastalarda daha detaylı allerji araştırması yapılmalıdır (11).

**Tablo 4. Allerjik rinit semptomları**



Tablo 5. Allerjik rinit tanı algoritması



## 2.7 VİZİNG

Solunum yollarındaki geri dönüşlü obstrüksiyona bağlı olarak büyük hava yollarında meydana gelen türbülant akım sonucunda ekspiryum esnasında göğüsten yüksek perdeli, polifonik, ısıklık benzeri tiz bir ses ortaya çıkar. Bu ses 'hışıltı' veya 'vizing' olarak adlandırılır. Vizing solunum yollarındaki kısmi obstrüksiyonun en önemli semptomu ve klinik bulgusudur. Her yaşta duyulabilir, ancak süt çocukluğu çağında en siktir. 56 ülke ve 155 merkezde yapılan Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerji Çalışması' da (ISAAC) vizing prevalansı farklı ülkelerde %4-32 arasında bulunmuştur (58).

## 2.8. Küçük Çocuklarda Vizing Patofizyolojisi

### (Erişkinlerden Farklar)

Küçük çocuklarda havayollarının obstrüksiyonu ve buna bağlı atelettazi, solunum yetersizliği gibi komplikasyonların gelişme riski fazladır. Anatomik ve fizyolojik bazı faktörler buna katkıda bulunmaktadır (59).

-Süt çocuklarının periferik havayolları orantısız bir şekilde dardır. Havayollarının çapı erişkinler ve büyük çocuklara nazaran daha dar olduğu için herhangi bir obstrüksiyon durumunda, hava akımı direnci süt çocuklarında çok daha fazla artar.

Olgun bir akciğerin terminal bronşiyollerinde tıkanma olduğunda, bu tıkanan yerin distalinde bulunan alveollerin ventilasyonu kollaterallerden gerçekleşir. Kohn delikleri ve kanallar süt çocuğu akciğerinde yoktur, akciğer olgunlaştıkça yavaş yavaş ortaya çıkarlar. Bunların yokluğu atelettaziye predispozisyon yaratabilir.

Havayollarının açık kalması aynı zamanda kıkırdak dokusunun desteğine bağlıdır. Bronş kıkırdağının yumuşak olması yüzünden havayolu içinde oluşan negatif bir basınçla kolaylıkla kollabe olur. Süt çocuklarının akciğer kompliyansındaki bu artış yüzünden toraks içindeki havayolları erken kapanır. Bu da solunum işini arttırarak vizing ve atelettaziye neden olur.

Göğüs kafesinin kompliyansının çok olması, doğum sırasında yenidoğan bebeğin doğum kanalından kolaylıkla çıkmasına yarar. Ancak solunumda inspiratuvar bir güçlük belirlediğinde göğüs kafesinin alt kısımları içeri çökerek akciğerin hacmini azaltır. Halbuki, daha büyük ve sağlıklı bir çocukta göğüs kafesi yukarı ve dışa doğru hareket ederek hacmini genişletir. Süt çocuklarında göğüs kafesinin bu paradoksal hareketleri yüzünden boşuna fazla enerji harcanır, solunum hareketlerinin etkinliği daha az olur ve alt solunum yolundaki tıkanma durumlarında havayolunun kapanması, atelettazi ve solunum yetersizliği daha kolay gelişir.

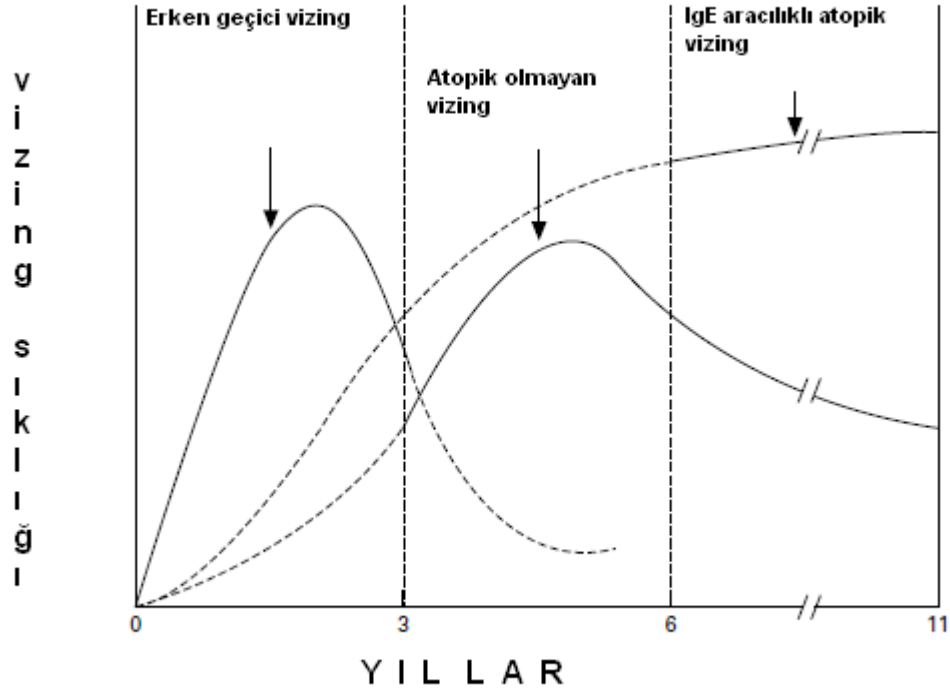
Toplum çalışmalarında, 3 yaşından önce yaklaşık olarak her üç çocuktan

birinin en az bir vizing atağı geçirdiği, 6 yaşındaki toplam vizing prevalansının ise %50 civarında olduğu saptanmıştır (1,60). Bu yüksek sıklığına rağmen infantil dönemde vizingi olan çocukların %60'ının okul döneminde tamamen sağlıklı oldukları bilinmektedir (61).

## **2.9. VİZİNG FENOTİPLERİ**

Çocukluk ağı vizing fenotiplerinin saptanması amacıyla yapılan çalışmalar sonunda güncel rehberler tarafından da kabul gören 3 farklı vizing fenotipi tanımlanmış ve bunlara son yıllarda yeni tanımlanan bir fenotip de eklenmiştir (62,63). Martinez ve ark.(62) tarafından halen yürütülmekte olan 'Tucson Respiratory Study' çalışmasında 1980-1983 yılları arasında doğan 1246 çocuktan oluşan bir doğum kohortu kurulmuştur. Çocuklar 6 yaşına geldiklerinde verileri eksiksiz olarak kayıt edilmiş 826 olgunun sonuçlarından çeşitli vizing fenotipleri elde edilmiştir (şekil 1)(59).





Şekil 1. Çocuklarda görülen çeşitli vizing tipleri

**2.9.1. Hiç vizingi olmayanlar:** 6 yaşına kadar hiç vizing atağı geçirmemiş olanlar (çocukların %51'i).

**2.9.2. Erken geçici vizingi olanlar:** Bu grubu ilk 3 yaş içinde alt solunum yolu enfeksiyonunun eşlik ettiği en az bir vizing atağı geçiren, ancak 6 yaşında vizing saptanmayan hastalar oluşturmaktadır. Bu hastalar prospektif olarak

incelendiklerinde ailede astım öyküsünün negatif olduğu, atopik dermatit, eozinofili ve yüksek Ig E düzeyi gibi allerjik özelliklere sahip olmadıkları görülmüştür. Geçici vizingi olan bu infantların ilk solunum yolu hastalığından önce solunum fonksiyonlarının azalmış olduğu, prematürite ve ebebeynlerin sigara içmesi öyküsünün pozitif olduğu saptanmıştır. Hastaların solunum fonksiyon testleri (SFT) değerleri yıllar içinde başlangıca göre düzelmiş olsa da asla hiç vizingi olmayan yaşlılarının seviyesine çıkamamıştır. Bu çocukların 16 yaşına geldiklerinde yapılan değerlendirmelerinde yaklaşık %75'inde 8 veya 16 yaşında hiç vizinge rastlanmadığı bildirilmiştir.

**2.9.3. Persistan, erken başlangıçlı vizingi olanlar:** Bu grubu ilk 3 yaş içinde alt solunum yolu hastalığının eşlik ettiği en az bir vizing atağı geçiren ve 6 yaşında vizing atağı geçirmeye devam eden hastalar oluşturmaktadır. Bu çocuklar tipik olarak akut viral solunum yolu hastalıkları ile ilişkili rekürren vizing atakları geçirmekte olup kişisel veya ailevi atopi öyküleri negatiftir. Semptomlar genellikle okul çağında devam etmektedir. Vizing ataklarından özellikle 2 yaşından küçüklerde RSV'nin sorumlu olduğu düşünülmektedir.

**2.9.4. Geç başlangıçlı vizingi olanlar:** Hastaların %15'ini oluşturan ve hayatlarının ilk 3 yılında hiç vizing atağı geçirmeyen ancak 3-6 yaş arasında vizing atağı geçiren çocuklardan oluşan bu grubun semptomlarının sıklıkla erişkin çağında devam ettiği bildirilmiştir. Bu hastalarda egzema, besin allerjisi ve allerjik rinit gibi atopik hastalıkların eşlik ettiği ve ailesel (özellikle annede) astım öykülerinin pozitif olduğu saptanmıştır. Hastaların solunum

fonksiyonlarının başlangıçta normal olduğu ve ilerleyen yıllarda SFT'de bozulmanın başladığı görülmüştür.

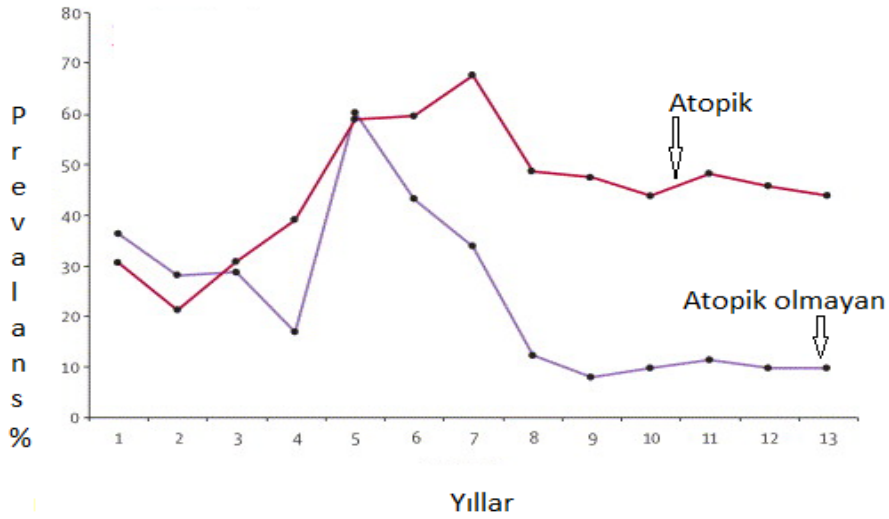
İlerleyen yıllarda persistan vizingi olan çocuklar 6 yaşındaki atopi durumlarına göre tekrar değerlendirilmiş ve %60'ının atopik, %40'ının ise non-atopik olduğu görülmüştür.

**2.9.5. Non-atopik vizingi olanlar:** Bu çocuklarda yaşamın erken dönemlerinde geçirilen viral alt solunum yolu enfeksiyonlarının persistan vizinge yol açtığı ve özellikle RSV enfeksiyonu geçirenlerde 6 yaşında vizing olma riskinin 3 ila 5 kat arttığı bulunmuştur. Bu riskin yaşla azaldığı ve 13 yaşında vizing varlığı için bir risk faktörü olmadığı da bildirilmiştir. Bu sonuçlara göre non-atopik vizingli çocuklarda havayolu tonus kontrolundeki değişikliklere bağlı olarak viral enfeksiyonlara sekonder akut havayolu obstrüksiyonu gelişme riskinin arttığı ve yaşla bu tonus anormalliğinin azaldığı düşünülmektedir.

**2.9.6. Atopik vizingi olanlar:** Atopik astımlı çocukların yaklaşık yarısında semptomların 3 yaşından önce, büyük bir çoğunluğunda ise 6 yaşından önce başladığı bildirilmektedir. Atopik vizingli çocuklar semptom başlangıç zamanına göre erken (<3 yaş) ve geç (>3) başlangıçlı olarak ayrıldıklarında her iki grubun 6 yaşındaki atopik sensitizasyon özellikleri benzer bulunmuştur. Ancak semptomları erken başlayan grubun 6 ve 11 yaşındaki akciğer fonksiyonlarının daha düşük ve Ig E düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Semptomların erken başlaması ve muhtemel erken allerjik sensitizasyonun ağır astım ve

solunum fonksiyonlarında ciddi azalma için risk faktörü olabileceği düşünülmektedir.

Okul öncesi dönemde vizing atakları geçirmeye başlayan çocuklarda 6 yaşındaki vizing prevalansının atopik ve non-atopiklerde eşit olduğu ancak 13 yaşında non-atopiklerin çok büyük bir kısmında vizinge rastlanmazken atopik çocukların yarısından fazlasının vizing atakları geçirmeye devam ettiği bildirilmektedir (Şekil 2)(64).



ŞEKİL 2: Atopik ve atopik olmayan vizingli çocukların yıllar içindeki prognozu

Bildirilen üç vizing fenotipine ek olarak 2007 yılında ağır aralıklı vizing fenotipi tanımlanmıştır. Egzema, eozinofili ve allerjik sensitizasyon gibi atopik özelliklere sahip olan bu çocukların nadir ancak her defasında oral steroid gerektirecek kadar ağır vizing atağı geçirdiği bildirilmiştir.

Tucson doğum kohortu çalışmasında vizing prevalansının yaşla azaldığı, doktor tanılı astım prevalansının ise yaş ilerledikçe arttığı görülmüştür.

Martinez ve ark.(62) tarafından tanımlanan vizing fenotipleri kullanılarak yapılan çalışmaların sonucunda gruplar arasında birbirleriyle örtüşebilen durumların olabileceği ve keskin bir yaş sınırlamasının çok sağlıklı olmayan verilere yol açabileceği bildirilmektedir. Ayrıca, bu fenotipler epidemiyolojik çalışmalarda kullanılabilmeyle birlikte klinik uygulamalarda ancak retrospektif olarak tanımlanabilecek parametreler olmaları nedeniyle klinisyenlerin günlük hasta pratiğine önemli bir katkı sağlamamaktadır. Bu amaca yönelik yapılan çalışmalar sonucunda 2008 yılında Brand ve ark.(65) tarafından okul öncesi çocuklarda vizing fenotiplerinin yeniden tanımlanması ve değerlendirilmesi ile ilgili ERS Task Force yayınlanmıştır. Bu raporda vizingin süre ve zamanına göre 2 fenotip tanımlanmıştır.

**2.9.7. Epizodik (viral) vizing:** Belirli dönemler ile karakterize vizing görülen durumlar olarak tanımlanmıştır. Ataklar arasında çocuklar tamamen sağlıklıdır. Okul öncesi çağa özgü olmamakla beraber bu yaş grubunda en sık karşılaşılan fenotip olduğu bildirilmektedir. Sıklıkla viral solunum yolu hastalıkları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. En sık rol oynayan ajanlar rinovirüsler, RSV, coronavirüs, human metapnömovirüs, parainfluenza ve adenovirüslerdir.

Atakların sıklığı ve şiddetini belirleyen faktörler kısmen aydınlatılabilmiş olmakla birlikte ilk atağın şiddeti, atak öncesi solunum fonksiyonlarındaki bozukluğun

derecesi ve yaş ile doğru orantılıdır.

Ayrıca atopi, prematürite ve sigara dumanına maruziyetin epizodik vizing ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. İlk atağa yol açan patojen ile uzun dönem prognoz arasında ilişki saptanamamıştır. Ancak RSV ve rinovirüs enfeksiyonlarının persistan vizing gelişimi için risk faktörü olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur.

Epizodik (viral) vizingin zaman içinde azalarak sıklıkla 6 yaşından sonra görülmediği bildirilmekle beraber okul çağında da aynı karakterde devam edebileceği, çoklu tetikleyicili vizing karakterine dönüşebileceği ya da daha büyük yaşlarda kaybolabileceği belirtilmektedir.

**2.9.8. Çoklu tetikleyicili vizing:** Bu fenotipin özelliği vizing ataklarının belirli alevlenmeler göstermesinin yanında ataklar arasında da semptomların görülebilmesidir. Bazı kaynaklarda bu fenotip için persistan vizing tanımı da kullanılmaktadır. Ancak 'persistan vizing' terimi aynı zamanda vizingin uzun dönem prognozu için de kullanılabilen bir terim olması nedeniyle karışıklığa yol açabilir.

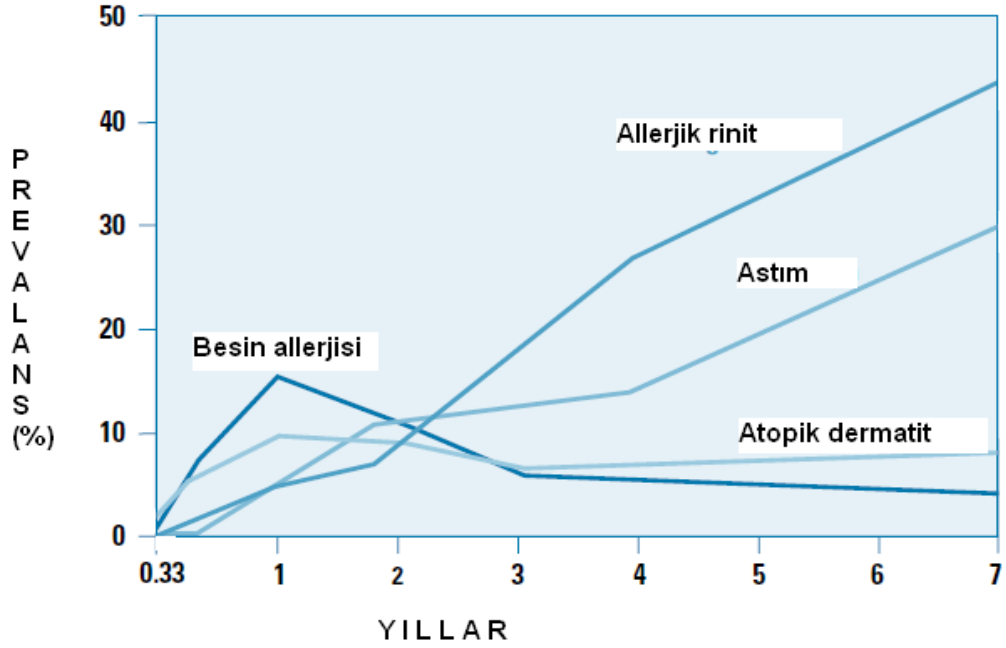
Okul öncesi çocuklarda en sık tetikleyici faktörün viral solunum yolu enfeksiyonu olmasına rağmen bazı küçük çocuklarda başka tetikleyicilerle de vizing ortaya çıkabilir. Bu tetikleyicilerle ilgili sistematik çalışma sayısı azdır, ancak bu alandaki uzmanların görüşleri sigara dumanı ve allerjen maruziyetinin önemli tetikleyici ajanlar olduğunu bildirmektedir. Ayrıca bazı

çocuklarda hava kirliliği, gülme, kahkaha atma ve egzersizin de vizingi tetikleyebileceği belirtilmektedir. Uzmanların büyük bir kısmı, okul öncesi çocuklardaki çoklu tetikleyicili vizingin kronik allerjik havayolu inflamasyonunun dolayısıyla astımın bir göstergesi olduğunu düşünmekle beraber bunu net olarak ortaya koymak için yeterli deliller mevcut değildir.

## **2.10.ALLEJİK YÜRÜYÜŞ**

“Allerjik yürüyüş” diğer adıyla “atopik yürüyüş”, erken çocukluk çağında ortaya çıkan ve yıllarca süren tipik allerjik semptomlar ile karakterize bir durumdur. Olgulardaki tipik allerjik bulguları astım, allerjik rinit ve egzema olarak izlenirken ; çeşitli besinlere ve çevresel allerjenlere karşı özgül IgE antikorlarının artmış olduğu saptanır.

Hastalardaki klinik bulguların bazıları zamanla azalırken, bazıları tamamen kaybolabilir. Genel olarak atopik egzema ilk beliren bulgudur ve astım ve allerjik rinit daha geç dönemde ortaya çıkar (Şekil 3).



Şekil 3. Farklı yaşlarda alerjik hastalıkların gidişatı.

Atopik egzemanın, astım ve allerjik rinite dönüştüğü birçok çalışmada gösterilmiştir. Rhodes ve ark(66), İngiltere’de yaşayan ve ailesinde atopi olan 100 sütçocuğunu 22 yıllık bir süreçte izledikleri çalışmalarında atopik egzema prevalansının 1 yaş grubunda %20’lik bir zirve yaptığını göstermişlerdir. Ayrıca, aynı çalışmanın sonunda bu rakamın %5’e gerilediği görülmüştür. Çalışma sürecinde, allerjik rinit prevalansının %3’ten %15’e yükseldiği görülmüştür. Aillerin bildirdiği vizing oranı yaşamın ilk yılında %5 iken, çalışmanın sonunda 22 yaş grubunda %40 ‘a kadar yükselmiştir. Erişkin tipi astım açısından en önemli



risk faktörü olarak yaşamın ilk yılında izlenen erken besin duyarlılığı ve yaşamın ilk 2 yılındaki aero-allergenler ile oluşan duyarlılık belirlenmiştir.

Almanya'da yapılmış olan çok merkezli atopi çalışmasında (Multicenter Atopy Study – MAS) elde edilen veriler ile 1314 çocukta 7 yıl süre ile izlenen atopik yürüyüş değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, ailesinde en az iki kişide allerjik hastalık olan ya da doğumda IgE düzeyi kord kanında 0.9 kU/l yüksek bulunan çocukların oluşturduğu yüksek risk grubu, tüm olguların %38'ini oluşturmaktaydı. Bu grup içinde bulunan ve 3 aylıkken atopik egzema izlenen çocukların %69'unun, 5 yaş itibarı ile aero-allergenlere duyarlı hale geldiği izlenmiştir. Beş yaşına geldiklerinde, atopik egzema ve ailede allerji öyküsü olan çocukların %50'sinde astım ve rinit geliştiği izlenirken, egzeması ve ailede allerji öyküsü olmayanlarda bu oran %12 olarak hesaplanmıştır (67).

Puneker ve ark.(68) 1990 doğumlu 24112 İngiliz çocuğu, 18 yaşına kadar izlemiştir. Araştırmanın amacı çoklu allerji tanılarını saptamak olarak belirlenmiştir. Olguların %60'ında görülen egzema en sık izlenen allerjik hastalık olurken, bu giderek rinite dönüşen astım ise diğer sık konulan tanılar olmuştur.

Barberio ve ark.(69) 692 astımlı olguyu 9 yıl boyunca izlemiş bu çocukların %20'sinde 9 yıl içinde egzema geliştiği görülmüştür. Yazarlar astımı takip eden egzema gösteren bu sonuçla "ters" allerjik yürüyüş olasılığını ortaya atmışlardır.

Yakın tarihli bir Avustralya çalışmasında (70), ise yaşamın ilk iki yılında görülen egzemanın erkek çocuklarda astım riskini arttırdığı saptanmış, fakat kızlarda

böyle bir durum izlenmediğini bildirilmiştir. Erkeklerde tipik allerjik yürüyüş riskinin daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.

### **2.10.1. Atopik egzema ile diğer allerjik hastalıklar arasındaki ilişki**

Atopik egzema en sık görülen çocukluk çağı hastalıklarından biridir. Egzemanın diğer allerjik hastalıklar açısından “giriş noktası” olabileceği düşünüldüğünden egzemanın etkin yönetiminin solunumsal allerjileri engelleyebileceği yada en azından astım ve allerjik rinitin şiddetinin bu şekilde azatılabileceği öne sürülmüştür. Egzema ve astım ortak genetik ve patolojik temellere sahiptir. Çocuklarda egzemanın doğal seyri ve potansiyel atopik fenotipler hakkında fazla bilgi yoktur. Son yıllarda elde edilen epidemiyolojik ve genetik veriler egzemanın astıma dönüşmesinden çok bu iki durumun tek bir sendromun parçaları olduğunu düşündürmektedir (71).

Duyarlı olmayan, rinit ya da astımı olmayan çocuklarda , egzema duyarlılık gelişiminin göstergesidir (72). Dohi ve ark.(73) ev tozu akarı ile ilişkili astımı olan egzeması olmayan 8 olguyu; atopik egzeması olan ayrıca ev tozu akarı ile ilişkili astımı olmayan 8 olguyla karşılaştırmıştır. Her iki grupta asetilkolin (nonspesifik bronkodilatör) inhalasyonu yapılmış ve ev tozu akarına maruz bırakılmıştır. Her iki grupta ev akarına karşı aşırı duyarlılık izlenirken, atopik egzemalı olguların asetilkolin yanıtının normal ile astimatikler düzeyi arasında değiştiği görülmüştür.

Bu sonuçlar, evakarı ile oluşan deri duyarlılığı olan olguların aynı alerjene karşı solunumsal duyarlılık geliştirebileceğini düşündürmektedir.

Deri duyarlılığı, üst ve alt solunum yollarını etkileyen sistematik allerjik yanıtı neden olabilir. Deri duyarlılığının hava yolu duyarlılığına ilerleyebileceğini gösteren fare allerji modelleri oluşturulmuştur. Spergal ve ark.(74) fare cildine ovalbumin uygulayarak dermatit oluşumu ve IgE üretiminde artış sağlamışlardır. Ovalbumin ile duyarlılaştırılmış farelerde epiteial CD3+ T ve eozinofil hücre infiltrasyonu izlenmiştir. Egzemada olduğu gibi T-helper 2(TH2) ve TH1 ekspresyonunda artış, sitokinlerden IL-4, IL-5 ve interferon gamma düzeylerinde yükselme izlenmiştir. Duyarlı farelere, daha sonra inhale ovalbumin uygulanmış ve bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvıları incelenmiştir. BAL sıvılarında eozinofil sayısının arttığı saptanmıştır. Ovalbumin uygulanan farelerde, serum fizyolojik uygulanan farelere oranla 10 kat daha fazla metakolin duyarlılığı saptanmıştır. Sonuç olarak dermal olarak duyarlılaştırılmış olan farelerde astım ile ilişkili tipik havayolu hiperreaktivitesi daha sık izlenmiştir. IgE aracıklıklı allerjik reaksiyonlar, yoğunlukla T lenfositler tarafından düzenlenirler. İki tip T hepler lenfosi mevcuttur: TH1 ve TH2 hücreler.

Allerjik reaksiyonların TH1-TH2 hücrelerin dengesindeki bozulmaya bağlı olduğu, TH2 ekspresyonunun arttığı durumlarda IL-4, IL-5, IL10 ve IL-14'ün artarak hastalık oluşumuna neden olduğuna inanılmaktadır. Bu sitokinler IgE üretimine neden olmakta ve eozinofilleri uyararak allerjik enflamasyonu başlatmaktadır. TH1-TH1 dengesinde izlenen bu durumun nedeni tam olarak

bilinmemektedir. Kentsel yaşamın, modern hayat tarzının ortaya çıkardığı bakteriyel uyarı azalması (halk sağlığının düzelmesi, aile bireylerinin azalması ve antibiyotiklerin erken kullanılması nedeniyle) bu durumun sebepleri arasında sayılmaktadır. “hijyen hipotezi” denilen bu durum, güncel araştırma konularının başında yer almaktadır.

Epidemiyolojik çalışmalar allerjik hastalıklar ve astımın çocuklarda son 50 yılda tüm dünyada belirgin olarak arttığını göstermektedir. Bu hızlı artış, özellikle kentsel bölgelerde, çocukların yaşamın erken dönemlerinde doğal mikrobiyal yükü karşılaşmaması sonucunda, immün sistemin az uyarılmasına bağlı olarak gerçekleşmektedir. Yaşamın erken döneminde endotoksinler ve diğer mikrobiyal ürünler ile karşılaşmak (pastörize olmayan süt ürünleri kullanmak, hayvan barınakları ile temas halinde olmak gibi) çocuklarda allerji gelişme riskini azaltmaktadır (75).

Afrika’da yapılan epidemiyolojik çalışmalar “kentsel diyet” in de, kentlerde yaşayan çocuklarda allerji riskini arttırdığını göstermektedir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, araştırmacılar tarafından İstanbul'da çeşitli sağlık kuruluşlarında 2000 - 2010 yılları arasında izlenmiş olan ve yaşamlarının ilk yılında erken-geçici vizingi (EGV) veya persistan vizingi (PV) tanısı almış ve en az beş yıl süreyle izlenmiş olan 50 çocuk (14'ü kız) alınmıştır. EGV, "yaşamın ilk üç yılında vizing olması, ancak beş yaşında iken son 12 ayda vizing olmaması" şeklinde tanımlanmıştır. PV ise "yaşamın ilk üç yılında vizing olmasının yanında beş yaşında iken de son 12 ayda vizing olması" şeklinde tanımlanmıştır (1). Diğer vizing fenotipleri olan çocuklar, atopik dermatiti veya herhangi bir organik sebebe bağlı vizingi olan çocuklar (kistik fibrozis, gastroözefagial reflü, immün yetmezlikler gibi) çalışmaya alınmamıştır. Kistik fibrozis tanısı için klinik bulguların yanı sıra terde klor oranının bir ay ara ile iki kere 60 mEq/L'nin üstünde olması esas alınmıştır (76). Gastroözefagial reflü tanısı klinik bulguların yanı sıra sintigrafi, endoskopi veya 24 saatlik özefagial pH çalışmaları ile konulmuştur (77). Çocuklar, vizingleri devam ettiği sürece her 2-4 ayda bir görülmüş ve çevresel allerjenlere ve sık tüketilen besinlere karşı duyarlılıkları deri testleri ile araştırılmıştır. Çocuklar, beş yaşından sonra ayrıntılı olarak, özellikle allerjik rinit ve astım yönünden muayene edilmiş ve allerjik rinit tanısı, semptom ve bulguların yanı sıra ailelerle birlikte doldurulan "International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC)" anket formundaki cevaplardan yararlanılarak konulmuştur (78,79). (Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al.

Worldwide time trends in the prevalence )(Tablo 6). Çalışma, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

**İstatistiksel analiz:** Çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS for Windows programı (version 17.0) kullanılmıştır. Çalışmada tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma ve yüzde cinsinden sunulmuştur. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve Fisher testleri kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan değerler için t testi, uymayanlar için ise Mann Whitney U testi ile kullanılmıştır. Testler sonucunda elde edilen p değeri <0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

**Tablo 6.** Vizingli çocuklarda allerjik rinit semptomlarını değerlendirmek için sorulan “International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC)” anket soruları

---

1-Çocuğunuzda her hangi bir zamanda soğuk algınlığı ve grip olmadığı bir dönemde aksırık veya burun akıntısı veya burun tıkanıklığı oldu mu?

2-Son 12 ayda çocuğunuzun soğuk algınlığı ve gribi olmadığı bir dönemde aksırık veya burun akıntısı veya burun tıkanıklığı oldu mu?

3-Son 12 ayda bu burun problemlerine gözlerde kaşıntı, sulanma ve kızarıklık eşlik etti mi?

4-Son 12 ayda gördüğünüz burun problemleri hangi mevsimde görüldü?

5-Son 12 ayda burun problemleri çocuğunuzun günlük aktivitelerini etkiledi mi?

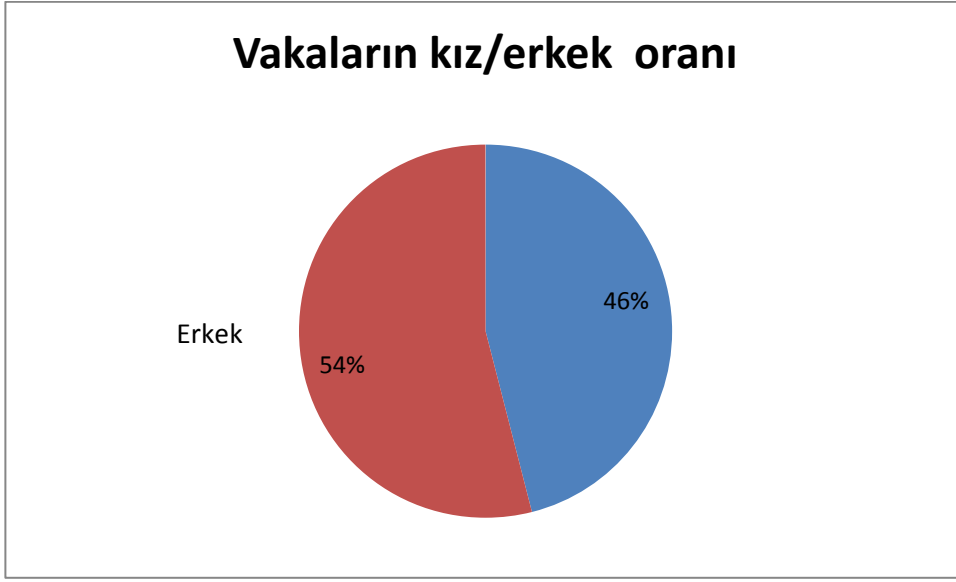
6-Çocuğunuza doktor tarafından “allerjik rinit” veya “allerjik nezle” ya da saman nezlesi” tanısı konuldu mu?

7-Çocuğunuzun burun sorunları için uzun süreli burun spreyi kullandınız mı?

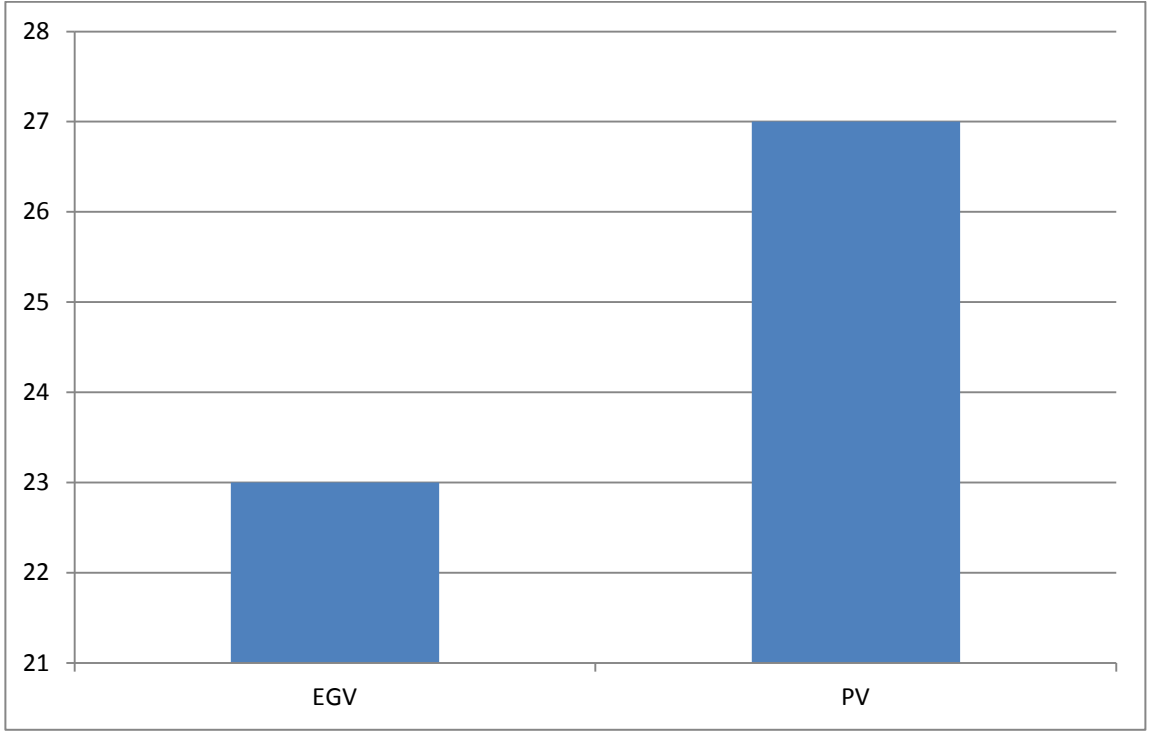
## BULGULAR

Çalışmaya toplam olarak 50 hasta alınmıştır (Kız/erkek oranı:14/36)( Şekil 4). Bunların 23'ü(%46) EGV ve 27'si(%54) PV tanısı almıştır (Şekil 5). EGV' li grupta ilk vizing görülme yaşı ortalama  $10,0 \pm 4,8$  ay, PV'li grupta  $13,0 \pm 6,2$  ay olarak saptanmıştır( $p > 0,05$ )(Tablo 7). Vizingin devam süresi EGV'li grupta ortalama olarak  $1,7 \pm 0,6$  yıl, PV'li grupta ortalama olarak  $4,2 \pm 0,87$  yıl olarak belirlenmiştir( $< 0,05$ ). Persistan vizingli gruptaki çocukların aile öyküsüne bakıldığında EGV'li çocuklara göre anne veya babalarında anlamlı derecede daha çok atopik hastalık olduğu saptanmıştır(%44,4'e karşılık %13,0; $p < 0,05$ ). Buna karşılık her iki gruptaki çocukların kardeşlerinde benzer oranlarda allerjik hastalık olduğu saptanmıştır(Tablo 7) . Çocuklar beş yaşından sonra değerlendirildiğinde EGV tanısı alanların hiçbirinde allerjik rinit semptomlarına rastlanmazken, PV tanısı alan çocukların 13'ünde (%50) allerjik rinit tanısı konulmuştur( $p < 0,05$ ). Total IgE değerleri PV'li grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuş ( $p < 0,05$ ), yapılan deri testleri ile de EGV'li çocukların %4,3'ünde, PV'li çocukların ise %48,1'inde herhangi bir allerjene karşı duyarlılık saptanmıştır( $p < 0,05$ )(Tablo 7). Vakalarda en sık ev tozu akarlarına, ikinci sırada ise besinlere duyarlılık saptanmıştır.





Şekil 4. Çalışmaya alınan 50 vakanın cinsiyet dağılımı.



Şekil 5. Vizingi olan vakaların (n:50) erken geçici vizing(EGV) ve persistan vizing(PV) gruplarına dağılımı.

**Tablo 7.** Vizingli çocukların bazı demografik, klinik ve laboratuvar bulguları

---

<u>Özellik</u>	<u>EGV</u>	<u>PV</u>	<u>P</u>
Sayı	23	27	
İlk vizing görülme yaşı(ay)	10,0±4,8	13,0±6,2	>0,05
Şimdiki yaşı(yıl)	6,3±0,83	6,11±0,93	>0,05
Cinsiyet(K/E)	6/17	8/19	
Anne-babada allerjik hast(%)	13,0	44,4	<b>&lt;0,05</b>
Kardeşte allerjik hastalık(%)	13,0	14,8	
Vizingin devam süresi(yıl)	1,7±0,6	4,2 ±0,87	<b>&lt;0,05</b>
Total serum IgE(kU/L)	11,3±25,8	62,8±66,4	<b>&lt;0,05</b>
Pozitif spesifik IgE(%)	0	3,7	
Pozitif prik deri testi(%)	4,3	48,1	<b>&lt;0,05</b>

---

EGV:Erken geçici vizing

PV: Persistan vizing

## TARTIŞMA

Son yıllarda allerjik hastalıkların tamamının sıklığında bir artış olmuştur(78,79).

Bunlardan astım sıklığı özellikle çocukluk yaş grubunda belirgin artmıştır. ABD'de, 0-17 yaşlar arasındaki astım sıklığı 1080-1996 arasında %3,6 iken 1980-1995 arasında %7,5'e çıkmıştır(80).

Belirgin bir artış da besin allerjilerinde olmuş, 1997-2007 arasında ABD' de 18 yaşın altındaki çocuklarda besin allerjisi sıklığında %18 'lik bir artış olmuş ve 2007 yılında çocukların % 3,9'unda besin allerjisi olduğu saptanmıştır(81).

Bu artıştan pek çok sebebin sorumlu olduğu ileri sürülmüşse de asıl ve kesin bir sebep bilinmemektedir. Suçlanan etkenler arasında allerjenlere yoğun olarak maruz kalma, ev içi ve ev dışı hava kirliliği, beslenme değişiklikleri ve enfeksiyonların az görülmesi sayılabilir (10).

Allerjik hastalıkların artışından sorumlu olan bir başka faktör de "allerjik yürüyüş" adı verilen ve bu hastalıklardan birinin ortaya çıkması durumunda diğerlerinin de ortaya çıkmasını kolaylaştıran durumdur (82). Bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğunda bu yürüyüşün daha çok besin alerjisi-atopik dermatit-bronşiyal astım-allerjik rinit yönünde olduğu şeklindedir (83).

Sık rastlanan allerjik hastalıklardan biri olan allerjik rinitin sıklığı ülkeler ve bölgeler arasında önemli farklılıklar gösterse de toplumun genelinde %10-40 arasında değişmektedir (84). Allerjik rinitli hastalarda belirtiler vakaların %40'

ında 6 yaşına kadar, %80'inde ise 20 yaşına kadar ortaya çıkmaktadır (85). Persitan vizingli vakalarımızın %50'sinde allerjik rinit semptom ve bulgularının ortaya çıkması geri kalan vakaların yaşamlarının bundan sonraki yıllarında da allerjik rinit yönünden izlenmesini zorunlu kılmaktadır.

Allerjik rinit gelişmesinde etkili olan risk faktörleri arasında ilk sırayı besin allerjenleri ile duyarlılanma, tekrarlayan vizing, doktor tanılı egzama, anne veya babada rinit olması, yaşamın ilk yılında egzama olması ve erkek cinsiyet sayılabilir (86). Çalışma grubumuzda yer alan persistan vizingli vakalarda en sık ev tozu akarlarına, daha az sıklıkta ise besinlere karşı duyarlılık gelişmiştir. Bu gruptaki vakaların anne ve babalarında yüksek oranda (%44,4) allerjik bir hastalık olması genetik yatkınlığın allerjik rinit gelişmesindeki rolünü göstermektedir (87).

Atopik dermatit, astım ve allerjik rinit birbirleriyle ilişkili hastalıklardır (88,89). Özellikle besin allerjisi olan çocuklarda deri allerjisi belirtilerine sıklıkla rastlanır. Çalışmamızda sadece vizing allerjik rinit gelişmesi üzerine olan etkilerini görmek için atopik dermatitli vakalar çalışma dışında tutulmuştur. Ancak, atopik dermatitin allerjik rinit gelişmesinde bir risk faktörü olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (90).

Allerjik rinit-astım ilişkisi üzerine yapılan çalışmaların çoğunda allerjik rinitin astım gelişmesi üzerine olan etkisi üstünde durulmuştur (10,91).

Daha az çalışmada astımlı hastalarda allerjik rinit gelişmesi üzerinde durulmaktadır. Greisner ve ark.(92) astım veya allerjik tanısı alan koleji öğrencilerini 23 yıl boyunca takip ettiklerini ve bunlardan allerjik rinitli olanların %21,3'ünde astım, astım tanısı almış olan vakalarının ise %85,7'sinde allerjik rinit semptomlarının ortaya çıktığını rapor etmiştir. Başka bazı çalışmalarda da benzer yüksek oranlar bulunmuştur (93). Çocukların çok uzun süre izlendiği çocuk solunum çalışmasının sonuçlarına göre süt çocukluğu döneminde doktor tanılı allerjik rinit olması durumunda 11 yaşına kadar astım gelişme olasılığı iki kat artırmaktadır (18). Astım-rinit dönüşümü konusunda çalışma yapan bazı araştırmacılar burun mukozası ile bronş mukozası arasında iki yönlü bir ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bazı araştırmacılar da bir epitelyal-mezankimal tropik birimin var olduğunu ve bunun daha ziyade burundan- bronşlara doğru çalıştığını ileri sürmüşlerdir (94).

Vizing, yaşamın erken dönemlerinde çok sık rastlanan bir durumdur. Çocukların yaklaşık olarak üçte biri yaşamlarının ilk üç yılında vizing geçirirler(62). Ayrıca iki yaşın altındaki çocukların %1-3'ü vizing sebebiyle hastaneye yatırılır(95). Günümüzde, erken çocukluk döneminde görülen vizing tabloları üç ana fenotipe ayırmak mümkündür(1,4). Ancak, çalışmamıza bunlardan sadece erken geçici vizing ve persistan vizingli çocuklar alınmış, üç yaşından sonra vizingin başladığı "geç başlayan vizingli" çocuklar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışma grubumuzu oluşturan persistan vizingli vakalarda çok yüksek oranda görülen allerjik rinit semptomlarını astımın allerjik rinite zemin hazırlaması ile açıklayabiliriz. Ayrıca persistan vizingli vakalarda yüksek oranda gelişmiş olan çevresel allerjenlere duyarlılığın da allerjik rinit gelişmesine katkıda bulunmuş olduğunu düşünmekteyiz. Buna karşılık, geçici vizingli vakalarda sadece alt solunum yollarını ilgilendiren ve çevresel allerjenlere duyarlılanmanın olmadığı geçici bir inflamasyonun üst solunum yollarına yansımadağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, bu çalışmada erken geçici vizingin yaşamın daha sonraki yıllarında allerjik rinit gelişmesi yönünden bir risk faktörü olmadığı, buna karşılık, persistan vizingin beş yaşından sonra gelişebilecek allerjik rinit için bir risk faktörü olabileceği görülmüştür

## SONUÇLAR

- 1-Erken çocukluk döneminde görülen farklı vizing tiplerinin uzun vadeli prognozunda allerjik rinit gelişip gelişmemesi de mutlaka dikkate alınması gereken bir husustur.
- 2-Çalışma grubumuzu oluşturan vakalarda erken geçici vizing beş yaşından sonra allerjik rinit gelişmesi yönünden bir risk faktörü olarak bulunmamıştır.
- 3-Persistan vizing, çocuklarda beş yaşından sonra allerjik rinit gelişmesi için bir risk faktörü olabilir. Ancak bunun doğrulanması için daha çok sayıda vakayla kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.
- 4-Erken geçici vizingi olan çocuklarda daha sonraki yıllarda herhangi bir allerjenle duyarlılanma olasılığı çok düşüktür. Bu vakaların daha uzun süre izlenmesi ile duyarlılanma oluşup oluşmayacağının kontrolü gerekir.
- 5-Persistan vizingi olan çocukların yaklaşık olarak yarısında yaşamın daha sonraki yıllarında herhangi bir allerjene karşı duyarlılık gelişmektedir. Ancak, hastaların bu yönden de daha uzun süre izlenmesi ve oluşabilecek yeni duyarlılanma yönünden belli aralarla test edilmeleri gerekir.



## ÖZET

**Amaç:** Vizing, erken çocukluk döneminde sık rastlanan önemli bir sağlık sorunudur. Vizingin uzun süreli etkileri konusunda yapılan çalışmalar daha çok astım üzerinde yoğunlaşmış olmasına rağmen vizingin daha sonraki yıllarda allerjik rinit gelişmesi üzerine bir etkisinin olup olmadığı araştırılmamıştır. Bu çalışmada yaşamlarının ilk yılında vizingi olan çocuklar 5 yaşından sonra allerjik rinit yönünden araştırılmışlardır.

**Hastalar ve yöntemler:** Çalışmaya, yalnızca erken-geçici vizingi veya persistan vizingi olan çocuklar alınmıştır. Çocuklar beş yaşından sonra allerjik rinit yönünden muayene edilmiş ve allerjik rinit semptomları için "International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC)" anket formunda yer alan sorular sorulmuştur. Çocuklar ayrıca prik deri testleri ile çevresel allerjenler ve sık tüketilen besinlere karşı gelişmiş olan duyarlılık yönünden de incelenmişlerdir.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 50 hastanın 23'ü(%46) erken-geçici vizingi ve 27'si(%54) persistan vizingi tanısı almıştır. erken-geçici vizingi tanısı alan çocukların hiç birinde allerjik rinit semptomlarına rastlanmazken persistan vizingi tanısı alan çocukların 13'ünde (%50) allerjik rinit tanısı konulmuştur. Deri testleri ile erken-geçici vizingli çocukların %4,3'ünde, persistan vizingli çocukların ise %48,1'inde herhangi bir allerjene karşı duyarlılık saptanmıştır.

**Sonuç:** Erken geçici vizing, çocuklarda beş yaşından sonra allerjik rinit gelişmesi yönünden bir risk faktörü değildir. Buna karşılık, persistan vizing daha sonraki yıllarda allerjik rinit gelişmesi için bir risk faktörü olabilir.

## SUMMARY

Effects of wheezing in early childhood in the development of allergic rhinitis in later years.

**Background:** Wheezing in early childhood is an important and common public health problem . Although the relationship between early childhood wheezing and asthma has been studied in detail, the effects of wheezing in the development of allergic rhinitis have never been investigated. In this study, children with wheezing in the first year of life were investigated in terms of allergic rhinitis after five years of age.

**Material and Methods:** The study consisted of only the children with early-transient wheezing or persistent wheezing. The study group were evaluated in terms of allergic rhinitis with physical examination and a questionnaire translated from International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC) questionnaire after five years of age. In addition sensitivity of children to environmental allergens and frequently consumed foods were investigated by skin prick tests

**Results:**The study included 50 children 23 (46%) of which were diagnosed with early-transient wheezing and 27 (54%) with persistent wheezing. The symptoms of allergic rhinitis were reported in 13(48%) of children with persistent wheezing but in none of children with early-transient wheezing .

Skin prick tests have given positive results in 4.3% of children with early-transient wheezing and in 48.1% of children with persistent wheezing .

**In conclusion:** Early transient wheezing is not a risk factor in the development of allergic rhinitis after five years of age. On the contrary, persistent wheezing may be a risk factor in the development of allergic rhinitis in later years.

## KAYNAKLAR

- 1.Martinez FD, Wright AL, Taussig JM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. N Engl J Med 1995; 332: 133-138.
- 2.Kurukulaaratchy RJ, Fenn MH, Waterhouse LM, et al. Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life. Clin Exp Allergy 2003;33:573-8.
- 3.Lowe LA, Simpson A, Woodcock A, Morris J, Murray CS, CustovicA.Wheeze phenotypes and lung function in preschool children. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:231-237
- 4.Piippo-Savolainen E, Korppi M. Long-term outcomes of early childhood wheezing. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9:190-6
- 5.Leynaert B, Neukirch C, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Quality of life in allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults. Am J Respir Crit Care Med. 2000 ;162:1391-6
- 6.Bachert C, van Cauwenberge P, Khaltaev N; World Health Organization.Allergic rhinitis and its impact on asthma. In collaboration with the World Health Organization. Executive summary of the workshop report. 7-10 December 1999, Geneva, Switzerland. Allergy. 2002 ;57:841-55.

7. Baena-Cagnani CE, Passalacqua G, Gomez M, et al. New perspectives in the treatment of allergic rhinitis and asthma in children.  
Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2007 ;7:201-6
8. Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. Allergy 2000; 55:116-134.67
9. Blaiss M. Current concepts and therapeutic strategies for allergic rhinitis in school-age children. Clin Ther. 2004;26: 1876-89
10. Bousquet J, Van Cauwenberge P, ARIA Workshop Group.  
Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA).  
J. Allergy Clin Immunol 2001;108 : S147-S333.
11. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen).  
Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, ARIA Workshop Group; World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergy. 2008 ;63:S8-S160.
12. Bauchau V, Durham SR. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. Allergy. 2005 ;60:350-3.
13. Wüthrich B, Schindler C, Leuenberger P, Ackermann-Liebrich U. Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland (SAPALDIA study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults.  
Int Arch Allergy Immunol. 1995 ;106:149-56.
14. Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, et al. Rhinitis in 10-year-old children and early life risk factors for its development.  
Acta Paediatr. 2002;91:1334-8.

15. Zacharasiewicz A, Douwes J, Pearce N. What proportion of rhinitis symptoms is attributable to atopy? *J Clin Epidemiol.* 2003 ;56:385-90.
16. Bachert C, van Cauwenberge P, Olbrecht J, van Schoor J. Prevalence, classification and perception of allergic and nonallergic rhinitis in Belgium *Allergy.* 2006 ;61:693-8.
17. Jessen M, Malm L. Definition, prevalence and development of nasal obstruction. *Allergy.* 1997;52:S3-S6
18. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, et al. LM. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics.* 1994;94:895-901.
19. Falade AG, Olawuyi JF, Osinusi K, et al. Prevalence and severity of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema in 6- to 7-year-old Nigerian primary school children: the international study of asthma and allergies in childhood. *Med Princ Pract.* 2004;13:20-5.
20. Esamai F, Ayaya S, Nyandiko W. Prevalence of asthma, allergic rhinitis and dermatitis in primary school children in Uasin Gishu district Kenya. *East Afr Med J.* 2002;79:514-8.
21. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol.* 1997 ;8:161-76.

- 22.Howarth PH. Allergic and nonallergic rhinitis.'Allergy, Principles and Practice'(Ed. E. Middleton), CV Mosby Co, St. Louis, 2003: s.1391- 1410.
- 23.Tamay Z, Akcay A, Ones U, et al.Prevalence and risk factors for allergic rhinitis in primary school children.  
Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2007;71:463-71
- 24.Özkaragöz K, Çakın F. Atopic children in Turkey. Ann Allergy 1969;27:13-7
- 25.Mocan H, Saraçlar Y .Serum IgE levels of healthy children in the Trabzon region of Turkey. Tr J Pediatr 1988;30:113-18.
- 26.Kuyucu S, Saraclar Y, Tuncer A, et al.Sumbuloglu V. Epidemiologic characteristics of rhinitis in Turkish children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2.  
Pediatr Allergy Immunol. 2006 ;17:269-77.
- 27.Sibbald B, Kerry S, Strachan DP, Anderson HR.Patient characteristics associated with the labelling of asthma.Fam Pract. 1994;11:127-32.
- 28.Nicolaou N, Siddique N, Custovic A. Allergic disease in urban and rural populations: increasing prevalence with increasing urbanization.  
Allergy. 2005 ;60:1357-60.
- 29.Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau.Lancet. 1996;347:1792-6
- 30.Van den Biggelaar AH, Rodrigues LC, van Ree R, et al. Long-term treatment of intestinal helminths increases mite skin-test reactivity in Gabonese schoolchildren. J Infect Dis. 2004 ;189:892-900



31. Strachan DP: Hay fever, hygiene, and household size.  
BMJ. 1989;299(6710):1259-60.
32. Bach JF. Six questions about the hygiene hypothesis.  
Cell Immunol. 2005;233:158-61.
33. Prioult G, Nagler-Anderson C. Mucosal immunity and allergic responses: lack of regulation and/or lack of microbial stimulation?  
Immunol Rev. 2005 ;206:204-18.
34. Renz H, Blümer N, Virna S, et al. The immunological basis of the hygiene hypothesis. Chem Immunol Allergy. 2006;91:30-48.
35. Alm JS, Swartz J, Lilja G, et al. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. Lancet. 1999;353(9163):1485- 8.
36. Kilpeläinen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Body mass index and physical activity in relation to asthma and atopic diseases in young adults.  
Respir Med. 2006 ;100:1518-25.
37. Radon K, Schulze A. Adult obesity, farm childhood, and their effect on allergic sensitization. J Allergy Clin Immunol. 2006 ;118:1279-83
38. Wijga A, Smit HA, Brunekreef B, et al. Are children at high familial risk of developing allergy born into a low risk environment? The PIAMA Birth Cohort Study. Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy.  
Clin Exp Allergy. 2001;31:576- 81.
39. Huang SL, Lin KC, Pan WH. Dietary factors associated with physician diagnosed asthma and allergic rhinitis in teenagers: analyses of the first Nutrition and Health Survey in Taiwan. Clin Exp Allergy. 2001;31:259-64.

40. Bernsen RM, van der Wouden JC, Nagelkerke NJ, et al. Early life circumstances and atopic disorders in childhood.  
Clin Exp Allergy. 2006 ;36:858-65.
41. Matricardi PM, Rosmini F, Panetta V, et al. Hay fever and asthma in relation to markers of infection in the United States.  
J Allergy Clin Immunol. 2002 110:381-7.
42. Pelosi U, Porcedda G, Tiddia F, et al. The inverse association of salmonellosis in infancy with allergic rhinoconjunctivitis and asthma at school-age: a longitudinal study. Allergy 2005 ;60:626-30.
43. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, et al. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. Science. 1997 ;275:77-9.
44. Rook GA, Stanford JL. Skin-test responses to mycobacteria in atopy and asthma. Allergy. 1999;54:285-6,
45. Omenaas E, Jentoft HF, Vollmer WM, et al. Absence of relationship between tuberculin reactivity and atopy in BCG vaccinated young adults.  
Thorax. 2000;55:454-8.
46. Obihara CC, Beyers N, Gie RP, et al. Inverse association between Mycobacterium tuberculosis infection and atopic rhinitis in children.  
Allergy. 2005;60:1121-5.
47. Obihara CC, Kimpen JL, Gie RP, et al. Mycobacterium tuberculosis infection may protect against allergy in a tuberculosis endemic area.  
Clin Exp Allergy 2006 ;36:70-6.
48. Berger WE, Allergic rhinitis in children: diagnosis and management strategies.

- Paediatr Drugs 2004;6: 233-250.
49. Quraishi SA, Davies MJ, Craig TJ: Inflammatory Responses in Allergic Rhinitis: Traditional Approaches and Novel Treatment Strategies. J Am Osteopath Assoc. 2004;104:S7-15.
50. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Fokkens WJ, et al: Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis patients affects mast cell and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa. Am J Respir Crit Care Med 164:858, 2001
51. Braunstahl GJ, Overbeek SE, KleinJan A, et al. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways, J Allergy Clin Immunol 107:469, 2001.
52. Borish L. Allergic rhinitis: systemic inflammation and implications for management. J Allergy Clin Immunol. 2003 ;112:1021-31.
53. Friedman MM, Kaliner M: In situ degranulation of human nasal mucosal mast cells: ultrastructural features and cell-cell associations. J Allergy Clin Immunol 1985;76: 70-82
54. Kelly WJ, Hudson I, Phelan PD, et al. Childhood asthma in adult life: a further study at 28 years of age. Br Med J 1987;294:1059-62
55. Blaiss M. Current concepts and therapeutic strategies for allergic rhinitis in school-age children. Clin Ther. 2004;26:1876-89.
56. Leung YM. Allergic disorders. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson

- H.B,editors. Nelson Textbook of Pediatrics, 17 th edition. Philadelphia: WB SaundersComp, 2004; 130: 743-92.
- 57.Kucukusta AR. Epidemiyoloji. Gemicioğlu B (ed). Tanımdan tedaviye astım 1.baskı. İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret AS. 2004: 5-26.
- 58.Asher MI, Anderson HR, Stewart AW, et al. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Eur Respir J 1998;12:315-35.
- 59.Wilson NM. The significance of early wheezing. Clinical and Experimental Allergy 1994;24:522-9.
- 60.Bisgaard H, Szeftler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. Pediatr Pulmonol 2007;42:723-8.
- 61.Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: followup through adolescence. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1253-8.
- 62.Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, et al. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. J Allergy Clin Immunol 2003;111:661-75.
- 63.Bacharier LB, Phillips BR, Bloomberg GR, et al. Severe intermittent wheezing in preschool children: a distinct phenotype. J Allergy Clin Immunol 2007;119:604-10.

64. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study.  
Lancet 2006;368(9537):763-70.
65. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach.  
Eur Respir J 2008; 32:1096-110.
66. Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, et al. Early life risk factors for adult asthma; a birth cohort study of subjects at risk.  
J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 720-725
67. Lan S, Nickel R, Niggeman B, et al. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Study (MAS).  
Paediatric Respir Rev 2002;3: 265-272.
68. Punekar YS, Sheikh A. Establishing the sequential progression of multiple allergic diagnoses in a UK birth cohort using the General Practice Research Database. Clin Exp Allergy 2009; 39: 1889-95
69. Barberio G, Paino GB, Vita D, et al. Does a 'reverse' atopic march exist?  
Allergy 2008; 63: 1630-1632.
70. Loire AJ, Carlin JB, Bennett CM, et al. Do boys do the allergic march while girls dawdle? J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 1190-1195
71. Galli E, Gianni S, Auricchio G, et al. Atopic dermatitis and asthma.  
Allergy Asthma Proc 2007; 28: 540-543.

72. Almqvist C, Li Q, Britton WJ, Kemp AS, et al. Early predictors for developing allergic diseases and asthma; examining separate steps in the 'allergic march'. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1296-1302.
73. Dohi M, Okudaira H, Sugiyama H, et al. Bronchial responsiveness to mite allergies in atopic dermatitis without asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1990; 92: 138-142.
74. Spergal JM, Mizoguchi E, Brewer JP, et al. Epicutaneous sensitization with protein antigen induces localised allergic dermatitis and hyperresponsiveness to metacholine after single dose exposure to aerosolized antigen in mice. *J Clin Invest* 1998; 101: 1614-1622.
75. Tse K, Horner AA. Allergen tolerance versus the allergic march: the hygiene hypothesis revisited. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8:475-483.
76. Turcios NL. Cystic Fibrosis: An Overview. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:307-317
77. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, et al. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:S1-31
78. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee.

Lancet 1998;351:1225-32

79. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. 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* 2006; 368: 733-43.
80. Beasley R. The burden of asthma with specific reference to the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:S482-S489.
81. Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics* 2009 ;124:1549-55.
82. Gordon BR. The Allergic March: Can We Prevent Allergies and Asthma? *Otolaryngol Clin N Am* 2011;33:765-777
83. Spergel M. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30:269-80.
84. Berger WE. Overview of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003 ;90:7s-12s.
85. Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:S2-S8.
86. Alm B, Goksör E, Thengilsdóttir H, et al. Early protective and risk factors for allergic rhinitis at age 4½ years. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 398-404.

87. Kurz T, Altmueller J, Strauch K, et al. A genome-wide screen on the genetics of atopy in a multiethnic European population reveals a major atopy locus on chromosome 3q21.3. *Allergy* 2005;60:192–199.
88. Gustafsson D, Sjoberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis—a prospective followup to 7 years of age. *Allergy* 2000;55:240-245.
89. Piacentini GL, Alfonsi L, Zerman L, et al. Rhinitis in pre-school children: prevalence, association with allergic diseases and risk factors. *Clin Exp Allergy* 2003 ;33:1349-54.
90. Ricci G, Patrizi A, Baldi E, et al. Long-term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:765-71
91. Danielsson J, Jessen M. The natural course of allergic rhinitis during 12 years of follow-up. *Allergy* 1997; 52:331-334.
92. Greisner WA 3rd, Settiple RJ, Settiple GA. Co-existence of asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Asthma Proc* 1998;19:185-8



93. Busse W. Epidemiology of rhinitis and asthma. *Eur Respir Rev* 1997;7:284-5.
94. Vignola, A. M, Chanez, P, Bousquet, J. The relationship between asthma and allergic rhinitis: exploring the basis for a common pathophysiology. *Clinical & Experimental Allergy Reviews* 2003;3:63-68
95. Piippo-Savolainen E, Korppi M. Wheezy babies: wheezy adults? Review on long-term outcome until adulthood after early childhood wheezing. *Acta Paediatr* 2008; 97:5–11.

