

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ ÇOCUK ALERJİ VE İMMÜNOLOJİ
POLİKLİNİĞİ'NE SOLUNUM YOLU ŞİKAYETLERİ İLE
BAŞVURAN 5 YAŞ VE ALTI ÇOCUKLARDA İNHALER
MANTAR ALERJİSİ SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Dr. Ayşe AĞAOĞLU

Aile Hekimliği Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2017

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ ÇOCUK ALERJİ VE İMMÜNOLOJİ
POLİKLİNİĞİ'NE SOLUNUM YOLU ŞİKAYETLERİ İLE
BAŞVURAN 5 YAŞ VE ALTI ÇOCUKLARDA İNHALER
MANTAR ALERJİSİ SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Dr. Ayşe AĞAOĞLU

Aile Hekimliği Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Uğur BİLGE

ESKİŞEHİR
2017

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Ayşe AĞAOĞLU'na ait "Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniği'ne solunum yolu şikayetleri ile başvuran 5 yaş ve altı çocuklarında inhaler mantar alerjisi sıklığı ve ilişkili faktörler" adlı çalışma jürimiz tarafından Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 29/06/2017

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Uğur BİLGE

Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Koray HARMANCI

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Yard. Doç. Dr. Ahmet KESKİN

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi

Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu' nunTarih veSayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince, desteklerini ve emeklerini hiç esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. İlhami ÜNLÜOĞLU, Doç. Dr. Uğur BİLGE, Öğr. Gör. Dr. Hüseyin BALCIOĞLU'na; tez projemin gelişmesindeki katkılarından dolayı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı'na ve Prof. Dr. Koray HARMANCI'ya; tezimin yapım aşamasında istatistikte büyük yardımlarını gördüğüm Arş. Gör. Muzaffer BİLGİN'e teşekkür ederim.

ÖZET

Ağaoğlu, A. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniği'ne solunum yolu şikayetleri ile başvuran 5 yaş ve altı çocuklarda inhaler mantar alerjisi sıklığı ve ilişkili faktörler, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2017. Alerji deri testi alerjik duyarlılığı saptamak için kullanılan standart bir yöntemdir. Solunum alerjenleri coğrafi bölge, iklim, yerleşim özelliklerine göre değişkenlik göstermektedir. Bu alerjenlerden mantarlar, evlerde özellikle nemli-ıslak yerlerde, banyo ve mutfaklarda, iyi havalanmayan karanlık köşelerde, havalandırma sistemlerinde, saksı diplerinde, bozulmuş sebze ve meyvelerde görülmektedir. Çalışmamızda 01/01/2010 – 31/12/2014 tarihlerinde Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniği'ne başvuran hastalardan 616 tanesine prick deri testi uygulanmıştır. Bu hastalardan inhaler mantar alerjisi pozitif çıkan 40 hasta ve prick testi tamamen negatif olan 60 hasta kontrol grubu olacak şekilde toplamda 100 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Test yapılan hastalardan 40 tanesinde (%6) inhaler küf mantarı alerjisi pozitif olarak bulunmuştur. Küf mantarları içinde en yaygın olanı %62.5 ile *A. Alternaria*'dır. 2. Sırada %32.5'lik oranda *Cladosporium* yer almaktadır. Küf mantarı pozitifliği olan hastaların, %85'inde astım, %87.5'inde alerjik rinit semptom varlığı, %25'inde atopik dermatit, %20'sinde gıda allerjen duyarlılığı, %45'inde soğuk algınlığı olmadan wheezing görüldüğü tespit edildi. Test pozitifliği olan hastalardan %78.3'ü apartman dairesinde, %22.7'si müstakil evde yaşamakta ve %70.2'si kaloriferle, %27'si soba, %2.8'i de diğer ısıtma yöntemleriyle ısınmakta idi. Küf mantarı pozitif hasta grubunun %29.7'sinin evinde gözle görülür şekilde küf olduğunu, %21.6'sının evde evcil hayvan beslediğini, %54'ünün de evinde sigara içildiğini tespit ettik. Sonuç olarak inhaler küf mantarı alerjisinin birçok alerjik şikayetle ilişkili olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: İnhaler Küf mantarı alerjisi, ilişkili faktörler

ABSTRACT

Ağaoğlu, A. Frequency of mold allergy and associated factors in children aged 5 and under that presented with respiratory complaints to Pediatric Diseases, Allergy and Immunology Outpatient Clinic in the Medical Faculty of Eskişehir Osmangazi University, Eskişehir Osmangazi University, Medical Faculty, Program in Family Medicine Medical Specialization Thesis, Eskişehir, 2017. The skin prick test is the standard method used to detect allergic sensitivity. Respiratory allergens vary by geographical region, climate and characteristics of settlement. Mold, one of these allergens, grows indoors particularly in moist and wet surfaces, bathrooms and kitchens, dark areas not ventilated appropriately, under flower pots, and in rotten fruits and vegetables. For the purpose of this study, the skin prick test was administered to 616 patients that presented to Pediatric Diseases, Allergy and Immunology Outpatient Clinic of Osmangazi University Hospital between January 1, 2010 and December 31, 2014. The study was conducted with a total of 100 patients, i.e. 40 patients that developed positive reaction to mold and – as a control group – 60 patients that developed totally negative reaction to mold. In the group, 40 patients (6%) were allergic to inhaled mold. The study shows that the most common type of mold was *A. Alternaria* with the rate of 62.5%, which is followed by *Cladosporium* (32.5%). Symptoms seen in patients with positive reaction to inhaled mold include asthma (85%), allergic rhinitis (87.5%), atopic dermatitis (25%), sensitivity to food allergens (20%), and wheezing when common cold symptoms are not present (45%). In the group, 78.3% of patients were living in apartments and 22.7% were living in detached houses. The heating methods used in patients' dwelling were central heating (70.2%), heating stoves (27%), and other methods (2.8%). The results show that there was mold visible to the naked eye in the home of 29.7% of patients, there was a pet in the home of 21.6% of patients, and smoking was allowed in the home of 54% of patients. As a consequence, inhaled mold allergy is associated with several allergic complaints.

Key Words: inhaled mold allergy, associated factors

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar	x
ŞEKİLLER	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. En Sık Karşılaşılan İnhaler Mantar Türleri	4
2.2.1. Alternaria sp.	4
2.2.2. Aspergillus sp.	5
2.2.3. Cladosporium sp.	6
2.3. Küflerin İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri	6
2.3.1. Fungal Alerji	7
2.4. Fungal Maruziyetin Sistemlere Etkileri	8
2.4.1. Solunum Sistemine Etkileri	8
2.4.2. Hematolojik etkileri	11
2.4.3. İmmun Sisteme Etkileri	12
2.4.4. Merkezi Sinir Sistemine Etkieri	12
2.4.5. Renal Sisteme Etkileri	13
2.4.6. Üreme Sistemine Etkileri	13
2.4.5. Endokrin Sisteme Etkileri	13
2.5. Fungal Alerjinin Tanısında Kullanılan Alerji Testleri	13

2.5.1. Eozinofil Sayımı	14
2.5.2. Total IgE Ölçümü	14
2.5.3. Spesifik IgE Ölçümü	14
2.5.4. Deri Testleri	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
4. BULGULAR	17
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	35
KAYNAKLAR	37

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABPA	Alerjik Pulmoner Aspergillozis
AD	Atopik Dermatit
AFS	Alerjik Fungal Sinüzit
CMV	Sitomegalovirüs
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
ELİSA	Enzyme - Linked Immunosorbent Assay
ETAC	Early Treatment of the Atopic Child
FAST	Floresan Allergosorbent Test
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLA	Histocompatibility Locus Antigen
Ig	İmmünglobulin
MAST	Multiple Allergosorbent Test
NHANES	Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme Çalışması
NK	Naturel Killers
RAST	Radio Allergosorbent Test
RNA	Ribo Nükleik Asit
TNF	Tümör Nekroze Edici Faktör

TABLÖLAR

	Sayfa
4.1.Hastaların demografik özellikleri	18
4.2.İnhaler Küf Mantarı Alerjisi ve Alerjik Rinit İlişkisi	19
4.3.İnhaler küf mantarı pozitif hastalarda yaşam alanı sorgulanması	20
4.4.Anne babada atopi öyküsü ve astım ilişkisi	21
4.5.Anne babada atopi öyküsü ve alerjik rinit ilişkisi	22
4.6.Astım ve İlk Başvuru Şikayeti İlişkisi	23
4.7.Atopik Dermatit ve Gıda Allerjen Duyarlılığı Birlikteliği	24
4.8.Astım ve Atopik Dermatit Birlikteliği	25

ŞEKİLLER

	Sayfa
4.1.Yaş ve cinsiyet dağılımı	17
4.2.Astım ve İlk Başvuru Şikayeti İlişkisi	24

1. GİRİŞ

Atopi genellikle çocukluk ve ergenlik döneminde sıklıkla protein yapısındaki allerjenlerle doğal karşılaşma sonucu duyarlı hale gelmeye ve IgE antikorları yapmaya kişisel ve/veya ailevi eğilimi tanımlar(1). Bu duyarlılık allerji deri testi (skin prick test) ile belirlenebilir. Prick deri testi, alerjik duyarlılığı saptamak için kullanılan standart bir yöntemdir(2). Prick deri testi sonuçları tüm dünyada erişkin ya da çocuklarda %3.00-10.00'ında mantarlara karşı alerjik reaksiyon geliştiğini gösterir(17,25).

Alerjik hastalıklar çocuklarda çok sıktır ve bu hastalıkların yaygınlığı coğrafik yerleşime göre değişmektedir(3). Alerjik hastalıkların prevalanslarının bölgesel farklılıkları, bu hastalıkların patogenezinde çevresel faktörlerin çok önemli rolü olduğunu göstermektedir. Atopinin fenotipik olarak ortaya çıkmasında genetik faktörlerin rolü olduğunun bilinmesine karşın, atopi prevalansındaki bu fark sadece genetik faktörlerle açıklanamamakta, hastalığın klinik bulgularının ortaya çıkmasında çevresel faktörlerin çok önemli rol oynadığı düşünülmektedir(10).

İnhaler allerjenler iklim, coğrafi bölge, yerleşim özelliklerine göre değişiklik gösterir. Bazı bölgelerde ev içi allerjenler ön plana çıkarken, bazı bölgelerde ise ev dışı allerjenler ön plana çıkmaktadır. Allerjenlerden ev tozu akarları, mantar sporları, hayvan tüy ve epitelleri ve polenler solunum yollarını etkileyebilmekte ve astım, alerjik rinit bulguları ile nadir olarak atopik dermatit gibi deri allerjenlerine neden olmaktadır. Bu allerjenlerden mantarlar, evlerde özellikle nemli-ıslak yerlerde, banyo ve mutfaklarda, iyi havalanmayan karanlık köşelerde, havalandırma sistemlerinde, saksı diplerinde, bozulmuş sebze ve meyvelerde görülmektedir. Yapılan çalışmalarda inhalen mantar allerjenlerinin alerjik hastalıkların gelişimine neden oldukları gözlenmiştir. Mantarlar ile oluşan solunum sistemi alerjisi prevalansının genel popülasyonda %3.00-6.00, atopik bireyler arasında % 20.00-30.00 oranında tahmin edilmektedir. Astım ve rinit gibi alerjik hastalıklarda, sorumlu olabilen önemli mantarlar; *Alternaria*, *Cladosporum*, *Penicillium* ve *Aspergillus*'dur. Özellikle dış ortam mantarlarının astımda önemli allerjenler olduğu gösterilmiştir(4,5). Mantarların alerjik göz

hastalıklarına da neden oldukları belirtilmektedir. Ayrıca allerjik bronkopulmoner aspergilloz ve hipersensitivite pnömonisine de yol açarlar. Yapılan çalışmalarda mantar duyarlılığı özellikle de *Alternaria* alerjisi olan astımlı vakalarda hastalık şiddetinin daha ağır olduğu gözlenmiştir. Astım ile ilişkili ölümlerin sık olduğu günlerde atmosferdeki mantar sayılarının da diğer günlere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca *Alternaria* spor sayıları ile astımlı hastaların yoğun bakımda yatış süreleri arasında bir pozitif korelasyon gözlenmiştir. Sonuç olarak *Alternaria* duyarlaşması ağır astım ve ölümcül astım için majör bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, mantarlar akarların besin kaynaklarından olduğu için, bunların azaltılması akar alerjisi olanların tedavisine de yardımcı olacaktır(6,7).

Eskişehir soğuk iklimi, sanayi bölgesi olması ve evlerde bulunan yalıtma sistemi nedeni ile küf mantarı açısından riskli olan bir şehirdir. Çalışmamızda 01/01/2010 – 31/12/2014 tarihleri arasında ESOGÜ Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Alerji ve İmmünoloji Polikliniği'ne solunum yolu şikayetleri ile başvurmuş olan 5 yaş ve altı çocukların yaş, cinsiyet, ailede atopi öyküsü, hastada atopik dermatit/allerjik rinit/wheezing/gıda alerjen duyarlılığı öyküsü, aldığı tedavi, yaşadığı ortam, laboratuvar testleri (kan total IgE ve eozonofil düzeyi) ve kliniğimiz alerji laboratuvarında çalışılan küf mantarlarından *Alternaria Alternata*, *Cladosporium* Karışımı ve *Aspergillus* Karışımı pozitifliği ve ilişkili faktörler araştırılıp, sonuçların literatürdeki ilgili çalışmalar ile karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Atopi; çevrede sık karşılaşılan polen, ev tozu akan, mantar sporları gibi aslında organizmaya zararı olmayan bazı antijenlere karşı IgE grubundan antikor sentezleyebilme yeteneği demektir. Allerjik hastalıkların gelişiminde en kuvvetli risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Epidermal deri testleri allerjik hastalık gelişme riski olan atopik bireylerin saptanmasında kullanılan en değerli tanı yöntemidir(9). Allerjik hastalıklar, dünyada, üzerinde en çok araştırma yapılan hastalık gruplarından birisidir. Bu hastalıkların patogenezi ve risk faktörleri konusunda bilgilerimizin artmasına ve tedavi alanında büyük ilerlemeler yapılmasına karşın allerjik hastalıkların prevalansındaki artış engellenememiştir(8). Astım ve allerjik hastalıkların prevalanslarının bölgesel farklılıkları, bu hastalıkların patogenezinde çevresel faktörlerin çok önemli rolü olduğunu göstermektedir. Atopinin fenotipik olarak ortaya çıkmasında genetik faktörlerin rolü olduğunun bilinmesine karşın, atopi prevalansındaki bu fark sadece genetik faktörlerle açıklanamamakta, hastalığın klinik bulgularının ortaya çıkmasında çevresel faktörlerin çok önemli rol oynadığı düşünülmektedir(10).

Mantarlar ökaryotik yapıya sahiptir ve üreme esnasında oluşturdukları sporların bir kısmı allerjik reaksiyonlara neden olurlar. 3-10 µm boyutunda olan mantar sporları alt solunum yoluna kadar ulaşabilir. Dünyada 1 milyondan fazla mantar türü olmasına rağmen ancak yaklaşık 100 adet mantar türü solunum sisteminde allerjik reaksiyona neden olmaktadır. Sıcaklık, rüzgar, yaşam alanı, konumu gibi birçok faktör mantarların üremesini etkiler. Sporların yayılması da hava durumuyla doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle hava duyarlılığı olan hastaların şikayetleri nemli ve yağışlı havalarda artmaktadır(11,12). Solunum yolu duyarlılığına yol açan mantarlar iç ve dış ortam mantarları olarak 2 grupta incelenir. Dış ortamda bulunan en önemli 2 mantar türü *Alternaria* ve *Cladosporium*'dur. Diğer ikisi ise *Helminthosporium* ve *Fusarium*'dur. Bunlara tarla mantarı da denilmektedir. Çürümüş bitki parçalarında ve yapraklarda, saman, gübre ot yığınları gibi nemli ortamlarda bol miktarda bulunurlar.

Genel olarak ilkbaharın başlangıcından, sonbaharın sonlarına kadar üremeye devam ederler ve sert ayazın görüldüğü ilk günlerde azalırlar. Sporlar yıl boyu atmosferde bulunmasına rağmen, polenler gibi yılın bazı dönemlerinde artış gösterirler. Her mantar türünün ürettiği kendine özgü mevsimsel bir dönemi vardır. Ancak bütün türler genel olarak yaz ve sonbahar mevsimlerinde daha çok ürerler(13).

Mantar türünün alerji reaktivitesi atmosferdeki miktarı ile değil, alerjik deri testi reaksiyonu ile belirlenir. Akarlar mantarları besin kaynağı olarak kullandığı için, mantarların azaltılması akar alerjisi olan kişilere büyük yarar sağlayacaktır. Sıcak ve nemli bir ev ortamında mantarlar bir yıl boyunca üreyebilme yeteneğine sahiptirler. İç ortamdaki mantarlar, dış ortamdaki mantarlardan da etkilenecek iki ortamın karışımı halinde karşımıza çıkarlar. Yaz ve sonbahar aylarında ev ortamındaki mantarlarda da artış söz konusudur. Evin yapısal özellikleri ile iç ortam mantar düzeyi arasındaki ilişki netlik kazanmamıştır. Fakat iç ortamın nem oranı ile mantar düzeyi arasındaki ilişki kesinlik kazanmıştır. Yapılan bir araştırmada modern yapıyla inşa edilen evlerin %20-50'sinde bile mantar problemleri ve nem geliştiği rapor edilmiştir. Böyle ortamlarda klimalar ve havalandırma sistemleri sık görülen mantar kaynaklarıdır(11,13,14,15).

İnsan vücudunda alerjiye sebep olan bütün mantar türleri saprofitiktir. Bu mantarlar genel olarak *Ascomycetes* ve *Deuteromycetes* grubunda yer alır. Doğada en sık karşılaşılan alerjen mantar türleri; *Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*'tur(16,17).

2.2. En Sık Karşılaşılan İnhaler Mantar Türleri

2.2.1. Alternaria sp.

Üreme dönemi kısa olan saprofitik bir mantardır. Kolonileri yaygın olup, başlangıçta beyaz sonrasında gri, koyu kahve ve siyaha dönüşür. Mikroskopta koyu kahverengi ve hifli bir görünümü vardır(18,19).

Alternaria türü çoğunluğu saprofit veya bitki patojeni olan yaklaşık 50 türden oluşur. Bitkilerde, tekstil ürünlerinde, besinlerde odun hamurlarında saprofitik olarak bulunur. *Alternaria tenuazonic* asit gibi bazı toksik metabolitler üreterek insanda ve hayvanda hastalığa neden olabilir. *Ascomycetes* grubuna dahil olan *Alternaria*, alerjik hastalıklara yol açan en önemli mantarlardandır. *Alternaria* grubunda da *A. Alternata* yaz sonu ve sonbaharda sıkça izole edilen ve en çok araştırılmış alt türdür(20,21).

Alternaria türünün en yaygın iki alt tipi *A.infectoria* ve *A.Alternata*'dır. Bu iki tip uzun süreli steroid tedavisi almış veya takrolimus tedavisi altında olup bağışıklığı baskılanmış hastalarda kutanöz enfeksiyona neden olurlar(22).

2.2.2. *Aspergillus* sp.

Üreme periyotları 3 gün gibi kısa bir süreden oluşur. Kolonilerinin rengi başlangıçta beyaz olup sonrasında sarı, yeşil, kahverengi ve siyah rengine dönüşür. Koloniler pamuğu veya kadifeyi andıran şekildedir(19,23).

Her yerde yaygın olarak bulunan bir mantar türüdür. İç mekan alerjenlerinden en yaygın ve en önemli alt tipi; *A.fumigatus* 'tur. Astımdan Alerjik Pulmoner Aspergillozise kadar çeşitli solunum sistemi hastalıklarına yol açar. *A.fumigatus*un alerjiye neden olan antijenlerinin moleküler yapıları ve biyolojik fonksiyonları hala anlaşılammıştır(24,25).

Atmosferde özellikle sonbahar,yaz aylarında yoğun olarak bulunurlar. Sporlar atmosfere dağılır, havada asılı kalabilir ve tozlarla her yere yayılırlar. Kapalı ortamlarda bile ciddi maruziyetler söz konusudur, fakat bu alerjen antijenler bağışıklık sistemi tarafından etkisiz hale getirilirler(26).

Akciğerde enfeksiyona yol açan en yaygın türler; *A.flavus*, *A.fumigatus*, *A.niger* 'dir. En sık izole edilen tür *A.fumigatus* olmasına rağmen en iyi bilinen mikotoksin *A.flavus*'un ürettiği aflatoksin B'dir. *Aspergillus*lar protein ve polisakkarit yapıda antijen içerir(19).

2–5 µm kadar küçük olan aspergillus konidyumları akciğerde alveollere kadar ulaşır ve kolayca nüfuz edebilirler. Konidyumların hidrofobik protein tabakası, onu atmosferde olağan dışı durumlara karşı korunaklı yapar. Bu tabaka sayesinde konağın bağışıklık sistemi mekanizmalarına da karşı koyabilir(26).

2.2.3. Cladosporium sp.

Aspergillusun aksine kolonileri çok yavaş gelişir. Kolonilerinin yeşilimsi kahverengiyi andıran bir görüntüsü vardır. Kahverengi, dik zincirlerden oluşan konidyoforlar ve uçlarında oval ve sivri yerleşimli konidyalar tür için spesifik olup, tanımasında önemli rol oynarlar(23).

Cladosporiumlar yaklaşık 500 türden oluşan saprofitik bir mantar türüdür. Sadece 20 tanesi yaygındır ve genel olarak bitki patojenidir. Bütün türleri odun, odun tozu ve besinlerin üzerinde bulunur. Diğer mantar türlerinin aksine soğuk havada yaygın olarak bulunurlar. *C.herbarum* doğada en çok rastlanan alt türüdür. *C. Herbarumun* en az 60 antijeni saptanmış, bunlardan 36 tanesinin alerjik olduğu bildirilmiştir(20).

2.3. Küflerin İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri

Ramazzini, 18. Yüzyılda çalışma ortamında solunan havanın kalitesini etkileyen faktörleri, kirleticileri, ve zararlı tozları tanımlamışlardır(27). 1870'lerde ise Charles Blackley, samandan solunan fungusların (*Chaetomium elatum* ve *Penicillium glaucum*) hırıltı, afoni ve bronş nezlesine neden olduğunu ortaya koymuştur(28). Yakın tarihte Platt ve arkadaşları rutubetli binalarda yaşayan kişilerde alerjik semptomlarda artış olduğunu göstermiştir(29). Okullarda nem etkisiyle astım prevenlansının arttığını Taskinen ve arkadaşları raporlamıştır(30). Brunekreef 6000 çocuk üzerinde yaptığı araştırmada çocuklarda görülen burun ve sinüslerde tıkanıklık, burunda kanama, baş ağrısı, öksürük, baş ağrısı gibi şikayetlerin küfle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur(31).

Mantarlar alerji, enfeksiyon ve toksisite olarak üç farklı mekanizma ile sağlık sorunlarına yol açar.

2.3.1. Fungal Alerji

Genel olarak toplumun %10.00'nin inhaler küflere karşı duyarlılığı olduğu tahmin edilmektedir(20). Duyarlı her iki kişiden birinde ise maruziyet sonucu alerjik rinit, astım, atopik dermatit gibi hastalıklara yol açmaktadır(32).

İnhaler küf maruziyeti sigara, soğuk hava gibi diğer iritan faktörlere karşı olan alerjik belirtilerin kötüleşmesine yol açmaktadır(33).

Yapılan çalışmalar *A. Alternaria* duyarlılığı olan ve atmosferik mantar sporu maruziyeti olan çocuklarda astım şiddeti, sürekliliği ve ilaç kullanımının arttığını göstermektedir(34,35).

İnhaler mantarlara karşı gelişen solunum sistemi hastalıklarının prevalansının atopik kişilerde %20.00-30.00, genel popülasyonda ise %6.00 olduğu düşünülmektedir. Prick deri testi sonuçları ise tüm dünyada erişkin ya da çocuklarda %3.00-10.00'unda mantarlara karşı alerjik reaksiyon geliştiğini gösterir(17,25).

Günümüzde mantar alerjisine yönelik yapılan deri testi sonuçları %3.00 ile %91.00 arasında değişkenlik gösterdiği için, alerjik hastalıkların prevalansı hakkında kesin bir bilgi verilememektedir. Nüfus farkı, kullanılan mantar ekstresi ve türleri bu farklılıklara neden olmaktadır. Örneğin, *Cladosporium herbarum* ekstresi ile yapılan deri testi sonucu aynı popülasyonda bile %12.00 ile %65.00 arasında değişkenlik göstermektedir. Mantar ekstreleri standardize edilinceye kadar, mantarın yol açtığı alerjik hastalıkların prevalansı hakkında bilgi vermek yanlış olur(17,20,25).

Küf alerjilerinde özellikle Ig E aracılı tip 1 reaksiyonun neden olduğu immün cevap alerjinin temelini oluşturur. Ascomycota mantar ailesinden *Alternaria*, *Candida*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Bipolaris*, *Epicoccum* ve *Phoma*; Basidiomycota

ailesinden ise *Calvatia*, *Coprinis*, *Ganoderma*, *Pleurotus* ve *Psilocybe* en sık tip 1 hipersensivite reaksiyonuna neden olan fungal etkenlerdir(36).

Küf alerjisi genel popülasyonda %6.00-24.00, atopik bireylerde %44.00, astımı olan bireylerde ise %80.00 oranında görülmektedir. Astım hastası olan çocuklarda bu oran %45.00 iken, erişkin yaş grubunda bu oran %70.00'dır(37,38).

2.4. Fungal Maruziyetin Sistemlere Etkileri

Küf mantarları immünolojik olarak alerjik astım, alerjik rinit/konjunktivit gibi Ig E aracılı cevaplara neden olurken, non-immünolojik olarak ise enfeksiyon, mikotiksisite, inhalasyon ateş, ve mukoz membran irritasyonuna neden olmaktadır(33).

2.4.1. Solunum Sistemine Etkileri

Alerjik Rinit

Burun akıntısı, kaşıntısı ve tıkanıklığı ile karakterize olan alerjik rinit, küf maruziyetiyle ilişkili en yaygın sağlık sorunudur.. En sık *Alternaria*, *Penicillium*, *Aspergillus*, *Cladosporium* etkenleri alerjik rinite sebep olmaktadır(33,36).

Düşük yaş grubu çocuklarda görülme oranı %10.00 iken, yaşla birlikte bu oran artar ve ergenlik dönemi yaş grubu için %20.00-30.00'a kadar çıkmaktadır. ABD'de yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması (NHANES) en sık fungal IgE antikollarının *Alternaria* (%7.00) türlerine karşı geliştiğini tespit etmiştir(33).

Alerjik Astım

Alerjik astım sıklığı pediatrik yaş grubunda yaklaşık %10.00'dır fakat bu oran git gide artmaktadır. Alerjik rinit ve alerjik astım birlikteliği çok sıktır. Mantar sporları polenlere göre çok daha küçük ve inhale edildiğinde alveole kadar ulaşarak akciğer dokusunda kronik inflamasyona neden olmaktadır(39).

Birçok çalışma astım/artmış bronş reaktivitesi ve mantar alerjisi arasındaki ilişkiyi göstermiştir(40). ABD’de her yaş grubundan hastalarının dahil edildiği bir çalışmada astım hastalarının %80.00’inde küf duyarlılığı tespit edilmiştir. İngiltere’de 981 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada, fungal alerjinin neden olduğu en yaygın hastalığın astım olduğu bildirilmiştir(41). Chicago’da Targonski ve arkadaşlarının çalışması astıma bağlı ölümlerin çevresel küf mantarı sporlarının yoğun olduğu günlerde meydana gelme olasılığını kuvvetle destekler(40).

Çevredeki spor yoğunluğu ile astım atakları arasındaki zamansal bağlantının güçlü kanıtları vardır. Havada bulunan spor sayısı, polen sayısından yaklaşık 1000 kat daha fazladır(42).

Astım alevlenmelerinde, kronik alerjik sinüzitte, alerjik rinit/konjunktivitte etken olarak birçok farklı mantar türü belirlenmiştir. Mantar sporları, mikroskopik olarak tanımlanabilen gruplar veya kültürde üretilen hava kaynaklı türler genel olarak bu hastalıklara yol açmaktadır(43,44). Ciltte bulunan bazı dermofit mantarlar da havada bulunan mantarlar gibi astım hastalarında duyarlılığı artırabilir(33).

Alerjik Pulmoner Aspergillozis (ABPA)

Alerjik pulmoner aspergillozis astım veya kistik fibrozisli hastaları etkileyen, *A. Fumigatus*, *A.flavus*, *A.niger*, *A.tereus* gibi mantar türleri tarafından oluşturulan klinik bir tablodur(33-45).

Aspergillus, *Acremonium*, *Penicillium* türleri gibi spor boyutu 3 µm civarında olan mantarların alveolde birikme olasılığı yüksektir. Bu tip mantarlar solunum yollarında invaze olarak değil, kolonize olarak hastalığa yol açmaktadırlar(33).

Alerjik pulmoner aspergilloziste hem IgE aracılı tip 1 hipersensivite reaksiyonu, hem de IgG aracılı tip 3 hipersensivite reaksiyonu oluşmaktadır(33).

Alerjik Fungal Sinüzit (AFS)

Alerjik fungal sinüzit de alerjik pulmoner aspergillozis gibi lokalize bir duyarlılık tablosudur. Eğer sinüsler etkilenmişse, mantarla birlikte birçok alerjene karşı da duyarlılığın arttığı görülür. Sinüs kültüründe mantar etkeninin üremesi, nazal polipozis ve kabuklanma kombinasyonu ‘Alerjik fungal sinüzit’ olarak tanımlanır. AFS ile kronik rinosinüzit birlikteliğinin %5.00-10.00 civarında olduğu tahmin edilmektedir(33).

Duyarlanma mekanizması Alerjik Pulmoner Aspergillozis’e çok benzemektedir. IgE aracılı tip 1 ve IgG aracılı tip 3 aşırı duyarlılık reaksiyonu sonrasında eozonofilik inflamatuvar yanıt tetiklenmektedir. Bu inflamatuvar yanıt sonucu sinüs girişinde tıkanıklık ve sonrasında staz oluşur. Zamanla sinüsleri dolduran alerjik bir müsin oluşmaktadır(33).

Tanı koymada kolonize mantarların gösterildiği eozonofilik mukus, deri testi/kan testi veya öyküyle anlaşılan tip 1 hipersensivite reaksiyonu, karakteristik radyolojik bulgular ve nazal polipozis gibi kriterler baz alınır(45).

ABD Washington Üniversitesi Otolaringoloji Bölümü’nde alerjik sinüzit tanısıyla takip edilen 263 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastalardan alınan örneklerden 168’inin mantar kültürlerinde üreme pozitif bulunmuştur. Üreme sonucuna göre kültürlerin %87.00’ını *dematiaceous* cinsi (*Alternaria*, *Fusarium*, *Bipolaris*...), %13.00’ını de *Aspergillus* oluşturmaktadır(33).

Hipersensivite Pnömonisi (Ekstresek Alerjik Alveolit)

Alerjenle tekrarlayan maruziyetler sonucu alveollerde oluşan granüloamatöz inflamasyon ve fibrozis ile karakterize alerjik bir hastalıktır. Eğer alerjene yüksek dozda ve uzun süre maruz kalınırsa hastalığın riski daha da artmaktadır. Nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen tarımla uğraşan ve güvercin besleyen kişilerde sık rastlanmaktadır(45).

Hipersensivite pnömonisine neden olan antijenin çapı genellikle 3 µm'den küçük olduğu için kolaylıkla distal bronşiolere ve alveollere ulaşabilir. Daha sonra lenfatik drenaj ile hiler lenf nodlarına ulaşan antijenler tip 3 reaksiyonu ve IgG anti-kor cevabını uyarırlar(33).

Eğer kişide genetik yatkınlık var ise hipersensivite pnömonisi gelişme riski artmaktadır. Küçük bir oranda antijene maruz kalsa bile hipersensivite pnömoniisi gelişebilir. HLA tip A2, DQw3 ve W15 genleri ile hipersensivite pnömonisi arasındaki ilişki gösterilmiştir(46,47).

İnhalasyon Ateşi (Organik Toksik Toz Sendromu)

Mantar ve sporlarına yüksek oranda maruziyet sonucu grip benzeri semptomları olan ve kendini sınırlayan tabloya nemlendirici ateşi ve organik toksik toz sendromu denir(33).

Genellikle havalandırma sistemlerinden yayılan aerosollere maruziyet sonucu birkaç saat sonra ortaya çıkan ateş, titreme kas ağrısı ve baş ağrısıyla seyreden bir durumdur. Pulmoner semptomlar nadir olmakla birlikte kimi zaman nefes darlığı ve göğüste sıkışma hissi yapabilir. Bu tabloya 'pazartesi ateşi' de denilmektedir. Çünkü semptomlar alerjen maruziyetiyle haftanın ilk günü yoğun olur ve giderek azalır. Patogenezi tam olarak bilinmese de klima ve akvaryumla ilişkili bulunmuştur(33)

2.4.2. Hematolojik Etkileri

Aspergillus ve *Stachybotrys* gibi mantarların kapalı ortamda yüksek oranda maruziyetinin epidemiyolojik olarak bebeklerde pulmoner hemorajiye neden olduğu saptanmıştır(48,49).

Mantarların ürettiği mikotoksinlerin etkisiyle akciğer makrofajlarında hemosiderin depozitleri birikir ve akciğer kan damarlarında hasar oluşur. Kanamaya yol açan bu hasar bebeklerde hızla ölümcül seyredebilir(48).

2.4.3. İmmun Sisteme Etkileri

Bazı araştırmalar bina içi fungal alerjenlerle maruziyeti olan hastaların serumlarında, bu alerjenlere karşı IgM, IgG, IgA antikorlarının yüksek oranda olduğunu tespit etmiştir(50,51). İlaveten bu hasta gruplarında T4,T8 ve NK hücreleri değişken düzeylerde saptanmıştır(52,53). Bina içi yüksek mantar ve yüksek glukcan seviyesi olan evlerde yaşayan kişilerde TNF sekresyonunda artış, sitotoksik T hücre oranında düşme grlmştir(54).

Aflatoksin gibi mikotoksinlerin oral yol ile verildiği hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda T hücre, B hücre, makrofaj depresyonu gibi immün yetmezlik mekanizmaları geliştirdiği grlmştir. Mantarlardan idiyopatik trombositopeniye neden olan siklosporine benzer immün sistemi baskılayan maddeler salınmaktadır(55).

Mikotoksinlerin immünsupresif etkileri genel olarak tam aydınlatılmamış olsa da, RNA, DNA ve protein sentezini inhibe etmesi bu etkilerinden sorumlu tutulmuştur(56).

2.4.4. Merkezi Sinir Sistemine Etkileri

Ağız yoluyla alınan mantarlardaki mikotoksinlerin etkisiyle hastalarda kas spazmı, halüsinasyon, havale grlmştir. *Penicillium* ve *Aspergillus*'un ürettiği mikotoksinlerin sinir sistemine etkileri henüz bilinmemektedir(55).

Araştırmalarda kf antijenleriyle maruziyeti olan bireylerin %70-100'nde zayıflık ve yorgunluk, %40'ında kognitif bozukluk, depresyon, anksiyete, hafıza kaybı saptanmıştır. Bu hasta grubunun bir bölümünde ise tremor, uyuşma, karıncalanma grlmştir(53,57).

2.4.5. Renal Sisteme Etkileri

Mikotoksinlerden okratoksinin nefrotoksik olduğu bilinmektedir. İnhaler yolla alınan okratoksin bile nefrotoksik etki yapabilir. Okratoksinin yüksek oranda olduğu binalarda yaşayan kişilerde sık idrara çıkma, susama, deri döküntüleri, uyuşuk-

luk görülmüştür. Bazı mikotoksinler ise proksimal tübül dejenerasyonu dahil, tübüler epitelyum atrofisi, renal kortekste intertisyel fibrozis, ve glomerüler hiyalinizasyon gibi renal lezyonlara neden olur(56,58).

2.4.6. Üreme Sistemine Etkileri

Norveç'te Kristensesn ve arkadaşlarının tahılla uğraşan çiftçiler üzerinde yaptığı bir araştırmada havadaki mikotoksin maruziyeti ile endometrium ve over karsinoma riskinin, erken doğum ve geç dönem düşük riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu gibi çalışmalarla ağır fungal maruziyetle üreme fonksiyonlarında bozukluk arasındaki ilişki gösterilmiştir(59).

2.4.7. Endokrin Sisteme Etkileri

Tip 1 diabetesin tetiklenmesinde çevresel faktörlerin etkisi bilinmektedir. Alloxan, bazı mikotoksinlerle insan ve hayvanlar üzerinde yaptığı çalışmalarda, tip 1 diabetesin gelişmesinde L-asparaginaz ve streptozotosin gibi mikotoksinlerin etkilerini tespit etmiştir. Fusarium türlerinin bazı mikotoksinleri östrojeni olumsuz etkileyerek fetal malformasyonlara ve infertiliteye neden olmaktadır(60,61).

2.5. Fungal Alerjinin Tanısında Kullanılan Alerji Testleri

Fizik muayene ve detaylı öykü ile birlikte in-vitro ve in-vivo testlerde alerjik hastalıkların tanısında kullanılmaktadır. Eozinofillerin saptanması, serumda total IgE ve spesifik IgE düzeylerinin saptanması gibi in-vitro testler hastalar için hayati risk taşımaz; fakat çapraz reaksiyon göstermeleri, yanlış negatif ve pozitif sonuç verebilmeleri, spesifitelerinin düşüklüğü, iyi gelişmiş laboratuvar ve eğitilmiş eleman gerektirmeleri dezavantajlarıdır. Provakasyon testleri ve deri testleri in-vivo testleri oluşturur. Prick testi, introkütan test ve patch testi deri testi tipleridir. Bu testlerde de yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar alınabilir(62).

2.5.1. Eozinofil Sayımı

Normal şartlarda kan sayımında lökositlerin %1.00-5.00 kadarını oluşturan eozinofillerin %5.00'ın üzerine çıkması, periferik yaymada ise tüm hücrelere olan oranının %20.00'ın üzerine çıkması anlamlı kabul edilmektedir. Alerjik yatkınlığı olan bireylerde eozinofil sayısı normal veya yüksek olabilir. Eozinofili alerjik durumlar için spesifik değildir. Enterobiasis, ascaris gibi parazit enfeksiyonları, astım, ürtiker/anjioödem, alerjik rinit, atopik dermatit, büllöz pemfigoid, ilaç reaksiyonu, pulmoner eozinofili sendromu, lenfoma, lösemi ve bazı enfeksiyonlarda da eozinofili görülmektedir(62).

2.5.2. Total IgE Ölçümü

Periferik kanda total IgE düzeyinin alerjik hastalıklardaki tanı değeri sınırlı kabul edilmektedir. 100–150 U/ml'nin üzeri yüksek olarak değerlendirilir. Alerjik hastalığı olanlarda %50.00'ının normal olduğu gibi, alerjik hastalığı olmayanlarda da yüksek total IgE düzeyleri bulunabilir. Total IgE düzeyi serumda çocuklarda yaşla birlikte artar, 5-7 yaş civarı erişkin düzeyine ulaşır. IgE düzeyleri aynı yaştaki kız ve erkek çocuklarda aynıdır fakat mevsim, yaş, coğrafi özelliklere ve genetiğe göre değişebilmektedir(63,64).

Total IgE düzeyi de eozinofili gibi alerjik hastalıklar dışında HIV,CMV, Candida gibi enfeksiyonlarda, hodgkin, bronş karsinoma gibi neoplastik durumlarda da yükselebilmektedir(62,65).

2.5.3. Spesifik IgE Ölçümü

Spesifik IgE ölçümü alerjik hastalıklar için karakterize bir ölçümdür. Alerjik hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli bir adımdır. Pratikte sık kullandığımız bu ölçüm, kanda alerjene karşı spesifik gelişen IgE'nin in-vitro saptanmasıdır. Spesifik IgE ölçümünde FAST (Floresans allergosorbent test),MAST (Multiple allergosorbent test),RAST (Radioallergosorbent test) ve ELİSA yöntemi kullanılmaktadır(62,64).

ELİSA kantitatif, ilaçlardan etkilenmeyen, kolay uygulanabilen, ekonomik ve güvenilir bir yöntem olduğu için sık tercih edilmektedir. Bazı alerjenlerin eksikliği ve sensivite azlığı ise dezavantajlarıdır(64,66).

2.5.4. Deri Testleri

En yaygın kullanılan deri testi 'prick' deri testidir. Bunun dışında intrakutan ve patch(yama) testi de deriye uygulanan diğer testlerdir. Deri testlerinin hemen hepsi ucuz, güvenilir ve pratik olması sebebiyle tercih edilir. Deride spesifik IgE yanıtını gösterir. Eğer doğru sonuç elde etmek istiyorsak, alerjenleri yöresel olarak seçmeliyiz. Bakılmak istenen alerjenler deriye uygulandıktan sonra 15-30 dakika içinde oluşan eritem ve kabarıklık çapı ile deri testi değerlendirilir(62).

Anafilaksi oluşma riski, antihistaminik gibi ilaçlar, mevsimsel değişiklikler, yaş, cilt testi yeri, spesifik immunoterapi, atopik dermatit gibi bazı patolojik koşulları cilt testini etkiler ve kimi zaman kullanımını sınırlar (62,66,67).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada ESOGÜ Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Alerji ve İmmünoloji Polikliniği'ne 01/01/2010 – 31/12/2014 tarihleri arasında solunum yolu şikayetleri ile başvuran olan 5 yaş ve altı çocuk hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi.

ESOGÜ Tıp Fakültesi'nde kullanılmakta olan Enlil sisteminden yaş aralığı dikkate alınarak 01/01/2010 – 31/12/2014 tarih aralığında Çocuk Göğüs Alerji ve İmmünoloji Polikliniği'ne başvuran hastalardan 1882 tane hastanın dosyası taranmış; 616 prick testi yapılan hastadan inhaler küf mantarı alerjisi pozitif olarak bulunan 40 hasta ve 60 tane de prick testi tamamen negatif olan hastayla birlikte toplamda 100 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir.

Sistemden elde edilen veriler ve sistemde kayıtlı telefon numaraları ile hastaların velisine ulaşılarak; hastanın yaş cinsiyet,anne öğrenim durumu, ortalama gelir ailede atopi öyküsü,hastada atopik dermatit/alerjik rinit/wheezing/gıda alerjen duyarlılığı öyküsü, aldığı tedavi,yaşadığı ortamın özellikleri (konut tipi, konutun ısınma yöntemi, evde sigara içilme,evcil hayvan beslenme, gözle görülür şekilde küf varlığı), laboratuvar testleri (kan total IgE ve eozonofil düzeyi) ve kliniğimiz alerji labaratuvarında çalışılan küf mantarlarından *Alternaria Alternata*, *Cladosporium* Karışımı ve *Aspergillus* Karışımı pozitifliği kaydedildi.

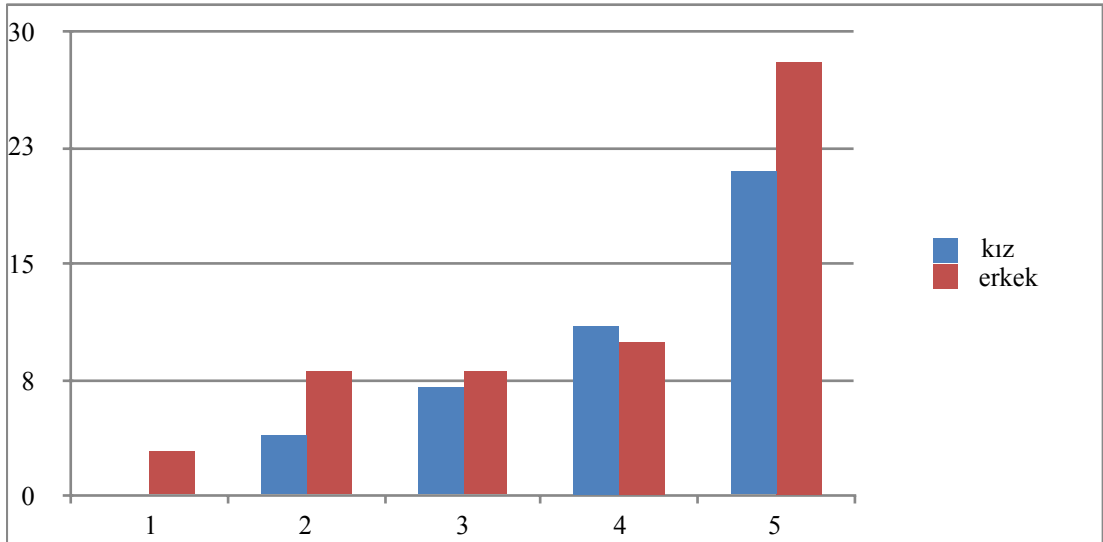
Çalışmayla ilgili Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan etik kurul onayı alındı. Alınan onay tarihi ve sayısı: 18.08.2015 Karar no:04.

Verilerin analizi IBM SPSS 21 Paket Programıyla yapılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki için Ki-Kare testi kullanılmış ve $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Dosyaları taranan 1882 hastadan 616 tanesine prick deri testi uygulanmıştır. Test yapılan hastalardan 40 tanesinde (%6.00) inhaler küf mantarı alerjisi pozitif olarak bulunmuştur. Prick testi tamamen negatif olan 60 hasta da kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Toplam 100 hastanın 57'si erkek, 43'ü kız hastadan oluşmaktadır. Hastaların yaş dağılımı 1-5 yaşları arasında olup ortalaması 4 yıldır. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı Şekil 4.1'de verilmiştir. Annelerin eğitim durumuna baktığımızda okur yazar olmayan annenin olmadığını, 12'sinin (%12.80) ilköğretim, 39'unun (%41.50) lise, 43'ünün (%45.70) de yüksek okul/üniversite mezunu olduğunu gördük. Ortalama gelir dağılımı ise 7'si (%7.40) 850 lira altı, 27'si (%28.70) 850-1500 lira, 19'u (%20.20) 1500-3000 lira, 43'i (%43.60) 3000 lira üstü şeklindeydi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir.



Şekil 4.1. Yaş ve cinsiyet dağılımı.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri.

Annenin Öğrenim Durumu	N	%
Okur/yazar olmayan	0	0
İlköğretim	12	12.80
Lise	39	41.50
Yüksek okul/Üniversite	43	45.70
Toplam	94	100.00
Ortalama Gelir		
850 lira altı	7	7.40
850-1500 lira	27	28.70
1500-3000 lira	19	20.20
3000 lira üstü	43	43.60
Toplam	94	100.00

Hastaların genelinde ilk başvuru şikayetinde %68.00 oranıyla ilk sırada öksürük, %24.00 oranıyla 2. sırada hışıltılı/hırıltılı solunum yer almakta idi. Bütün hastalarda %51.00 oranında anne babada atopi öyküsü pozitif idi.

İnhaler küf mantarı pozitifliği olan hastaların 27'si (67,50) erkek, 13'ü (32,50) kızlardan oluşmakta idi. Yaş dağılımı ise 23'ü (%57,50) 5 yaş, 7'si (%17,50) 4 yaş, 3'ü (%7,50) 3 yaş, 6'sı (%15,00) 2 yaş, 1'i (%2,50) 1 yaş şeklinde idi. Küf mantarları içinde en yaygın olanı %62.50 ile *A. Alternaria*'dır, 2. sırada %32.50'lik oranla *Cladosporium* yer almaktadır. Dağılımı ise; 20 hastada (%28.50) *Alternaria*, 13 hastada (%18.50) *Cladosporium*, 2 hastada da (%2.80) *Aspergillus* şeklindeydi.

Küf mantarı pozitifliği olan hastaların %87.50'sinde alerjik rinit semptom varlığı da pozitifdir. Küf mantarı test sonucu ile alerjik rinit semptom varlığı olup olmama durumu karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık elde edilmiştir. (p=0.004) (Tablo 4.2) 35 hastada prick testinde inhaler küf mantarı ve alerjik rinit her ikisi de

pozitif. 5 hastada ise prick testi pozitif olmasına rağmen alerjik rinit mevcut değildi. Alerjik riniti olan 70 hastamızın 35'inde (%50.00) küf mantarı alerjisi pozitif.

Tablo 4.2. İnhaler Küf Mantarı Alerjisi ve Alerjik Rinit İlişkisi.

Prick Testinde Küf Mantarı Pozitifliği	Alerjik Rinit Varlığı		Toplam
	Evet	Hayır	
Negatif	35 (%58.30)	25 (%41.70)	60 (%100.00)
Pozitif	35 (%87.50)	5 (%12.50)	40 (%100.00)
Toplam	70 (%70.00)	30 (%30.00)	1 0 0 (%100.00)

(P=0.004)

İnhaler küf mantarı alerjisi pozitif olan hastaların %25.00'inde atopik dermatit mevcuttu. Test sonuçları (pozitif/negatif) ile atopik dermatit varlığı alt kategorileri (evet/hayır) karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir. (p=0.422) Küf mantarı pozitif hastaların %20.00'inde gıda allerjen duyarlılığı tespit edilmiştir. İnhaler küf mantarı test sonucu ile gıda allerjen duyarlılığının olup olmaması durumu kıyaslandığında anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir. (p=1.000) Küf mantarı pozitif olan hastaların %45.00'inde soğuk algınlığı olmadan wheezing görüldüğü tespit edildi. Küf mantarı testi sonucu ile, soğuk algınlığı olmadan wheezing görülme/görülmememe durumu kıyaslandığında anlamlı bir farklılık saptanmıştır. (p=0.022)

İnhaler küf mantarı pozitifliği olan çocuklarda laboratuvar değerlerine baktığımızda; %92.30'unun normal aralıkta olduğu, %7.70'inin ise eozinofili düzeyinde olduğu görüldü. Total IgE düzeyi ise 31 hastada bakılmış ve %41.90'unda yüksek olduğu görüldü. Her iki laboratuvar değeri ile inhaler küf mantarı pozitifliği kıyaslandığında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (p=0.370, p=0.830)

İnhaler küf mantarı pozitif olan çocukların 34'ünde (%85.00) astım tanısı mevcuttu. Astım tanısı olan bu hastalardan 19'u (%55.00) intermittant, 15'i (%45.00) persistent tedavi almaktaydı. Küf mantarı sonucu ile astım varlığı alt kategorileri (evet/hayır) kıyaslandığında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. ($p=0.130$)

Test pozitifliği olan hastaların yaşadığı konut, ısınma yöntemi ve yaşam alanının özellikleri sorgulandığında 29'unun (%78.30) apartman dairesinde, 8'i (%22.70) müstakil evde yaşadığını tespit ettik, 3 hastanın telefon numaralarının sisteminde bulunmaması nedeniyle bilgilerine ulaşamadık. Isınma yöntemi sorulduğunda 26'sı (%70.20) kalorifer, 10'u (%27.00) soba, 1'i (%2.80) diğer şekilde cevapladı. İnhaler küf mantarı test sonucu ile hastaların yaşadığı konut ve ısınma yöntemleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanamadı. ($p=0.744$, $p=0.740$) Bu hasta grubunda evde gözle görülür şekilde küf olup olmadığını sorduğumuzda bilgilerine ulaşabildiğimiz 37 hastadan 11'i (%29.70) evet cevabını, 26'sı (%70.30) hayır cevabını verdi. Test pozitifliği ve evde gözle görülür şekilde küf olması arasında anlamlı bir farklılık tespit ettik. ($p=0.037$) Evde evcil hayvan besliyor musunuz sorusuna 8'i evet (%21.60), 29'u (%78.40) hayır yanıtını verdi. Anlamlı bir ilişki saptanamadı. ($p=0.49$) Evde sigara içen var mı sorusuna ise 20'si evet (%54.00), 17'si (%46.00) hayır yanıtını verdi. Evde sigara içilme durumu ile inhaler küf mantarı pozitifliği/negatifliği durumu kıyaslandığında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. ($p=1.000$) Prick testinde inhaler küf mantarı pozitif hastalar ve yaşam alanı sorgulanması Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. İnhaler küf mantarı pozitif hastalarda yaşam alanı sorgulanması.

Yaşadığı konut tipi	N	%
Gecekondu	0	0
Müstakil Ev	8	22.70
Apartment Dairesi	29	78.30
Toplam	37	100.00

Tablo 4.3. Devam İnhaler küf mantarı pozitif hastalarda yaşam alanı sorgulanması.

Isınma Yöntemi		
Soba	10	27.00
Kalorifer	26	70.20
Diğer	1	2.80
Toplam	37	100.00
Gözle Görülür Şekilde Küf Varlığı		
Evet	11	29.70
Hayır	26	70.30
Evcil Hayvan Besleme		
Evet	8	21.60
Hayır	29	78.40
Toplam	37	100.00
Evde Sigara İçme		
Evet	20	54.00
Hayır	17	46.00
Toplam	37	100.00

Çalışmamızda test pozitifliği dışında diğer ilişkili faktörleri incelediğimizde 76 astım tanılı hastamızın 46'sında (%60.50) anne babada atopi öyküsü olduğunu tespit ettik. Hasta sayıları ve oranları Tablo 4.4'te verilmiştir. Tüm bu sonuçlara göre anne babada atopi öyküsü ve astım tanısının olup olmaması durumu karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık elde ettik.(p=0.002)

Tablo 4.4. Anne babada atopi öyküsü ve astım ilişkisi.

	Astım Tanısı Mevcut Mu		Toplam
	Evet	Hayır	
Anne Baba Atopi Öyküsü			
Negatif	30 (%39.40)	19 (%79.10)	49
Pozitif	46 (%60.60)	5 (%20.90)	51
Toplam	76 (%100.00)	24 (%100.00)	100

(P=0.002)

Çalışmamızda bütün hastaları ele aldığımızda; anne baba atopi öyküsünün pozitif/negatifliği ile alerjik rinitin alt kategorileri (evet/hayır) karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık elde edildi. (p=0.003) 43 hastada hem anne baba atopi öyküsü hem de alerjik rinit pozitif. 27 hastada alerjik rinit pozitif olmasına rağmen anne babada atopi öyküsü negatifti. 8 hastada ise anne babada atopi öyküsü pozitif olmasına rağmen alerjik rinit negatifti. 22 hastada her ikisi de negatifti. Hasta sayısı ve oranları Tablo 4.5'te verilmiştir. Çalışmamızda alerjik rinit ve astım birlikteliğinin de yüksek oranda olduğunu gördük. 76 astım tanılı hastamızın 57'sinde (%75.00) beraberinde alerjik rinit olduğunu tespit ettik.

Tablo 4.5. Anne babada atopi öyküsü ve alerjik rinit ilişkisi.

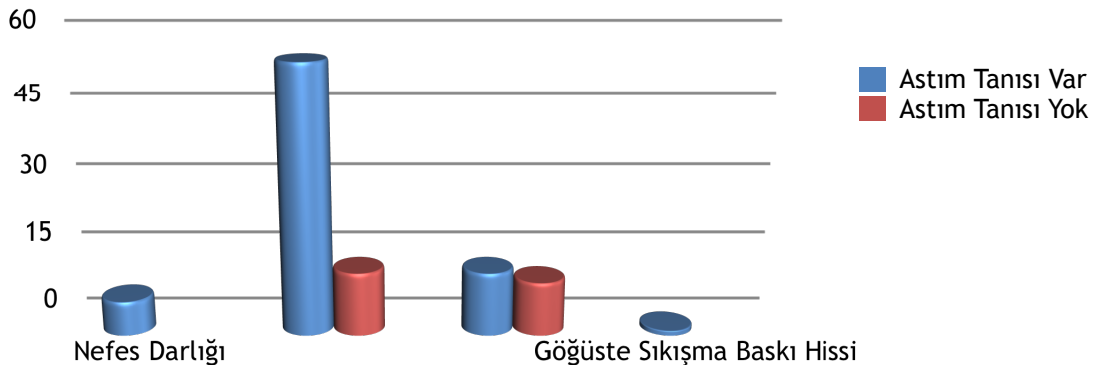
	Alerjik Rinit Varlığı		Toplam
	Evet	Hayır	
Anne Babada Atopi			
Negatif	27 (%38.50)	22 (%73.30)	49
Pozitif	43 (%61.50)	8 (%36.70)	51
Toplam	70 (%100.00)	30 (%100.00)	100

(P=0.003)

Çalışmaya dahil edilen bütün hastalarımızın ilk başvuru şikayetleri ile astım tanısının olup olmaması durumu kıyaslandığında; ilk başvuru şikayeti olarak öksürük ve astım arasında anlamlı bir ilişki elde edilmiştir. ($p=0.013$) Astımlı hastalardan 7'sinin (%9.20) ilk başvuru şikayeti nefes darlığı, 55'inin (%72.30) öksürük, 13'ünün (%17.10) hışıltılı/hırıltılı solunum, 1'inin (%1.40) Göğüste baskı/sıkışma hissi olduğunu tespit ettik. Yine astım tanısı olmayan 24 hastadan 13'ünün (%54.10) de en sık başvuru şikayetinin öksürük olduğunu gördük. (Tablo 4.6) Astım tanılı hastalarımızda erkek oranının yüksek olduğunu gördük. %56.50'sinin erkek, %43.50'sinin ise kız olduğunu tespit ettik.

Tablo 4.6. Astım ve İlk Başvuru Şikayeti İlişkisi.

İlk Başvuru Şikayeti	Astım Tanısı Mevcut mu		TOPLAM
	Evet	Hayır	
Nefes Darlığı	7	0	7
Öksürük	55	13	68
Hışıltılı/Hırıltılı Solunum	13	11	24
Göğüste Baskı/Sıkışma Hissi	1	0	1
TOPLAM	76	24	100



Şekil 4.2. Astım ve İlk Başvuru Şikayeti İlişkisi.

Astım gelişiminde alerjenler kadar evde sigara içilmesi, evcil hayvan beslenmesi gibi çevresel faktörlerinde etkili olduğunu biliyoruz. Çalışmamızda astım tanılı hastalarımızın %53.40'ının evde sigara içildiğini, %19.10'unun evde evcil hayvan beslediğini tespit ettik.

Tüm hastaların dahil edildiği istatistiksel analizlerde atopik dermatit durumu ile gıda allerjen duyarlılığının pozitif/negatif olması durumu kıyaslandığında; anlamlı bir farklılık elde edilmiştir. ($p=0.001$) 31 atopik dermatitli hastamızın 14'ünde (%45.10) aynı zamanda gıda allerjen duyarlılığı olduğunu gördük. 17'sinde (%54.90) ise negatifti. (Tablo 4.7)

Tablo 4.7. Atopik Dermatit ve Gıda Allerjen Duyarlılığı Birlikteliği.

Gıda Allerjen Duyarlılığı	Atopik Dermatit		Toplam
	Evet	Hayır	
Negatif	14 (%45.10)	7 (%10.10)	21 (%21.00)
Pozitif	17 (%54.90)	62 (%89.90)	79 (%79.00)
Toplam	31 (%100.00)	69 (%100.00)	1 0 0 (%100.00)

($p=0.001$)

Çalışmamıza dahil edilen bütün hastaların astım tanısının olup olmaması ile atopik dermatit pozitifliği/negatifliği durumu karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık elde edilmiştir. ($p=0.046$) Astım tanısı olan 76 hastadan 28'i'nde (%36.80) aynı zamanda atopik dermatit de mevcuttu. 48'inde ise (%63.20) atopik dermatit negatifti. (Tablo 4.9)

Tablo 4.9. Astım ve Atopik Dermatit Birlikteliği.

Atopik Dermatit	Astım Tanısı Mevcut Mu		Toplam
	Evet	Hayır	
Negatif	28 (%36.80)	3 (%12.50)	31 (%31.00)
Pozitif	48 (%63.20)	21 (%87.50)	69 (%69.00)
Toplam	76 (%100.00)	24 (%100.00)	1 0 0 (%100.00)

($p=0.046$)

Çalışmamızda bütün hastaları ele aldığımızda; alerjik rinit olup olmaması durumu ile Total IgE düzeyinin pozitif/negatif olması durumu kıyaslandığında anlamlı bir farklılık bulunmuştur. ($p=0.017$) Alerjik rinit semptomları olan 61 hastadan 29'unda (%47.50) Total IgE pozitifliği mevcuttu. 32'sinde (%52.50) ise negatifti yani normal aralıkta idi. Hastanemizin laboratuvar değerlerine göre referans aralığın (0-60 IU/ml) üzerindeki değerler pozitif kabul edildi. 15 hastamızın Total IgE düzeyi sistemde kayıtlı değildi.

5. TARTIŞMA

Ökaryotik organizma olan mantarlar, insanlarda hem solunum hem de temas alerjisine neden olabilirler. *Alternaria*, *Aspergillus* ve *Cladosporium* gibi mantarların havada bulunan sporları, hava akımları ile dağılıp aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açabilmektedir. Mantarlara bağlı IgE aracılı aşırı duyarlılığın özgül testlerle saptanabilmesiyle, bu alerjenlerin farklı yaş gruplarında, mevsimlerde ve atopik durumdaki prevalansını araştırmak mümkün hale gelmiştir(85). İnhaler mantar alerjisi sıklığını tespit etmek amaçlı yapılan deri testi sonuçları tüm dünyada erişkin ya da çocuklarda %3.00-10.00'ında mantarlara karşı alerjik reaksiyon geliştiğini gösterir(17,25). Çalışmamızda da atopik kişiler arasında bulunan mantarlara bağlı alerji prevalansı %6.00 oranında bulunmuştur. Bu oran Dinç ve arkadaşları ile Harmancı ve arkadaşlarının, Özcan ve arkadaşlarının bildirdiği %2.00-4.50 oranı ile uyumlu olmakla birlikte, Delialioğlu ve arkadaşlarının rapor ettiği %11.00 ve Müsellim ve arkadaşlarının bulduğu %25.00'lık oranlardan düşüktür.

Hava ortamındaki mantar varlığı çalışmaları, ülkemizde özellikle son yıllarda büyük bir artış göstermiştir. Özellikle İstanbul, Edirne, Eskişehir, İzmir, Manisa, Isparta, Denizli, Afyon, Erzurum ve Ankara illerinde hava ortamında mantar varlığını inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır(68-84). A. Asan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Eskişehir'de havada asılı olarak bulunan en yaygın mantar türü *Alternaria* olarak tespit edilmiştir. Daha sonra sıklık sıralamasında *Penicillium*, *Cladosporium* türleri yer almaktadır(69). Türkiye farklı coğrafik bölgeleri olan büyük bir ülkedir. Bitki örtüsü, sosyal yapı, sosyoekonomik durum, iklim ve hava kirliliği bakımından coğrafik bölgelerde farklılıklar vardır(86). Çalışmamızda *Alternaria* prevalansı %62.50, *Cladosporium* prevalansı %32.50, *Aspergillus* prevalansı ise %5.00 olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan aerofungus sıklığını araştıran çalışmalarda; Aksaray ve Sivas'ta en yaygın olan fungus cinsi *Alternaria*, 2. sırada *Cladosporium* olarak tespit edilmiştir. Çankırı, Zonguldak, Bursa, Burdur, Diyarbakır, Adana civarında ise en yaygın tür *Cladosporium*, 2. sırada *Alternaria* olduğu görülmüştür(87). Çocuklarda alerjik semptomlara yol açan en yaygın küf mantarı Kuzey Avrupa ülke-

lerinde *Cladosporium*, Akdeniz bölgesi ve Kuzey Amerika'da *Alternaria* cinsleridir(88,89)

Küf mantarlarının alerjik rinite ve astıma yol açtığı bilinmekle birlikte, atopik dermatit ve ürtikerdeki rolü halen tartışmalıdır(90). Bizim çalışmamızda küf mantarı ve alerjik rinit birlikteliği anlamlı bulunmuştur. 70 alerjik rinit semptomu olan hastamızın 35'inde (%50.00) küf mantarı alerjisi pozitifliği olduğunu tespit ettik. Dağılımı ise; 20 hastada (%28.50) *Alternaria*, 13 hastada (%18.50) *Cladosporium*, 2 hastada da (%2.80) *Aspergillus* şeklindeydi. Ülkemizde Gaziantep'te Küçükosmanoğlu E ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada alerjik riniti olan 64 çocukta deri prick testi ile *Alternaria* duyarlılığı %18.80, *Aspergillus* duyarlılığı %6.30 *Penicilium* duyarlılığı %1.60 olarak saptanmıştır(91). Ülkemizde Trakya bölgesinde yapılan bir çalışmada 4-17 yaş arası alerjik rinit ve astım tanısı alan çocuklarda deri prick testi ile mantar duyarlılığı %32.30 oranında saptanmıştır(92). Ankara'da Hacettepe Üniversitesinde beş ayrı coğrafi bölgeden gelen çocuklarda yapılan araştırmada 2-16 yaş arası 62 sadece rinitli olgunun %38.70'inde , 71 rinit ve astım tanılı olgunun %30.90'ında prick testi ile mantar duyarlılığı saptanmış(93). Ankara'da Gazi Üniversitesinden yapılan çalışmada, okul öncesi solunumsal sorunları olan çocuklarda yapılan çalışmada, 177 atopik çocukta %7.90 oranında *Alternaria*'ya karşı deri prick testi ile duyarlılık saptanmıştır, 152 alerjik rinitli olgunun %0.60'ında *Alternaria* duyarlılığı saptanmıştır(94). Ülkemizde Ankara'da Bavbek S ve ark.'nın yaptığı çocuk ve erişkin astım ve rinitli olgularda *Alternaria* duyarlılığı %11.90, *Cladosporium* duyarlılığı %8.10 oranında saptanmıştır(95). Tayland'da 2-15 yaş arasında değişen 98 alerjik rinitli çocuk ile yapılan çalışmada 63 sadece rinitli olguda deri prick testi ile *Alternaria* duyarlılığı %10.00, *Penicilium* %13.00, *Aspergillus* %5.00, *Cladosporium* %2.00 oranında saptanırken; alerjik rinit ve astımlı 35 olguda *Alternaria* duyarlılığı %11.40, *Penicilium* %2.80, *Aspergillus* %17.10, *Cladosporium* %20.00 oranında saptanmıştır(96). Singapur'da Kidon MI ve ark.'nın 2001-2002 yıllarında yaptığı çalışmada yaşları 2-14 arasında değişen 202 alerjik rinitli olguda mantar duyarlılığı deri prick testi ile %19.00 olarak saptanmış(97). Arshad SH ve ark.'nın yaptığı çalışmada 4 yaşındaki 60 alerjik rinitli olgunun 7'sinde (%11.70) deri prick testi ile *Alternaria* du-

yarlılığı saptanmıştır(98). Singapurda Kidon ve ark.'nın 2003-2004 yıllarında yaptığı 2-16 yaşları arasındaki 175 alerjik rinitli olguda mantar duyarlılığı %9.00 olarak saptanmıştır(99).

Alerjik çocuk ve erişkinlerde periferik kanda eozinofil sayısı ve serum total IgE düzeyi alerjik olmayan bireylere göre daha yüksek olmasına rağmen, tanısıl değeri sınırlıdır(100). Her ne kadar total IgE düzeyi ve periferik eozinofil sayısı alerjinin laboratuvar göstergesi olarak kullanılsa da, kanda ölçülen bu parametrelerin alerjik durumu tam olarak yansıtmadığı rapor edilmiştir(101). Total IgE genel alerji tanısında ortalama %60.00 duyarlılık ve özgülüğe sahip olduğu tespit edilmiştir. Klink ve ark'ları alerjik astımlılarda %76.00, alerjik rinitlilerde %62.00, non-alerjik astımlılarda %21.00 ve non-alerjik rinitlilerde ise %10.00 oranında serum total IgE düzeyinin yüksek olduğunu göstermişlerdir(100). Bayram ve ark'ları ise alerjik astımlı hastaların %52.50'sinde serum total IgE yüksekliği ve %31.70'inde periferik kanda eozinofili olduğunu saptamışlardır(102). Araştırmamızda inhaler küf mantarı pozitifliği olan çocuklarda periferik kan eozinofil düzeyi %92.30'unde normal aralıkta, %7.70'inde eozinofili tespit ettik. Total IgE düzeyinin ise %41.90'ında yüksek olduğu görüldü. Kanda saptanan eozinofili; kemik iliğinden hedef organlara eozinofillerin göçü esnasında, hücrelerin dolaşımdaki bir göstergesidir. Literatürdeki ve çalışmamızdaki sonuçlar; eozinofillerin alerjik hastalıklarda rol oynayan en önemli hücrelerden olmasına rağmen, periferik kandaki eozinofil sayısının dokulardaki eozinofil sayısını tam olarak yansıtmadığını göstermektedir.

Alerjenlere karşı duyarlılık ile astım arasında sıkı bir ilişki vardır. Bu durum özellikle çocukluk yaşlarında daha belirgindir ve astımlı çocuklarda alerjenlere karşı duyarlılık oranlarının %28.00-830.0 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Dünyada ve ülkemizde alerjik hastalıklara neden olan alerjenlerin dağılımı coğrafik özellikler, denizden yükseklik, iklim ve bitki örtüsü gibi faktörler bağlı olarak değişmektedir(103,104). Ülkemizde yapılan çalışmalarda astımlı çocuklarda mantar sporu alerjisi; İstanbul'da %23.00, Bursa'da %28.20, Adana'da ise %29.60 oranında rapor edilmiştir(105,106,107). Araştırmamızda inhaler küf mantarı alerjisi olan çocukların

%85.00'nin astım tanılı olduğunu tespit ettik. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada yaşanılan evde yüksek oranda rutubete bağlı küf bulunmasının astım gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir(108). Bir çalışmada, astım atağı sırasında solunum aresti olan 11 hastanın 10 tanesinde (%91.00) *Alternaria* duyarlılığı saptanırken, kontrol grubunda bu oran %31.00 olarak bulunmuştur(90). Turan ve ark'ları evde küf bulunma oranını; astım ve rinit birlikteliği olan olgularda %41.80, astımlı olgularda %35.90 ve rinitli olgularda ise %35.50 olarak belirlemişlerdir(109). Yapılan çalışmalarda mantar duyarlılığı özellikle de *Alternaria* alerjisi olan astımlı vakarlarda hastalık şiddetinin daha ağır olduğu gözlenmiştir. Astımla ilişkili ölümlerin sık olduğu günlerde atmosferdeki mantar sayılarının da diğer günlere göre yüksek olduğu, *Alternaria* spor sayıları ile astımlı hastaların yoğun bakımda yatış süreleri arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir. Sonuç olarak *Alternaria* duyarlılığı ağır astım ve ölümcül astım için majör risk faktörü olarak tanımlanmıştır(110,111).

Ev içi ortamında bulunan küf sporları çok önemli alerjenlerdir ve özellikle ev içi ortamın ısı ve nemlilik durumuyla ilgilidir. Çalışmamızda inhaler küf mantarı alerjisi olan hastaların yaşadığı konutlarda, ev içi nem oranını ve mantar sporu konsantrasyonu ölçülmemiştir. Ancak vakaların %78.30'unun apartman dairesinde yaşadığı, %70.20'sinin ısınma şeklinin kalorifer olduğu ve %29.70'inde evde görünür şekilde küf öyküsü olduğu saptadık. Elazığ'da M. Kılıç ve E. Taşkın çocuk hastalarla yaptıkları benzer bir çalışmada vakaların %56.90'ının apartman dairesinde yaşadığını ve %15.00'inde evde görünür şekilde küf öyküsü olduğunu, aynı zamanda evde görünür şekilde küf öyküsü olan astımlı çocukların %33.00'inde mantar sporları ile duyarlanma tespit etmişlerdir. Bu veriler alerjik çocukların yaşadığı evlerde koruyucu bir faktör olarak, evde rutubet ve küf oluşmaması için gerekli önlemlerin alınmasını ön plana çıkarmaktadır(112).

Astım gelişiminde rol oynayan çevresel faktörler arasında; alerjenler, enfeksiyonlar, diyet, hava kirliliği, pasif sigara içiciliği, sosyoekonomik durum ve ailedeki kişi sayısı sayılabilir(113). Yenidoğan döneminden başlayan doğum kohort çalışması

ları, ev tozu akar alerjenleri, kedi ve köpek tüyü ile *Aspergillus*'un 3 yaşına kadar astım benzeri semptomlar için risk faktörü olduklarını rapor etmişlerdir(114,115). Erken yaşlarda kedi-köpek alerjenlerine maruziyetin, alerjik sensitizasyon ve astım gelişimine karşı koruyucu olabileceği gösterilmişken, diğer çalışmalar bu tür maruziyetin alerjik duyarlanma riskini arttırabileceğini ileri sürmüştür(116,117). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada evcil hayvan tüyelerine %31.50, ülkemizde yapılan çalışmalarda ise alerjik astım ve/veya rinitli hastalarda kedi-köpek alerjenlerine duyarlılık %23.80 oranında olduğu bildirilmiştir(118,119). Batı ve Avrupa ülkelerinde evcil hayvanlara karşı alerji insidansının, Türkiye'den daha fazla görüldüğü tahmin edilmektedir. Ülkemizde ve bölgemizde evcil hayvanlara karşı alerji insidansının düşük olmasını diğer ülkelerden farklı sosyo ekonomik, sosyo kültürel özelliklere bağlı olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca Turan ve ark'ları İstanbul da 2-17 yaş arasındaki astımlı çocuklarda evde hayvan besleme oranını %8.3 olarak bulmuşlardır(109). 2001 yılında sonuçlanan CAMP çalışmasında Amerika Birleşik Devletleri'nde evcil hayvan besleme oranı %53.00 olarak bildirilmiştir(120). Çalışmamızda ise astımlı hastalarda evcil hayvan beslenme oranını %19.10 olarak saptadık. Kılıç ve Taşkın'ın yaptıkları benzer bir çalışmada da astımlı hastalarda evcil hayvan besleme oranı %15.40 olarak tespit edilmiştir.

Astım gelişiminde rolü olan ve neden-sonuç ilişkisi en iyi kurulan çevresel risk faktörü evde sigara içilmesidir. Ancak evde sigara içilmesi astım için önlenebilir bir risk faktörüdür. Ülkemizde yapılan çalışmalarda astımlı çocukların ailelerinin %42.00 ile 57'sinin evde sigara içtiği bildirmiştir(121,122). Sonuçlarımızda ülkemiz verilerine benzer şekilde astımlı hastalarımızın ailelerinde %53.40 oranında sigara içme öyküsü olduğunu tespit ettik. Sigara kullanımı ve/veya dumanına maruziyet, astımlılarda akciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın şiddetlenmesi, astım semptomları ve ağırlığında artışa yol açmaktadır. Ayrıca sigara dumanı inhaler tedavi ve sistemik steroidlerin etkilerinin azalması ve astım kontrolünün zorlaşmasına neden olduğu bildirilmiştir(123). Pasif sigara dumanının alerjik hastalıklar ve astımın gelişiminde önemli etkisi olduğu bilinmektedir ve bu nedenle atopik çocuklarda sigara dumanından kaçınılmalıdır.

Atopik dermatit, genetik yatkınlığı bulunanlarda çevresel faktörlerin de etkisiyle, çoğunlukla infant ve erken çocukluk çağında başlayan, çeşitli alerjenlerle tetiklenebilen, remisyon ve alevlenmelerle seyreden, kronik, kaşıntılı, ekzematöz tipte inflamatuvar, nonenfeksiyöz bir deri hastalığıdır(124). Escarrer ve ark. tarafından 64 AD li hastada yapılan çalışmada 2 yaş altında daha çok gıdalar, 2-10 yaş arasında gıda ve aeroalerjenler, 10 yaş üstünde ise daha çok aeroalerjenlerin sorumlu olduğu bulunmuştur(125). Yapılan bazı çalışmalarda gıda alerjilerinin tespitinde prick test yerine atopi patch testin daha etkin ve güvenilir olduğu üzerinde durulmaktadır(126,127). Bizim çalışmamızda atopik dermatitli hastaların %45.10'ünde gıda alerjen duyarlılığı tespit ettik ve istatistiksel olarak anlamlı bulduk. Koshibu ve ark. 74 AD li infantta yumurta beyazına karşı yaptıkları çalışmada prick test sensitivitesini %100.00, spesifitesini ise % 60.00 olarak tesbit etmiştir(128).

Atopik Dermatit'li olguların pek çoğunda bulunan besin alerjisi hastalığın patogenezinde önemli rol oynar. Yaşamın daha sonraki yıllarında ise solunum alerjilerine duyarlılık gelişmekte olup Bronşial Astım ve Alerjik Rinit bulguları tabloya eklenir(129). Atopik süreç bir çok çalışmada izlenerek Atopik Dermatit'li çocuklarda Astım ve Alerjik Rinit görülme sıklığı araştırılmıştır. Bunlardan birinde İngiltere'de Rhodes ve arkadaşları atopik aileden doğan 100 bebeği 22 yıl boyunca izlemişlerdir(130,131). Atopik Dermatit görülme sıklığı ilk yıl içinde %20.00, çalışmanın son yılında ise %5.00 olarak bulunmuştur. Alerjik Rinit insidansı ilk yıl içinde %3.00 iken son yıl %15.00 olarak bulunmuştur. Alerji prick deri testi yapıldığında pozitiflik bulma oranı son yıl içinde en yüksek değerde olup %36.00 olarak bulunmuştur. Atopik Dermatit'li olguların incelendiği bir diğer çalışmada astımla ilgili faktörler olarak, bulguların 2 yaşından önce başladığı olgularda sonraki yıllarda %58.00 oranında astım geliştiği, bulguların 2 yaşından sonra ortaya çıktığı Atopik Dermatit'li olgularda ise astım görülme sıklığının %7.00 olarak bulunduğu bildirilmiştir(132). Alerji dünyasında iyi bilinen bir araştırma olan ve bir antihistaminik olan setirizinin erken dönemden itibaren kullanılmasıyla alerjik sürecin ne derecede etkileneceğini araştıran bir çalışmada (ETAC çalışması), yaşamın ilk 2 yılında Atopik Dermatit bul-

guları olan çocukların %50.00 kadarında sonraki yıllarda astım ortaya çıktığı bildirilmektedir(133). Çocuk ve erişkin Atopik Dermatit'li olguların tanı ve tedavisinde son önerilerin yer aldığı, 2006 yılında dünyanın önde gelen iki önemli alerji dergisinde yayınlanan bir konsensus raporunda, yaşamın ilk 2 yılında Atopik Dermatit bulguları olan çocukların %50.00 kadarında sonraki yıllarda astım ortaya çıktığı yer almıştır(134,135). Bir başka çalışmada 169 Atopik Dermatit'li bebek 4 yıl süreyle izlenmiş, olguların % 45.00'ı astım benzeri bulgular göstermiş ve % 35.00'ı doktor tanısı astım olarak değerlendirilmiş olup, astım tanısı alanlarda erken ev tozu akarları duyarlılığı saptanmıştır(136). Bizim çalışmamızda da literatüre uygun şekilde astım tanılı hastaların %36.80'inde beraberinde atopik dermatit olduğunu gördük ve ikisi arasındaki ilişkiyi anlamlı olarak tespit ettik. Sonuç olarak, allerjik süreç, sık olarak Atopik Dermatit ile başlamakta ve besin alerjisi sıklıkla birlikte bulunmaktadır. Solunum allerjenleri duyarlılığı eklendiğinde, bronşial astım ve allerjik rinit tabloları ile devam edebilmektedir. Atopik Dermatit'li olgulardan bulguları erken başlayanlarda, erken dönemde besin alerjisi saptananlarda ve akar duyarlılığı saptananlarda astım daha sık ortaya çıkmaktadır. Alerjik sürecin önlenmesi için atopik yapılı olgularda ve Atopik Dermatit bulguları başlayan olgularda ailelerin solunum sistemi ile ilgili allerjik hastalıklar konusunda uyarılması ve inhalan allerjenlerden korunması, ayrıca pasif sigara dumanı ile karşılaşmanın engellenmesi bir çözüm sağlayabilir(129).

Astım için genetik yatkınlık bireye ait en önemli risk faktörüdür. Anne ve/veya babasında astım veya bir başka allerjik hastalığı olanlarda astım görülme sıklığı artmaktadır(123). Alerjik hastaların %40.00-80.00'inde pozitif aile öyküsü olduğu bildirilmiştir. Toplumda astım %5.00-10.00 oranında görülürken, evelerden biri, özellikle anne astımlı ise doğacak bebekte astım görülme olasılığı %20.00-30.00'a yükselmekte, anne ve babanın her ikisi de astımlı ise bu oran %50.00'nin üzerine çıkmaktadır(137,138). Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda atopik hastaların %40.00-80.00'inde pozitif aile öyküsü bulunmuş ve astım gelişiminde en önemli risk faktörü olduğu bildirilmiştir(139,140). Cengizler ve ark'nın astımlı çocukların %57.60'ında ailelerinde atopi, %36.60'ında ailelerinde astım öyküsü olduğunu tespit etmişlerdir(141). Emek ve ark'ları ise astımlı çocukların % 69.20'sinin ailesel atopi

öyküsü olduğunu rapor etmişlerdir(130). Biz de çalışmamızda ailesinde atopi öyküsü olan astımlı hasta oranını %60.50 olarak bulduk. Ailesinde atopik öyküsü olan çocuklarda alerjen duyarlılığı, alerjik olmayan astımlı çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Bu sonuç astım gelişiminde aile öyküsünün en önemli risk faktörü olduğunu vurgulayan literatür bilgileri ile paralellik göstermektedir.

Çocukluk çağı astımı için bireysel risk faktörlerinden biri de erkek cinsiyet varlığıdır. Ondört yaşından küçük erkek çocuklarında astım prevalansının, kız çocuklarına göre yaklaşık 2 kat daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Yaş ilerledikçe bu fark kapanmakta, yetişkin döneme gelindiğinde astım kadınlarda daha sık görülmektedir(123). Bu durum, erkek çocuklarında hava yollarının pubertal dönemden önce daha dar olması, daha yüksek IgE değerleri olması ile ilişkilidir. Hava yolu boyutlarının, puberteye kadar kızlarda, puberte ve sonrasında ise erkeklerde daha büyük olduğu bildirilmiştir(142). Ülkemizde astımlı hastalarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda erkek çocuklarda astım oranı daha yüksek bulunmuştur. Ancak cinsiyet ile atopi arasındaki ilişki saptanmamış ve cinsiyetin astım gelişiminde primer risk faktörü olmadığı vurgulanmıştır(140,143,144). Diğer yandan 2 yaş altında tekrarlayan hışıltılı solunumu olan hastaların içinde erkeklerin oranı kızlardan 2.4 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiş ve erkek cinsiyetin atopi ve hışıltılı solunuma daha fazla eğilimi olduğu vurgulanmıştır(145). Araştırmamızda astımlı hastaların %56.50'sinin cinsiyetinin erkek olduğu gözlemlendi. Astımlı erkek hasta sayısı fazla olmakla birlikte cinsiyetle atopi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Bu bulgu ülkemizde yapılmış olan diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Üst ve alt solunum yollarının birbiriyle ilişkili olduğu birçok epidemiyolojik çalışmada gösterilmiş olup astımlı hastaların %80.00'inden fazlasında rinit semptomlarının olduğu ve genellikle rinitin, astım gelişmeden ortaya çıktığı belirtilmiştir(146). Alerjik rinitin astım gelişiminde bir basamak olduğu ileri sürülmektedir ve astım şiddetini artıran bir faktör olduğu bilinmektedir(147,149). Yapılan bir çalışmada çocukluk çağında alerjik riniti olan olgular 10 yıl takip edilmiş,

%19.00 oranında astım ve hırıltılı solunum geliştiği saptanmıştır(148). Öte yandan astımlı hastaların %30.00-94.00'inde alerjik rinit bulunduğu bilinmektedir(150). Genel popülasyona göre astımlılarda alerjik rinit 5 kat daha fazla görülmektedir(150,151). Pinto Pereira ve ark'nın Batı Hindistanda astımlı çocuklarda yaptıkları bir çalışmada rinit oranını %53.90, Leynaert ve ark'ları ise astıma eşlik eden alerjik rinit oranını %78.00 olarak bildirmişlerdir(152,153). Ülkemizde yapılan çalışmalarda astıma eşlik eden en sık alerjik hastalığın alerjik rinit olduğu astımla yaklaşık %60.00 oranında birliktelik gösterdiği bildirilmiştir(140,157). Çalışmamızda astımlı hastaların %75.00'inde alerjik rinit saptandı. Alerjik rinit oranı literatürle uyumluluk göstermektedir.

Öksürük solunum sistemi sağlığının devamında çok önemli yere sahip bir savunma mekanizması olup çocuklarda çok sık görülen bir semptomdur(155). Astımda görülen öksürüğün asıl nedeni inflamatuvar sitokinlerin doğrudan veya neden oldukları ödem ve mukusun bronşlardaki öksürük reseptörlerini uyarmasıdır(156). Yapılan çalışmalarda astımda görülen sık semptom öksürüktür. Çalışmamızda astımlı hastaların en sık başvurunun öksürük olduğunu tespit ettik. %72.30 oranıyla öksürük ilk sırada, %17.10 ile hışıltılı/hırıltılı solunum ikinci en sık başvuru semptomu olduğunu gördük.

Alerjik rinitli hastaların serum total IgE düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçların rapor edildiği görülmektedir. Burrows ve arkadaşları astım prevalansı ile total IgE seviyesi arasında sıkı bir pozitif ilişki tespit ederken alerjik rinitin daha çok deri testi ile ilişkisinin bulunduğunu, serum IgE seviyesinden bağımsız olduğunu bildirmişlerdir(157). Akkaya ve arkadaşları hem prick testi hem de total IgE düzeylerinin alerjik rinit grubunda alerjik astımlılara göre daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir(158). Öztürk ve arkadaşları ise prick testi pozitif olan alerjik rinitli hastaların yaklaşık yarısında IgE yüksekliği saptarken, Yazısız ve arkadaşları çalışmalarında bu oranı %66,40 olarak saptamışlardır(159,160). Bu çalışmada alerjik rinitli hasta grubunda total IgE düzeyi %47.50 oranında yüksek tespit edilmiştir ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmuştur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Küf sporları havada en fazla bulunan partiküllerdir. Ev içi ve ev dışında bulunmaktadır. Küf sporlarının büyüklüğü 5 ile 50 µm arasında değişmektedir. Küfler kaynamaya ve donmaya karşı dayanıklıdır. Küfler rutubetli, karanlık bölgelerde ve çürüyen gıdalarda bulunur. Küfler hem mevsimsel hem de yıl boyu şikayetlere neden olabilir. Havadaki küf miktarı ilkbaharda ve yaz aylarında yağmurların yağması ile ve sonbahar aylarında yaprakların dökülmesi ile artmaktadır. Küflerin çoğu nemli ortamlarda bulunmaktadır. Sıcak ve nemli bölgelerde üreme imkanı bularak çoğalırlar. Soğuk ve kuru bölgelerde üreyemezler. Küf sporları solunum sisteminde etkili olabilir ve duyarlı kişilerde alerjik rinit ve astımı tetikleyerek yıl boyu ya da mevsimsel bulgulara neden olabilir. Dış ortam havasında en sıklıkla bulunan küf sporu türleri *Cladosporium* ve *Alternaria*'dır. Özellikle yağışlı mevsimlerde dış ortamdaki organik materyaller üzerinde ürerler ve havada yüksek konsantrasyona ulaşırlar. Ev içi ortamda ise en sık bulunan küf sporları *Aspergillus* ve *Penicillium*'dur. Ev içi ortamında bulunan küf sporları çok önemli alerjenlerdir ve özellikle ev içi ortamın ısı ve nemlilik durumuyla ilgilidir. Evin özellikle güneş görmeyen ve daha nemli olan bodrum katı, depo, banyo, mutfak gibi bölümlerinde, çamaşır ve bulaşık makinalarının arkalarında ve altlarında, pencere eşiklerinde, klimalarda, mutfak tezgahlarında, çeşme ve lavobaların kenarlarında, döşemelerde ve duvar kağıtları arkalarında ve asma tavanlarda bulunabilirler. Tesisatla ilgili problem olduğunda, duvarlarda üreyebilirler. Ayrıca, dış ortam küf sporları pencerelerin açık olduğu mevsimlerde iç ortamda yüksek konsantrasyona ulaşabilir. Küfler mevsimsel veya yıl boyu astım belirtilerine neden olabilir. Epidemiyolojik çalışmalarda *Alternaria Alternata* ve *Cladosporium Herbarum* astım gelişimi, seyri ve şiddeti ilişkili olabilir. *Aspergillus Fumigatus* da astıma neden olabilir. *Aspergillus Fumigatus* ayrıca bronkopulmoner aspergiloz etkenidir. *Candida* ve *Penicillium* türü küfler de astım belirtilerine neden olabilir.

İnhaler küf alerjisi olan kişinin alması gereken önlemler nelerdir?

- Ev havasında nem miktarını bir nem ölçer yardımıyla belirlemek ve %45'in üzerinde ise nemi düşürmek için girişimde bulunmak.
- Ev veya iş yerinde küflenmiş duvar, tavan veya eşya olup olmaması sorgulanmalıdır.
- Rutubetli boyası kabarmış duvarlar, banyo gibi ıslak ortamlarda duvar veya tavanlarda küf mantarları üremiş olabilir. Nemli duvarların seyreltilmiş çamaşır suyu veya muriatik asitle yıkanması küf üremesini engeller.
- Yine eski kitapların saklandığı kitaplıklarda çok sayıda küf bulunabilmektedir. Böyle bir ortam saptandığı takdirde rutubetli ortamlar düzeltilmeli, onarılmalı, küflenmiş ev eşyası, malzeme ve kitaplar evden uzaklaştırılmalıdır. Eğer ilk planda onarılamıyorsa mümkünse hasta bu odalara girmemelidir.
- Herkes uyurken az veya çok terlediğinden yastıklar ıslanır ve özellikle de köpük kauçuk yastıklarda küfler üreyebilir. Yastık ve yatak şiltelerinin özel bir kılıfla kaplanması yararlı olur.
- Banyo küveti, lavabo, duş ve tuvaletler hiç ıslak ve kirli bırakılmamalıdır.
- Mutfaktaki buhara karşı havayı dışarı çeken aspiratörler çok uygundur.
- Çöpler dışarıda plastik bir torbada kapalı olarak tutulmalıdır.
- Merkezi havalandırma sistemleri ve klimalar, küf mantar üremesine karşı özenle kontrol edilmeli, filtreleri sık sık temizlenmelidir.
- Çıplak zeminler tercih edilmelidir. Islak halı ve kilimler küflerin üremesi için ideal ortamlardır, bunlar evden uzaklaştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. WAO/EAACI Allerji Tanımlamaları, <http://www.eaaci.net/media/PDF/W/376.pdf> [23.05.2017]
2. Song, C. H. Skin sensitization in asthmatic children less than 36 months of age. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 1997; 79(3), 273-276.
3. Leung, R., Ho, P., Lam, C. K., & Lai, C. W. Sensitization to inhaled allergens as a risk factor for asthma and allergic diseases in Chinese population. *Journal of allergy and clinical immunology*, 1997; 99(5), 594-599.
4. Corsico, R., Cinti, B., Feliziani, V., Gallesio, M. T., Liccardi, G., Loreti, A., ... & Minelli, M. Prevalence of sensitization to *Alternaria* in allergic patients in Italy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 1998; 80(1), 71-76.
5. Guneser S, Atici A, Koksall F, Yaman A. Mold allergy in Adana, Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1994 Mar-Apr;22(2):52-4.
6. Neukirch C, Henry C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Is sensitization to *Alternaria alternata* a risk factor for severe asthma? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 1999 Apr;103(4):709-11.
7. Eggleston PA, Rosenstreich D, Lynn H, Gergen P, Baker D, Kattan M, Mortimer KM, Mitchell H, Ownby D, Slavin R, Malveaux F. Relationship of indoor allergen exposure to skin test sensitivity in inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998 Oct;102(4 Pt 1):563-70.
8. The International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISMC. *Lancet* 1998 ;351: 1225-32.

9. Durham SR, Church MK. Principles of allergy diagnosis. In: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM, editors. Allergy. 2nd ed. Philadelphia: Mosby; 2001. p. 3-16.
10. Leung R, HoP, Lam CWK, Lai CKW. Sensitization to inhaled allergens as a risk factor for asthma and allergic diseases in Chinese population. *J Allergy C/in Immuno* 1997;99:594-9.
11. Meklin T, Potus T, Pekkanen J. Effects of moisture-damage repairs on microbial exposure and symptoms in school children. *Indoor Air* 2005;15: 40–47.
12. Patovirta RL, Meklin T, Nevalainen A, Husman T. Effects of mould remediation on school teachers' health. *Int J Environ Health Res* 2004;14: 415–27.
13. Çobanoğlu N, Pekcan S, Aslan A, Kiper N. Solunan havada tehlikeler. *Astım Alerji İmmünol* 2005;3: 77–8.
14. Santilli J. Health effects of mold exposure in public schools. *Curr Allergy Asthma* 2002;2: 460–7.
15. Baybek S, Erkeköl FÖ, Çeter T, Mungan D, Özer F, Pınar NM et al. Sensitization to *Alternaria* and *Cladosporium* in patients with respiratory allergy and outdoor counts of mold spores in Ankara atmosphere, Turkey. *J Asthma* 2006;43: 421–6.
16. Li DW, Yang CS. Fungal contamination as a major contributor to sick building syndrome. *Adv Appl Microbiol* 2004;55: 31–112.
17. Sancak B. Alerjik Mantar Hastalıkları, Tanı ve Tedavi Yöntemleri. *T Klin Mikrobiyoloji-Enfeksiyon* 2003;2: 52–60.
18. http://www.mycology.adelaide.edu.au/Fungal_Descriptions/Hyphomycets/. [25.05.2017]
19. Yeğenoğlu Y. Monofazik Küfler. Editör: Bozkaya E. *Tıbbi Mikrobiyoloji 2*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 2005: 477–86.

20. Horner WE, Helbling A, Salvaggio JE, Lehrer SB. Fungal allergens. *Clin Microbiol Rev* 1995;8: 161–79.
21. Päivi M. Salo PhD, Samuel J. Arbes. *Alternaria alternata* antigens in US homes. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117: 473.
22. Hoog GS, Vitale RG. Çeviren: Kalkancı A. *Bipolaris*, *Exophiala*, *Scedosporium*, *Sporothrix* ve diğer esmer mantarlar. Editör: Murray PR. *Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara: Atlas Kitapçılık, 2009: 1898–917.
23. Larone, DH. *Medically important fungi. A guide to identification*. Second Edition. New York: Elsevier Publishers, 1987.
24. Yuluğ N, Kuştimur S. Fungal flora of Ankara air in the morning and evening. *Mikrobiyol Bult* 1977;11: 513–20.
25. Bush RK, Portnoy JM. The role and abatement of fungal allergens in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107: 430–40.
26. Kantarcıoğlu AS, Yücel A. *Aspergillus* cinsi mantarlar ve invaziv aspergilloz: Mikoloji, patogenez, laboratuvar tanımı, antifungallere direnç ve duyarlılık deneyleri. *Cerrahpasa Tıp Fak Derg* 2003;34: 140–57.
27. Kuhn DM, Ghannoum MA. Indoor mold, toxigenic fungi, and *Stachybotrys chartarum*: Infectious disease perspective. *Clin Microbiol Rev* 2003;16: 144–72.
28. Comtois P. The experimental research of *Charles H. Blackley*. *Aerobiologia* 1995;11: 63–8.
29. Platt SD, Martin CJ, Hunt SM, Lewis CW. Damp housing, mould growth and symptomatic health state. *Br Med J* 1989;298: 1673–8.
30. Taskinen T, Hyvarinen A, Meklin T. Asthma and respiratory infections in school children with special reference to moisture and mold problems in the school. *Acta Paediatr* 1999;88: 1373–9.

31. Brunekreef B, Dockery DW, Speizer FE, Ware JH, Spengler JD, Ferris 143 BG. Home dampness and respiratory morbidity in children. *Am Rev Respir Dis* 1989;140: 1363–7.
32. Hardin BD, Kelman BJ, Saxon A. Adverse human health effects associated with molds in the indoor environment. *J Occup Environ Med* 2003;45: 470–8.
33. Mazur L, Kim J. Spectrum of noninfectious health effects from molds. Committee on Environmental Health, American Academy of Pediatrics. *138 Pediatrics* 2006;118: 1909–26.
34. Bush RK, Prochnau JJ. *Alternaria*-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113: 227–34.
35. Verhoeff AP, Burge HA. Health risk assessment of fungi in home environments. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78: 544–54.
36. Simon-Nobbe B, Denk U, Pöll V, Rid R, Breitenbach M. The spectrum of fungal allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;145: 58–86.
37. Corey JP, Kaiseruddin S, Gungor A. Prevalence of mold-specific immunoglobulins in a Midwestern allergy practice. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117: 516–20.
38. Hsieh KH, Shen JJ. Prevalence of childhood asthma in Taipei, Taiwan, and other Asian Pacific countries. *J Asthma* 1988;25: 73–82.
39. Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. *BMJ* 2002;325: 411–4.
40. Targonski PV, Persky VW, Ramekrishnan V. Effect of environmental molds on risk of death from asthma during the pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95: 955-61.

41. Mari A, Schneider P, Wally V, Breitenbach M, Simon Nobbe B. Sensitization to fungi: epidemiology, comparative skin tests and IgE reactivity of fungal extracts. *Clin Exp Allergy* 2003;33: 1429–38.
42. Denning DW, O’Driscoll BR, Hogaboam CM, Bowyer P, Niven RM. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur Respir J* 2006;27: 615–26.
43. Maurya V, Gugnani HC, Sarma PU, Madan T, Shah A. Sensitization to *Aspergillus* antigens and occurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma. *Chest* 2005;127: 1252–9.
44. Tariq SM, Matthews SM, Stevens M, Hakim EA. Sensitization to *Alternaria* and *Cladosporium* by the age of 4 years. *Clin Exp Allergy* 1996;26: 794–8.
45. Bush RK, Portnoy JM, Saxon A, Terr AI, Wood RA. The medical effects of mold exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117: 326–33.
46. Allen DH, Basten A, Williams GV, Woolcock AJ. Familial hypersensitivity pneumonitis. *Am J Med* 1975;59: 505–14.
47. Ando M, Hirayama K, Soda K, Okubo R, Araki S, Sasazuki T. HLA-DQw3 in Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis induced by *Trichosporum cutaneum*. *Am Rev Respir Dis* 1989;140: 948–50.
48. Montana E, Etzel R, Allan T, Horgan T, Dearborn D. Environmental risk factors associated with pediatric idiopathic pulmonary hemorrhage and hemosiderosis in a Cleveland community. *Pediatrics* 1997;99: 117–24.
49. Vesper S, Dearborn D, Yike I, Sorenson W, Haugland R. Hemolysis, toxicity and randomly amplified polymorphic DNA analysis of *Stachybotrys chartarum* strains. *Appl Environ Microbiol* 1999;65: 3175–81.

50. Vojdani A, Campbell A, Kashanian A, Vojdani E. Antibodies against molds and mycotoxins following exposure to toxigenic fungi in waterdamaged building. *Arch Environ Health* 2003;58: 324–36.
51. Savilahti R, Uitti J, Laippala P, Hussman T, Reiman M. Immunoglobulin G antibodies of children exposed to microorganisms in a water-damaged school. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13: 438–42.
52. Dales R, Miller D, White J, Dulberg C, Lazarovitis A. Influence of residential fungal contamination on peripheral blood lymphocyte populations in children. *Arch Environ Health* 1998;53: 190–5.
53. Rea WJ, Didriksen N, Simon TR, Pan Y, Fenyves EJ, Griffiths B. Effects of toxic exposure to molds and mycotoxins in building-related illnesses. *Arch Environ Health* 2003;58: 399–405.
54. Beijer L, Thorn J, Rylander R. Mould exposure at home relates to inflammatory markers in blood. *Eur Resp J* 2003;21: 317–22.
55. İnci R. Toplu yaşam ortamlarındaki mantarlar ve halk sağlığı açısından önemi. Editörler: Yeğenoğlu Y, Erturan Z. 3. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi, Tutanaklar. Ankara: TMC Yayınları 2003: 120–9.
56. Sabuncuoğlu SA, Baydar T, Giray B, Şahin G. Mikotoksinler: Toksik Etkileri, Degredasyonları, Oluşumlarının Önlenmesi ve Zararlı Etkilerinin Azaltılması. *Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dergisi* 2008;28: 63–92.
57. Lieberman A. Explosion of mold cases in homes, workplaces and occupational medicine practices. Presented at the 21st Annual Symposium on Man and His Environment in Health and Disease, Dallas, Texas, 2003: 19–22.
58. Richard J, Plattner R, May J, Liska S. The occurrence of ochratoxin A in dust collected from a problem household. *Mycopathologica* 1999;146: 99– 103.

59. Kristensen P, Irgens L, Andersen A, Bye AS, Sundheim L. Gestational age, birth weight, and perinatal death among births to Norwegian farmers, 1967–1991. *Am J Epidemiol* 1997;146: 329–38.
60. Cheta D. Animal models of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11: 11–9.
61. Hoffmeister PA, Storer BE, Sanders JE. Diabetes mellitus in long-term survivors of pediatric hematopoietic cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26: 81–90.
62. Kınıklı G, Tokgöz G. Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonları. Editör: Ustaçelebi Ş. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999: 211–9.
63. Ibiapina C, Sarinho ES, Camargos PA, Andrade CR, Cruz Filho AA. Allergic Rhinitis: epidemiological aspects, diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol* 2008;34: 230–40.
64. Altınöz S, Arıkan Z, Ersoy B, Çelik SS, Aydoğan A. Alerjik hastalıkların tanısında spesifik IgE tayininin önemi. *İnönü Univ Turgut Özal Tıp Merk Derg* 1998;5: 153–7.
65. Yalçın I. Alerjik Hastalıkların Tanısında Karşılaşılan Sorunlar. *T Klin Alerji-As-tım* 2000;2: 1–6.
66. Keleş N. Alerjik Rinitte Tanı. *Alerjiler Sempozyumu, İstanbul* 2001: 91–4.
67. Harmancı E, Us T, Özdemir N, Akgün Y, Aydın A, Mutlu S. Solunum sistemi alerjisini saptamada kullanılan deri testleri ve kemiluminesans tekniği ile bakılan serum spesifik IgE arasındaki ilişki. *Solunum* 2000;2: 31–5.
68. Ergin Ç, Kaleli İ, Mete E, Şimşek C. Bir kazı döneminde Laodikeia rekreasyon ortamında hava küflerinin değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2009; 43(2): 277-84

69. Asan A, Ilhan S, Sen B, et al. Airborne fungi and Actinomycetes concentrations in the air of Eskişehir city (Turkey). *Indoor Built Environ* 2004; 13(1): 63-74.
70. Aydogdu H, Asan A, Tatman Otkun M, Ture M. Monitoring of fungi and bacteria in the indoor air of primary schools in Edirne city, Turkey. *Indoor Built Environ* 2005; 14(5): 411-25.
71. Colakoglu G. Indoor and outdoor mycoflora in the different districts of the city of Istanbul (Turkey). *Indoor Built Environ* 2004; 13(2): 91-100.
72. Sakiyan N, Inceoglu O. Atmospheric concentrations of *Cladosporium* link and *Alternaria* nees spores in Ankara and the effects of meteorological factors. *Turk J Bot* 2003; 27(2): 77-81.
73. Celtik C, Okten S, Okutan O, et al. Investigation of indoor molds and allergic diseases in public primary schools in Edirne city of Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011; 29(1): 42-9.
74. Aydogdu H, Asan A, Tatman Otkun M. Indoor and outdoor airborne bacteria in child day-care centers in Edirne City (Turkey), seasonal distribution and influence of meteorological factors. *Environ Monit Assess* 2010; 164(1-4): 53-66.
75. Ceylan E, Ozkutuk A, Ergor G et al. Fungi and indoor conditions in asthma patients. *J Asthma* 2006; 43(10): 789-94.
76. Ozkutuk A, Ceylan E, Ergor G, et al. The relationship between moulds isolated from indoor air and features of the house environment. *Indoor Built Environ* 2008; 17(3): 269-73.
77. Kalyoncu F. Indoor aeromycological study in Manisa, Turkey. *J Environ Sci Technol* 2008; 1(2): 85-9.
78. Şimşekli Y, Akkaya A, Gücin F, Ünlü M, Yorgancıgil B. Isparta şehrinin havasında bulunan allerjen fungus sporları. *Akciğer Arşivi* 2000; 1(1): 1-5.

79. Cetinkaya Z, Fidan F, Unlu M, Hasenekoglu I, Tetik L, Demirel R. Assessment of indoor air fungi in Western-Anatolia, Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2005; 23(2-3): 87-92.
80. Efe Ç, Hasenekoğlu İ. A study on microfungi flora of Erzurum's outdoor air. *Dumlupınar Ünv Fen Bilim Ens Derg* 2004; 6: 53-66.
81. Yuluğ N, Kuştimur S. Ankara'nın çeşitli semtlerinde ev içi ve ev dışı havasının fungal florası. *Mikrobiyol Bul* 1977; 11(3): 355-64.
82. Menteşe S, Rad AY, Arısoy M, Güllü G. Ankara şehir atmosferinde biyoaerosol seviyelerinin mekansal değişimi. *Ekoloji* 2009; 73(1): 21-8.
83. Haliki-Uztan A, Ates M, Abaci O, et al. Determination of potential allergenic fungal flora and its clinical reflection in suburban elementary schools in Izmir. *Environ Monit Assess* 2010; 168(1-4): 691-702.
84. Saylam E, Çayır U, Özcan C, Ergin Ç, Kaleli İ. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi odalarının iç ortam havasında küf floranın değerlendirilmesi. *Pam Tıp Derg* 2011; 4(2): 80-5.
85. Özcan S, Çalışkan Ş, Kocaeli bölgesinde atopik hastalık semptomları ile hastaneye başvuran hastalarda mantar alerjisi prevalansı. *Mikrobiyoloji Bülteni* 2006; 40: 383-387.
86. Akçay A, Tamay Z, İnan M, Gürses D, Zencir M, Öneş Ü ve ark. Denizli'deki 13-14 yaş okul çocuklarında alerjik hastalık belirtilerinin yaygınlığı. *Turk Ped Arş* 2006;41: 81- 6.
87. Çeter T, Pınar N, Türkiye'de yapılan atmosferik fungus spor çalışmaları ve kullanılan yöntemler. *Asthma Allergy Immunol* 2009; 7:3-10.
88. D'Amato G, Spieksma FTM. Aerobiologic and clinical aspects of mould allergy in Europe. *Allergy* 1995;50:870-7.

89. Pulimood TB, Corden JM, Bryden C, Sharples L, Nasser SM. Epidemic asthma and the role of the fungal mold *Alternaria alternata*. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(3):610-7.
90. McFadden ER. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 1991; 324:359-63.
91. Küçükosmanoğlu E, Keskin Ö. Gaziantep'te Çocuklarda Solunum Allerjenleri Duyarlılığı. *Astım Allerji İmmünoloji* 2008;6:141-5.
92. Yazıcıoğlu M, Oner N, Cetlik C, Okutan O, Pala O. Sensitization to common allergens, especially pollens, among children with respiratory allergy in the Trakya region of Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2004;22:183-90.
93. Yılmaz A, Tuncer A, Sekerel BE, Adalıoğlu G. Cockroach allergy in a group of Turkish children with respiratory allergies. *Turk J Pediatr* 2004;46:344-9.
94. Harmancı K, Bakıtaş A, Türkteş İ. Sensitization to Aeroallergens in Preschool Children with Respiratory Problems in Ankara, Turkey. *Turkish Respiratory Journal* 2006;7(1):10-4.
95. Bavbek S, Erkeköl FO, Ceter T, et al. Sensitization to *Alternaria* and *Cladosporium* in Patients with Respiratory Allergy and Outdoor Counts of Mold Spores in Ankara Atmosphere, Turkey. *J Asthma* 2006;43:421-6.
96. Sritipsukho P. Aeroallergen Sensitivity Among Thai Children with Allergic Respiratory Disease: A Hospital-Based Study. *Asian Pac J Allergy and Immunol* 2004;22:91-5.
97. Kidon MI, See Y, Goh A, Chay OM, Balakrishnan A. Aeroallergen sensitization in pediatric allergic rhinitis in Singapore: Is airconditioning a factor in the tropics? *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:340-3.

98. Arshad SH, Tariq SM, Matthews S, Hakim E. Sensitization to Common Allergens and Its Association With Allergic Disorders at Age 4 Years: A Whole Population Birth Cohort Study. *Pediatrics* 2001 Aug;108:2.
99. Kidon MI, Chiang WC, Liew WK, Lim SH, See Y, Goh A, et al. Sensitization to dust mites in children with allergic rhinitis in Singapore: does it matter if you scratch while you sneeze? *Clin Exp Allergy* 2005;35:434-40.
100. Klink M, Cline MG, Halonen M, Burrows B. Problems in defining normal limits for serum IgE. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 440-4.
101. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 73-80.
102. Bayram A, Oymak S, Gülmez İ, Demir R, Büyükoğlan H. Astımda Atopi ve Alerjik Rinit Sıklığı. *Erciyes Tıp Dergisi* 2010; 32: 27-34.
103. Kalpaklıoğlu AF, Emekçi M, Ferizli A, Misirligil Z. House-Dust Mite Working Group. A survey of acarofauna in Turkey: comparison of seven different geographic regions. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25: 185-90.
104. Çiftçi İH, Çetinkaya Z, Atambay M, Kiyildi N, Aycan OM, Daldal N. House dust mite fauna in Western Anatolia, Turkey. *Korean J Parasitol* 2006; 44: 259-64.
105. Bıçakçı A, Tatlıdil S, Canitez Y, Malyer H, Sapan N. Mustafa Kemal Paşa ilçesi (Bursa) atmosferindeki alerjen *Alternaria Sp.* ve *Cladosporium Sp.* sporları. *Akciğer Arşivi* 2001; 2: 69-72.
106. Sapan N, Tunalı Ş. Bölgemizdeki ekstresek astmalı çocuklarda spesifik deri testleri ile belirlenen inhalan alerjenlerin dağılımı. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1990; 3: 387-91.

- 107.Güneser S, Atici A, Köksal F, Yaman A. Mold allergy in Adana, Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1994; 22: 52-4.
- 108.Iossifova YY, Reponen T, Ryan PH, et al. Mold exposure during infancy as a predictor of potential asthma development. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102: 131-7.
- 109.Turan ME, Ergüven M, Özdemir M. Alerjik rinit ve bronşial astımlı çocuklarda prenatal ve çevresel risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Nobel Med* 2013; 9: 32-7.
- 110.Karaman O, Turgut CS, Uzuner N, et al. The determination of asthma, rhinitis, eczema, and atopy prevalence in 9- to 11-year-old children in the city of Izmir. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:319-24.
- 111.Yuksel H, Dinc G, Sakar A, et al. Prevalence and Comorbidity of Allergic Eczema, Rhinitis, and Asthma in a City in Western Turkey. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:31-5.
- 112.Kılıç M, Taşkın E. Alerjik Astımlı Çocukların Klinik Özelliklerinin ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. *Fırat Tıp Derg/Firat Med J* 2015; 20(4): 199-20.
- 113.Szeffler SJ. Advances in pediatric asthma in 2010: addressing the major issues. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 102-15.
- 114.Custovic A, Simpson A. The role of inhalant allergens in allergic airways disease. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22: 393-401.
- 115.D'Amato G, Cecchi L, Bonini S, et al. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy* 2007; 62: 976-90.
- 116.Eller E, Roll S, Chen CM, et al. Meta-analysis of determinants for pet ownership in 12 European birth cohorts on asthma and allergies: a GA2LEN initiative. *Allergy* 2008; 63: 1491-8.

117. Almqvist C, Egmar AC, vanHage-Hamsten M, et al. Heredity, pet ownership, and confounding control in a population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 800-6.
118. Montealegre F, Meyer B, Chardon D, et al. Comparative prevalence of sensitization to common animal, plant and mould allergens in subjects with asthma, or atopic dermatitis and/or allergic rhinitis living in a tropical environment. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 51-8.
119. Mungan D, Çelik G, Bavbek S, Mısırlıgil Z. Pet allergy in Turkey: how important with a low pet ownership ratio. *Allergy Asthma Proc* 2003; 24: 137-42.
120. Weiss ST, Horner A, Shapiro G, Sternberg AL. The prevalence of environmental exposure to perceived asthma triggers in children with mild-to-moderate asthma: data from the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 634-40.
121. Emek BP, Bülbül LG, Altinel N, Hatipoğlu S, Bülbül A. Astım Tanısı Alan Beş-On Beş Yaş Arası Çocuklarda Anne Sütü ile Beslenme Süresi ve İnek Sütüne Başlama Zamanının Astım Gelişimi Üzerine Etkisi. *Çocuk Dergisi* 2011; 11: 19-25.
122. Yüksekaya H, Reisli İ, Keser M, Keleş S. Astımlı hastalarımızın klinik ve laboratuvar özellikleri ve bunları etkileyen faktörler. *Türk Ped Arş* 2006; 41: 112-22.
123. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) updated. Available from: <http://www.ginasthma.org/2011>
124. Yıldırım M, Özcanlı Ç. Atopik Dermatit. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg* 2004;11(2):21-5.
125. Escarrer Jaume M, Muñoz-López F. Role of aeroallergens in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2002;30(3):126-34.

- 126.Olbricht SM, Bigby ME, Arndt KA. Atopic dermatitis. Manual of clinical problems in Dermatology 1th USA, Little, Brown and Co 1992: 247-50.
- 127.Maden MU, Beyazıt EÖ, Özarmağan G. Atopik dermatitte ev tozu akarı antijenleri ile atopi yama testi, prick test ve spesifik IgE sonuçları. *Türkderm* 1998: 158-63.
- 128.Koshibu T, Kishida M, Suzuki I, Nagayama T, Kabayama H, Saito Y.The new criteria for skin prick test of atopic early infants--diagnosis for hypersensitivity of egg white. *Alerugi* 1997;46(12):1227-34.
- 129.Sapan N, Canitez Y. Atopik Yürüyüş ve Allerjik Hastalıklar – Derleme. *J Curr Pediatr* 2006; 4
- 130.Rhodes HL, Sporik R, Thomas P et al. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *JACI* 2001; 108:720-5.
- 131.Rhodes HL, Thomas P, Sporik R,, et al. A birth cohort study of subjects at risk of atopy: twenty-two-year follow-up of wheeze ant atopic status. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:176-80.
- 132.Kjellman B, Hattevig G. Allergy in early and late onset atopic dermatitis. *Acta Paediat* 1994; 83:229-31.
- 133.Warner JO. ETAC Study Group. A double-blinded, randomized placebo-controlled trial of cetirizinein preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months treatment and 18 months posttreatment follow-up. *JACI* 2001; 108:929-37.
- 134.Akdis AC, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *JACI* 2006; 118:152-69.

135. Akdis AC, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy* 2006; 61:969-87.
136. Oshma Y, Yamada A, Hiraoka M, et al. Early sensitization to house dust mite is a major risk factor for subsequent development of bronchial asthma in Japanese infants with atopic dermatitis: result of a 4 year follow-up study. *Annals of Allergy Asthma Immunol* 2002; 89:265-70.
137. Berhman RE, Kliegman RM, Arvin AM, Sly MR. Allergic Disorders. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16 ed. WB Saunders Company, USA. 2000: 664-680
138. Schomerus GK, Stevenson J, Plomin R. Genes and Environment in Asthma : A study of 4 years of old twins. *Arch Dis Child* 2001 85:398
139. Bahçeciler NN, Sultançiftliğinde astım prevalansı ve risk faktörleri. 2. Ulusal Çocuk Solunum Kongresi , Özet Kitabı, 8-10 Haziran 2002, İstanbul
140. Kendirli SG, et al. Prevalance of childhood allergic disease in Adana, Southern Turkey. *Eur J. Epidemiol* 1998;14:347-50
141. Cengizler RM, Dibek E. Evaluation of risk factors in patients diagnosed as bronchial asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006; 34: 4-9.
142. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based, chort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349: 1414-22.
143. Öktem S, Girit N, Vitrinel A, Toguç G. Hastanemizde izlenen ekstresek astımlı çocukların klinik ve sosyodemografik özelliklerinin değerlendirilmesi. Uluslararası Katılımlı İkinci Astım ve Alerjik Hastalıklar Kongresi, Özet Kitabı, Poster Sunumu

- 144.Yazıcıoğlu M, Çeltik C, Öner M, Okutan Ö, Pala Ö. Solunum yolu alerjisi olan çocuklarda yaşadıkları bölgeye göre saptanan alerjenlerin dağılımı. Uluslararası Katılımlı İkinci Astım ve Alerjik Hastalıklar Kongresi, Poster Sunumu
- 145.Dere A, Yalçın I, Öneş U, Güler N, Somer A, Diri S. Hışiltılı solunumu olan çocuklarda atopinin sıklığı. Dokuzuncu Alerji ve Klinik İmmünoloji Kongresi, Özet Kitabı, Poster Sunumu
- 146.Annesi- Maesona I. Epidemiological evidence of the occurrence of sinusitis in asthmatics. *Allergy* ;54 (Suppl. 57) :7-13
- 147.Rowe-Jones JW. The link between the nose and lung, perennial rhinitis and asthma:is it the same disease? *Allergy* 1997 ;52 (Suppl.36) :20-8
- 148.Setipane RJ, Hagy GW. Long term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: A 23 year follow-up study of college students. *Allergy Proc.* 1994; 15:21-25
- 149.Panwells R. *Clin Exp Allergy* 1998 ;28 (Suppl.2):37-40
- 150.Silverman M. *Asthma in Childhood.* London: Current Medical Literature LTD. 1985:5-6
- 151.Saraçlar Y, Yiğit Ş, Adalıoğlu G, Tuncer A, Tunçbilek E. Ankara'da ilkokul çocuklarında alerjik hastalıkların prevalansı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1994;37;215-226
- 152.Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, et al. Atopic dermatitis in early infancy predicts allergic airway disease at 5 years. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 965-70.
- 153.Pinto Pereira LM, Jackman J, Figaro N, et al. Health burden of co-morbid asthma and allergic rhinitis in West Indian children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2010; 38: 129-34.

- 154.Erel F, et al. The allergen spectrum in turkey and relationships between allergens and age, sex, birth month, birth place, blood groups and family history of allergy. J İvestig Allergol Clin Immunol 1998;8:226-233
- 155.Kuyucu S. Kronik öksürüklü çocukta tanısal yaklaşım.Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2007;3(9):22-31
- 156.Medical Akademi. Allerji/Astım Ders Notları [31.05.2017] <https://www.medikalakademi.com.tr/astim-tani-ve-tedavisi>
- 157.Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. N Engl J Med 1989;320:271-7.
- 158.Akkaya A, Ünlü M, Uygun N. Isparta yöresinde allerjik astma ve allerjik rinitli olgularda prick test ve total ıge sonuçlarının değerlendirilmesi. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 1995;2:29-32.
- 159.Öztürk Ö, Tokmak A, Güçlü E, Yıldızbaş Ş, Gültekin E. Düzce’de allerjik rinitli hastalarda prick testi sonuçları. Düzce Tıp Dergisi 2005;1:11-4.
- 160.Yazısız V, Yalçın AD, Afacan B, Avcı AB, Terzioğlu E. Antalya bölgesindeki allerjik rinitli hastaların değerlendirilmesi. Astım Allerji İmmünoloji 2007;5:61-6.

